

Le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM)

Présentation générale et bilan des premières années
de fonctionnement (1998-2004)



1 Avant-propos p. 5**2 Le contexte scientifique et de santé publique** p. 6

2.1 | L'amiante : nature et usages p. 6

2.2 | Principales circonstances d'exposition à l'amiante p. 8

2.3 | Professions et secteurs exposés p. 9

2.4 | Niveaux d'exposition p. 9

2.5 | Les principaux effets sur la santé p. 10

2.6 | Évolution de l'incidence du mésothéliome pleural - Prévisions p. 11

3 Les objectifs du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) p. 13

3.1 | Les origines du PNSM p. 13

3.2 | Principaux objectifs du PNSM p. 13

4 Comment fonctionne le PNSM ? p. 15

4.1 | Organisation scientifique du programme et couverture géographique p. 15

4.2 | Les méthodes : principales procédures mises en œuvre p. 17

5 Incidence p. 23

5.1 | Description des cas enregistrés p. 23

5.2 | Estimation de l'incidence nationale du mésothéliome pleural p. 26

5.3 | Confrontation PMSI/PNSM p. 32

6 Confirmation anatomopathologique et clinique p. 38

6.1 | Bilan quantitatif p. 38

6.2 | Études et recherches p. 40

7	Expositions - étiologie	p. 44
7.1	Étude des facteurs de risque du mésothéliome pleural	p. 44
7.2	Proportion de mésothéliomes attribuables à l'exposition professionnelle à l'amiante en France	p. 51
7.3	Professions et secteurs d'activité les plus à risque de mésothéliome chez les hommes	p. 51
7.4	Action de prévention du risque Amiante : étude de faisabilité	p. 54
7.5	Conclusions	p. 56

8	Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles	p. 57
8.1	Mésothéliome pleural et régimes de protection sociale	p. 57
8.2	La réparation du mésothéliome pleural dans le cadre du RGSS	p. 57
8.3	Méthodes	p. 58
8.4	Résultats	p. 59
8.5	Conclusions	p. 61

9	Bilan d'ensemble et perspectives : le PNSM-II	p. 63
9.1	Bilan d'ensemble	p. 63
9.2	Est-il utile de poursuivre le PNSM ?	p. 63
9.3	Évolutions envisagées pour les activités du PNSM	p. 65
9.4	Volets incidence, confirmation anatomopathologique et clinique	p. 65
9.5	Volet expositions - Étiologie	p. 67
9.6	Volet évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles	p. 67
9.7	Synthèse : objectifs et activités du "PNSM-II"	p. 68

	Références bibliographiques	p. 70
--	------------------------------------	--------------

	Annexes	p. 72
--	----------------	--------------

La fiche de signalement (annexe 3), l'autoquestionnaire (annexe 4) et le questionnaire (annexe 5) "Enquête nationale santé environnement" sont téléchargeables sur le site Internet de l'InVS (http://www.invs.sante.fr/publications/PNSM/1998_2004).

Le programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM)

Présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998 - 2004)

Rédaction du rapport : Marcel Goldberg, Patrick Rolland, Anabelle Gilg Soit Ilg, Soizick Chamming's, Stéphane Ducamp, Françoise Galateau-Sallé, Patrick Brochard, Jean-Claude Pairon, Philippe Astoul, Catherine Frenay, Ellen Imbernon (membres du Comité de coordination technique du PNSM), Béatrice Geoffroy-Perez.

Ont participé aux travaux du PNSM

Coordination scientifique générale : Marcel Goldberg, Ellen Imbernon, Anabelle Gilg Soit Ilg, Département santé travail (DST) – InVS.

Confirmation anatomopathologique : Françoise Galateau-Sallé, Anne de Quillacq, Laboratoire d'anatomie pathologique CHU, Groupe Mésopath et Inserm ERI3, Caen.

Confirmation clinique : Philippe Astoul, Christian Boutin, Catherine Frenay, Myriam Ramadour, Patrick Sudour, Département des maladies respiratoires - Hôpital Sainte – Marguerite, et UPRES 3287 – Université de la Méditerranée – Faculté de médecine de la Timone, Marseille.

Incidence : réseau des Registres du cancer Francim - Patrick Arveux, Arlette Danzon, Fabienne Demesmay, Valérie Queuche, Registre des Tumeurs du Doubs, Besançon, Guy Launoy, Inserm ERI3, Caen. Pour la confrontation PNSM-PMSI : Béatrice Geoffroy-Perez (DST-InVS).

Expositions - étiologie : Patrick Brochard, Hélène Berron, Christel Dantas, Stéphane Ducamp, Céline Gramond, Anne Jaffré, Marie-Laure Marty, Sandrine Pasquet-Elia, Sandrine Schwall, Patrick Rolland, Marianne Savès, Laboratoire santé travail environnement (LSTE), Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux.

Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles : Jean-Claude Pairon, Soizick Chamming's, Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris Île-de-France (IIMTPIF), Paris, et Inserm E03-37, Créteil.

Enquêtes auprès des sujets inclus : Karine Astruc (Registre Côte-d'Or, Dijon), Patrick Benattar (Registre Hérault, Montpellier), Hélène Berron (Registre Aquitaine, Bordeaux), Céline Berthaut (IIMTPIF, Paris), Véronique Bouvier (Registre Basse-Normandie, Caen), Ana-Maria Chouillet (Registre Loire-Atlantique, Nantes), Christine Cotte (Registre Somme, Amiens), Marie-Line De Abreu (Registre Isère, Meylan), Patricia Delafosse (Registre Isère, Meylan), Cécile Dufour (Registre Bas-Rhin, Strasbourg), Mireille Grandadam (Registre Haut-Rhin, Colmar), Carine Halby (Registre Basse-Normandie, Caen), Karim Khairi (Registre Hérault, Montpellier), Pascale Louvat (Registre Doubs, Besançon), Sandrine Schwall (Registre Aquitaine, Bordeaux), Madeleine Sousbie (Registre Isère, Meylan), Anne-Delphine Tagri (Registre Loire-Atlantique, Nantes), Pascale Vialard (Registre Tarn, Albi), Assia Yacine (Registre Côte-d'Or, Dijon), Mathieu Zazzo (IIMTPIF, Paris).

Comité scientifique : Paolo Boffetta (président), Edmond Chailleux, Jacques Estève, Jean Faivre et Denis Hémon.

Remerciements : aux experts ayant participé aux travaux sur la comparaison de méthodes d'expertise des calendriers professionnels : Yvon Creau (Cram Normandie), Michel Hery (INRS, Nancy), Jacques Laureillard (Cram Île-de-France), Mohammed-Brahim Brahim (AMST, Toulouse), Ewa Orlowski (DST-InVS), Christophe Paris (CHU, Nancy) ; à Moufid Hajjar (CHU Bordeaux) pour sa collaboration sur l'exploitation des données du PMSI ; ainsi qu'aux représentants des gestionnaires du risque Amiante de la région Aquitaine : Jean-Louis Barat (Cram), Catherine Dalm (DRTEFP), Jean-Louis Martegoutte (Drass) et aux représentants de la CnamTS : Nicole Bertin, Odile Regnier et Gilles Évrard pour leur collaboration au volet "Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles".

Financement : le PNSM est financé par la Direction des relations du travail, la Direction générale de la santé et l'Institut de veille sanitaire. Il a également bénéficié d'un financement de la Fondation de la recherche médicale.

Mis en place en 1998 à la demande de la Direction des relations du travail (DRT) et de la Direction générale de la santé (DGS), le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM), qui associe plusieurs équipes aux compétences complémentaires coordonnées par le Département santé travail (DST) de l'Institut de veille sanitaire (InVS), a pour but de constituer un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française, à travers le suivi permanent du mésothéliome de la plèvre, pathologie choisie pour des raisons qui sont précisées plus loin.

Un programme de surveillance épidémiologique aussi complexe que le PNSM, développé à l'échelle nationale mais largement décentralisé dans sa mise en œuvre, construit pour l'essentiel *de novo* (même s'il s'est appuyé sur la coopération avec les registres du cancer du réseau Francim) mettant en œuvre de lourdes procédures, n'a pu produire des résultats d'intérêt qu'après quelques années de rodage et de fonctionnement. Depuis l'origine du PNSM, les premiers résultats ont déjà fait l'objet de plusieurs publications "sectorielles", sous des formes diverses (communications, rapports, plaquettes d'information...), concernant des points spécifiques ; on en trouvera la liste en Annexe 1.

Outre ces publications, qui par nature portent sur des aspects particuliers, il a également semblé utile de présenter le PNSM dans son ensemble afin d'avoir un point de vue global sur ses objectifs et ses méthodes.

Ce sont les premières années d'activité de ce programme, original à plusieurs égards, qui sont résumées ici. Afin d'illustrer l'apport du PNSM au décideur public, aux acteurs de la santé au travail et de la santé publique et au monde de la recherche, divers résultats déjà obtenus, ayant pour la plupart déjà fait l'objet de publications, sont également résumés dans ce document.

Tout d'abord, nous résumons les principaux aspects scientifiques et de santé publique posés par l'amiante, en nous reposant largement sur le rapport de l'expertise collective publié par l'Inserm en 1997, actualisé par des données plus récentes.

Ensuite, nous présentons les principes du PNSM : objectifs, méthodes mises en œuvre et quelques résultats essentiels.

Enfin, nous envisageons les perspectives d'avenir du programme et ses développements potentiels.

2 Le contexte scientifique et de santé publique¹

2.1 | L'amiante : nature et usages

“Amiante” est un terme générique qui recouvre une variété de silicates formés naturellement, qu'une opération mécanique appropriée transforme en fibres utilisables industriellement. On distingue fondamentalement deux variétés d'amiante : le chrysotile et les amphiboles, qui comprennent cinq espèces distinctes : anthophyllite, amosite, crocidolite, actinolite et trémolite, chacune différant de l'autre par sa composition chimique.

Les fibres d'amiante sont des minéraux aux propriétés physiques et chimiques exceptionnelles qui ne brûlent pas, résistent remarquablement aux diverses agressions chimiques et présentent une résistance mécanique élevée à la traction. Ces propriétés ont favorisé le développement de l'utilisation des fibres d'amiante sous de multiples formes, pour la fabrication de nombreux produits industriels de grande consommation ou dans la construction des bâtiments.

La production et l'utilisation de l'amiante ont augmenté dès le début du XX^e siècle. Aux États-Unis, la consommation d'amiante a atteint son apogée dans les années 1950 à 1970. En France, il existait encore 8 usines en 1991 qui produisaient 540 000 tonnes d'amiante-ciment.

C'est dans le **secteur de la construction** que l'amiante a été le plus largement utilisé à diverses fins. Le matériau à base d'amiante le plus utilisé est l'amiante-ciment. Composé d'un mélange de ciment et de fibres (environ 10 % de fibres et 90 % de ciment), ce matériau est le plus utilisé en France dans le second œuvre depuis la fin des années 1960. D'autres produits manufacturés contenant de l'amiante ont été utilisés dans la construction. Il s'agit principalement de dalles de revêtement de sol utilisées depuis la guerre jusqu'à la fin des années 1980, de revêtements en vinyle expansé en relief sur carton d'amiante utilisés dans les années 1970, de produits isolants ou ignifuges pour le calorifugeage des chaudières, tuyaux et autres installations thermiques, de produits d'étanchéité (joints d'amiante élastomères, garnitures spéciales), de carreaux de feutre, des feutres bituminés, des cartons utilisés en remplissage de plafonds, cloisons et portes coupe-feu, de certains

enduits ou colles pour revêtements céramiques, dans des textiles pour joints d'étanchéité et de produits isolants divers. En dehors des produits industriels utilisés dans la construction des bâtiments, l'amiante a été utilisée sous la forme de flocages destinés à accroître la résistance au feu des structures ou encore améliorer l'isolation phonique ou acoustique. La technique de flocage conduit à la réalisation *in situ* d'un revêtement par projection et collage, sur un support donné, d'un enchevêtrement de fibres agglomérées par un liant (ciment, plâtre...). Du fait de leur mode de mise en œuvre, dépendant étroitement des conditions d'application et des techniques utilisées, les caractéristiques de durabilité qui en résultent sont fort diverses et rendent aujourd'hui difficile l'évaluation *a priori* de leur état de dégradation.

En dehors du bâtiment, un **large éventail de secteurs d'activités** ont recouru à l'amiante, pour des usages vraisemblablement moins massifs mais tout aussi variés. Dans l'ordre décroissant d'importance d'utilisation en masse de l'amiante, on trouve les cartons et papier, dont certains se retrouvent dans les bâtiments, les textiles, les joints et garnitures de friction et les produits très divers (les jouets, des produits finis sous forme de poudre vendus au détail au public), des articles pour fumeurs (les pipes à tabac, porte-cigarettes et porte-cigares) ; les tamis catalytiques et dispositifs d'isolation des appareils de chauffage utilisant du gaz liquéfié, les filtres pour liquides ; les produits de revêtements routiers dont la teneur en fibres est supérieure à 2 % (ce pourcentage étant un pourcentage en masse, on peut penser que la mise en œuvre et l'usure d'enrobés avec moins de 2 % est néanmoins susceptible d'émettre un nombre de fibres non négligeable dans l'environnement), les filtres à air et les filtres pour le transport, la distribution et l'utilisation du gaz naturel ou du gaz de ville ; les textiles finis sous la forme sous laquelle ils sont destinés à être fournis à l'utilisateur final, sauf s'ils ont subi un traitement empêchant la libération des fibres, les filtres à usages médicaux, les diaphragmes de cellules d'électrolyse, ainsi que certains articles à usage domestique comme par exemple les tables et housses à repasser, les grille-pain, les panneaux isolants pour le bricolage et les appareils de chauffage mobile.

¹ Cette partie est très largement inspirée du rapport de l'expertise collective de l'Inserm [Inserm, 1997].

Le tableau 1 montre l'évolution de la consommation d'amiante en France, selon les principaux types d'utilisation, entre 1951 et 1975.

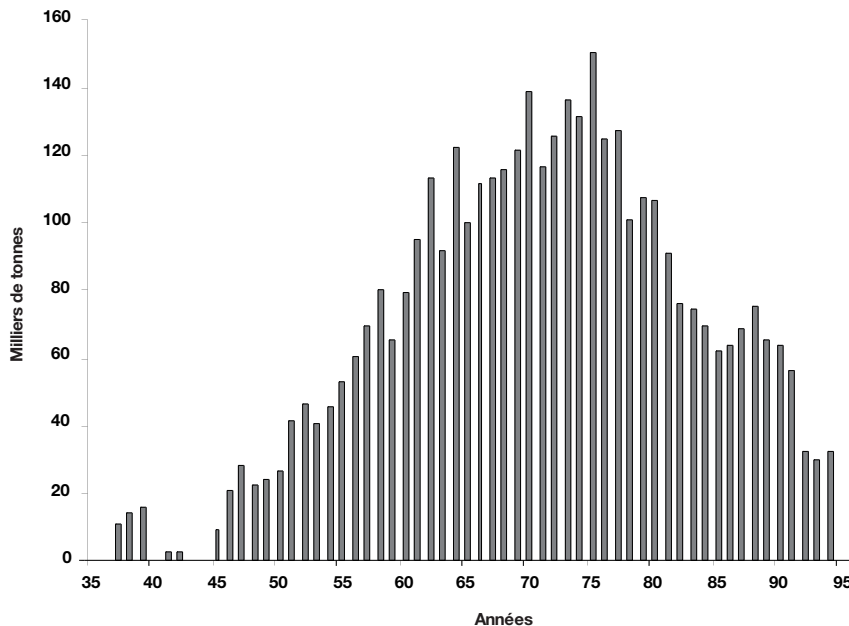
Tableau 1 - Consommation d'amiante brute en France par secteurs d'activité - Moyennes quinquennales en tonnes (1951-1975) - Source : Association française de l'amiante, 1996

	1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75
Amiante-ciment	38 450	59 320	78 030	93 600	103 900
Revêtement de sol	1 830	5 060	8 060	9 190	12 140
Filature	1 970	3 440	3 060	3 670	4 160
Cartons/papiers	2 360	3 485	6 265	7 560	10 103
Joints	790	995	1 160	1 560	1 935
Garnitures de friction	645	1 175	2 055	2 970	4 180
Objets moulés et calorifuges	2 260	2 180	2 730	2 790	2 715
Autres	1 150	1 680	1 915	2 450	3 600

La figure 1 montre l'évolution des importations d'amiante en France entre 1937 et 1995 ; ces importations ont

cessé à partir de 1997, date de l'interdiction de l'amiante en France.

Figure 1 - Importations d'amiante en France en milliers de tonnes (1937-1995)



2.2 | Principales circonstances d'exposition à l'amiante

Du fait de la diversité de ses sources et de la multiplicité de ses usages, l'amiante présente un caractère quasiment ubiquitaire dans les pays industrialisés et les

circonstances dans lesquelles les populations peuvent y être exposées sont très variées.

2.2.1 | Expositions professionnelles

Dans les pays industrialisés, la source d'exposition de très loin la plus importante provient des activités professionnelles. Il s'agit des personnes qui, dans le cadre de leur activité professionnelle, produisent l'amiante (extraction et transformation), utilisent ce

matériau directement pour diverses opérations de transformation (textile, fibrociment...) ou d'isolation thermique ou phonique, ou qui interviennent sur des matériaux contenant de l'amiante.

2.2.2 | Expositions extraprofessionnelles

"Expositions extraprofessionnelles" est un terme générique qui regroupe en fait les termes d'expositions paraprofessionnelles, domestiques et de bricolage. L'exposition paraprofessionnelle concerne des personnes qui sont au contact de travailleurs du premier groupe, notamment en milieu domestique, et qui peuvent être exposées aux poussières d'amiante transportées notamment par les vêtements de travail. On utilise parfois le terme d'exposition "domestique" pour désigner d'autres sources de pollution occasionnées par

des objets ménagers contenant de l'amiante (planche à repasser, panneaux isolants, grille-pain, appareils de chauffage mobiles...). À cela s'ajoute l'exposition liée aux activités de bricolage, avec par exemple le changement de garnitures de freins, la construction d'un abri de jardin en fibrociment ou encore le changement de joints divers contenant de l'amiante (fours de cuisine, gazinières, cheminées...).

2.2.3 | Expositions environnementales

On peut les classer en trois catégories selon la source de pollution :

- *pollution émise par une source naturelle (site géologique)*, dans certaines régions où le sol contient des fibres d'amiante qui sont inhalées par les personnes qui les respirent à l'occasion d'activités diverses ;
- *pollution émise par une source industrielle ponctuelle* (mine d'amiante, usine de transformation d'amiante) qui projette des fibres d'amiante dans le voisinage, ces fibres pouvant être inhalées par les personnes vivant et/ou travaillant dans l'environnement de cette source ;
- *pollution émise par l'amiante mise en place dans des bâtiments et des installations diverses* et dont des fibres peuvent être relarguées dans l'atmosphère, soit

du fait de la dégradation des installations, soit du fait d'interventions sur celles-ci ; on classe dans cette catégorie les expositions des occupants des bâtiments contenant de l'amiante, dont l'activité habituelle ne les amène pas à intervenir sur les matériaux contenant de l'amiante mais qui peuvent inhaler des fibres relarguées (exposition passive "intramurale"), ainsi que celles des habitants des *zones urbaines* qui respirent une atmosphère extérieure contenant des fibres d'amiante en provenance des bâtiments et des installations contenant de l'amiante (notamment lors d'opérations de démolition ou d'enlèvement d'amiante) ou de la circulation automobile (freins, embrayages, usure du revêtement routier contenant de l'amiante).

2.3 | Professions et secteurs exposés

Du fait de la très large dissémination de l'amiante au fil du temps, une importante évolution des professions concernées par les expositions à l'amiante s'est produite depuis quelques décennies. Pour illustrer cette évolution, on peut rappeler que dans les années 60, les principales professions touchées étaient celles de la production et de l'utilisation de l'amiante : travailleurs du secteur de l'isolation, de la production et de la transformation de l'amiante, chauffagistes, travailleurs des chantiers navals. Par contraste, dans les années 80 et 90, les métiers les plus souvent exposés à l'amiante sont ceux qui impliquent des tâches d'intervention sur des matériaux contenant de l'amiante, entraînant des expositions discontinues. Ainsi, une étude concernant des hommes retraités récents du Régime général de sécurité sociale (RGSS) a montré que les secteurs économiques où les expositions étaient les plus fréquentes sont celles de la production de machines, d'engins, de matériel (16,8 %), du bâtiment et des travaux publics (16,3 %),

des services à la collectivité et aux particuliers (11,8 %), du commerce de gros ou de détail, de la restauration (8,1 %), de la métallurgie (5,9 %) et du transport, des entrepôts et de la communication (5,3 %). Les grands groupes professionnels les plus fréquemment exercés sur l'ensemble des carrières étaient très majoritairement les ouvriers non agricoles avec 60,6 % des épisodes, puis les professions technico-scientifiques (8,7 %), les personnels administratifs (6,5 %) et commerciaux (6,4 %) [Imbernon *et al.*, 2004].

La multiplicité des usages de l'amiante dans les pays industrialisés explique le nombre très important des personnes exposées à l'occasion de leurs activités professionnelles. Ainsi, deux études indépendantes ont estimé qu'environ un quart de tous les hommes actuellement retraités en France ont été exposés au moins une fois au cours de leur vie professionnelle à l'amiante [Imbernon *et al.*, 1999 ; Goldberg *et al.*, 2000].

2.4 | Niveaux d'exposition

On dispose d'informations nombreuses sur **les niveaux habituels d'exposition rencontrés en milieu de travail**, même si elles sont encore incomplètes par certains aspects.

Les concentrations correspondant aux expositions des travailleurs de l'industrie, de l'extraction et de la transformation de l'amiante se sont régulièrement abaissées depuis plusieurs décennies. Alors qu'elles pouvaient atteindre dans les années 1950-1960 plusieurs centaines de fibres par millilitre d'air (f/ml) dans certaines mines et que des valeurs de l'ordre de 5 à 10 f/ml étaient couramment observées dans l'industrie de l'amiante textile ou les chantiers navals en France dans les années 1990, les trois quarts des personnels exposés dans l'industrie de la transformation l'étaient à des niveaux inférieurs à 0,2 f/ml, environ 25 % à des niveaux compris entre 0,2 et 0,6 f/ml et une très faible fraction à des niveaux supérieurs à 0,6 f/ml ; les concentrations les plus élevées étaient relevées dans le secteur de l'amiante textile, les valeurs les plus basses dans le secteur de l'amiante-ciment [Inserm, 1997].

En ce qui concerne les expositions professionnelles discontinues (interventions sur des matériaux contenant de l'amiante), il n'existe que peu de données fiables permettant de reconstituer les doses réellement inhalées par les opérateurs. Des données de concentrations correspondant aux gestes professionnels existent, mais les durées correspondantes de prélèvement sont souvent manquantes, ainsi que celles permettant de reconstituer les durées réelles d'exposition sur l'ensemble d'une carrière professionnelle. Typiquement, ces valeurs s'établissent entre 0,15 f/ml et 10 f/ml. Les valeurs les plus basses correspondent à des opérations de type démontage de faux plafonds, les valeurs les plus élevées sont relevées lorsque les travaux s'accompagnent d'opérations de dépoussiérage à la soufflette. L'ensemble des valeurs disponibles au niveau international a été compilé dans la base de données Évalutil, sous une forme permettant des regroupements par secteurs professionnels ; cette base de données est librement accessible par Internet² [Rolland *et al.*, 2005].

² www.isped.u-bordeaux2.fr, rubriques sur la page d'accueil "études.isped.u-bordeaux2.fr", "LSTE Laboratoire santé travail environnement" et "Evalutil" ; ou www.invs.sante.fr, rubriques sur la page d'accueil "Départements scientifiques", puis rubriques "Département santé travail", "Base Evalutil" et/ou "Consulter la base de données Evalutil".

On dispose aussi de données diverses concernant **les niveaux d'exposition environnementale** (qui sont habituellement exprimés en fibres par litre d'air (F/l).

Les concentrations relevées en site rural et constituant le fond de pollution sont en général inférieures à 0,1 F/l et dépassent rarement 0,5 F/l. La valeur moyenne des concentrations mesurées en site urbain s'établit aux alentours de 0,1 F/l. Les concentrations relevées à proximité de sites géologiques naturels sont très variables mais peuvent parfois atteindre et même dépasser les valeurs obtenues en milieu de travail. À proximité de sites industriels, des valeurs d'environ 10 F/l ont été mesurées sous le vent de mines d'amiante, avec des maxima pouvant atteindre 20 F/l. À proximité d'usines d'amiante-ciment, des valeurs de 2 F/l ont

été relevées à 300 mètres sous le vent de l'usine, valeurs s'établissant à moins de 1 F/l à 1 000 mètres de celle-ci. Concernant les expositions passives à l'intérieur des locaux, de nombreuses évaluations existent au niveau international ; les valeurs mentionnées sont comprises entre 0 et 200 F/l selon la nature et l'état des matériaux rencontrés [Inserm, 1997].

Toutes ces valeurs sont cependant indicatives de situations courantes correspondant aux différentes circonstances d'exposition, mais il peut exister ponctuellement des concentrations de fibres d'amiante beaucoup plus élevées, et seules des campagnes de mesure adaptées permettent de connaître les niveaux d'exposition attachés à chaque cas particulier.

2.5 | Les principaux effets sur la santé

L'amiante provoque essentiellement des pathologies bénignes et malignes de l'appareil respiratoire.

2.5.1 | L'asbestose et les atteintes pleurales

Les risques de fibrose pulmonaire, appelée asbestose, sont les premiers à avoir été établis dès le début du XX^e siècle. On admet que l'asbestose est associée à des niveaux particulièrement élevés d'exposition à l'amiante.

Diverses formes d'atteintes pleurales bénignes sont également associées à l'exposition à l'amiante, les plus fréquentes étant les plaques pleurales, calcifiées ou non ; on observe aussi des épaissements pleuraux.

2.5.2 | Le cancer du poumon

En 1955, Doll montrait d'une façon considérée pour la première fois comme rigoureuse que l'exposition professionnelle à l'amiante était responsable d'un accroissement du risque de cancer du poumon [Doll, 1955]. Le temps moyen de latence entre l'exposition

et la survenue de la maladie est d'environ 10 à 15 ans. Il est clairement établi que le lien causal entre exposition à l'amiante et cancer du poumon existe également parmi les non-fumeurs.

2.5.3 | Le mésothéliome

La première publication mettant en évidence l'existence d'un risque de mésothéliome associé à l'exposition à l'amiante chez les mineurs de crocidolite d'Afrique du Sud date de 1960 [Wagner *et al.*, 1960]. Il est également très vite devenu évident qu'un risque de mésothéliome pouvait être observé dans le secteur de l'amiante

textile, et un risque particulièrement élevé chez les ouvriers des chantiers navals et chez les calorifugeurs. La principale localisation du mésothéliome concerne la plèvre, cette localisation étant dans l'ensemble cinq fois plus fréquente que le mésothéliome du péritoine, les autres localisations étant exceptionnelles.

Le temps de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie se situe en moyenne entre 30 et 40 ans. Hormis l'exposition à l'amiante, aucun facteur de risque associé au mésothéliome n'est connu à l'heure actuelle³ [Inserm, 1997].

Hormis les mésothéliomes et le cancer du poumon, le cancer dont l'association avec l'exposition à l'amiante a été la plus évoquée est le cancer du **larynx**, sans

qu'une conclusion ferme n'ait pu être établie jusqu'à présent quant à l'existence d'une relation de type causal [Inserm, 1997].

En 1977, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) considérait que l'amiante était cancérigène chez l'homme, tant du fait d'un accroissement du risque de cancer du poumon que de celui d'un accroissement du risque de mésothéliome [IARC, 1987].

2.6 | Évolution de l'incidence du mésothéliome pleural - prévisions

L'étude de l'évolution temporelle des problèmes de santé induits par l'exposition à l'amiante s'appuie habituellement sur celle du mésothéliome pleural. En effet, en raison du caractère mono-factoriel de son étiologie, celui-ci peut être considéré comme un "marqueur" de l'exposition à l'amiante au niveau populationnel et il est relativement facile d'analyser les données épidémiologiques concernant le mésothéliome pour juger de l'impact de l'exposition à l'amiante sur les populations, malgré le temps de latence très important. Il est cependant établi qu'un excès de mésothéliomes dans une population s'accompagne toujours d'un excès de cancers du poumon, bien qu'il n'existe pas de facteur de proportionnalité simple.

On considère qu'en dehors d'expositions à des sources connues d'amiante, professionnelles ou non, l'incidence de base du mésothéliome est très faible (moins de 1 cas par million d'habitants par an) et de fréquence égale chez les hommes et les femmes. L'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les hommes des pays industrialisés montre qu'une véritable pandémie est apparue à partir des années 50, la progression étant environ de 5 à 10 % par an depuis cette période. Cette pandémie et la dynamique de celle-ci sont

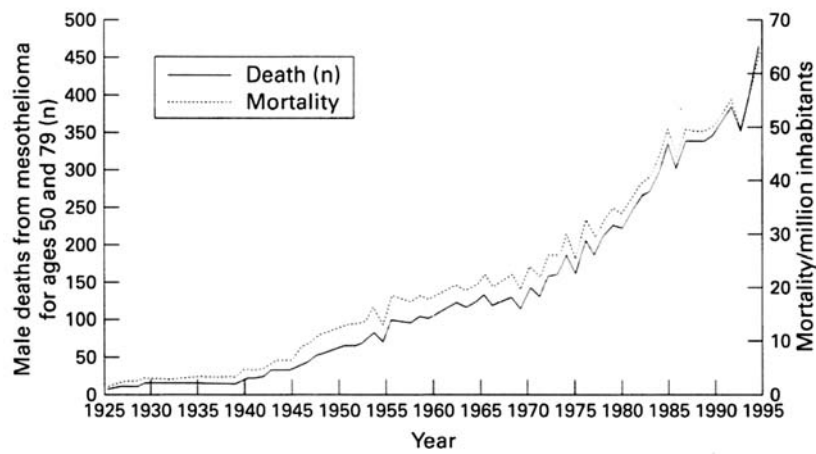
en liaison étroite avec l'introduction et le développement de l'usage massif de l'amiante dans les pays industrialisés. Du fait de la longueur du temps de latence de ces tumeurs, un décalage de 30 à 40 ans entre l'introduction de l'usage de l'amiante à des fins industrielles et le début de la progression de l'épidémie de mésothéliome s'observe dans tous les pays. La proportion de femmes subissant des expositions professionnelles à l'amiante étant bien moindre dans les pays industrialisés que celle des hommes, les taux d'incidence de mésothéliome sont partout nettement inférieurs.

Dans l'ensemble, la situation française est comparable à celle des autres pays industrialisés. Depuis les années 50, l'augmentation de la mortalité par mésothéliome pleural⁴ a été constante et stable (figure 2). Sur une période plus courte (1979-1990), les données d'incidence en provenance des registres du cancer du réseau Francim montrent, pour les hommes, une augmentation moyenne de l'incidence de 25 % tous les 3 ans [Ménégoz *et al.*, 1996]. Sur la base de ces données, le rapport d'expertise collective de l'Inserm avait estimé, pour l'année 1996 et pour la France, à 750 le nombre de mésothéliomes pleuraux [Inserm, 1997].

³ Excepté l'ériónite, fibre naturelle de la famille de la zéolite, rencontrée à l'état naturel dans une région de la Turquie.

⁴ Jusqu'à la mise en place effective de la CIM10 en 2000, les décès étaient codés en France comme "cancer de la plèvre" et non comme mésothéliome ; de fait, l'immense majorité des tumeurs primitives de la plèvre sont des mésothéliomes.

Figure 2 - Évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France (1925-1995)



En raison de l'origine très majoritairement professionnelle des expositions à l'amiante, on commence à observer, dans quelques pays qui ont précocement mis en œuvre des mesures strictes de protection des travailleurs, un ralentissement de l'augmentation de l'incidence et de la mortalité par mésothéliome pleural ; récemment, le nombre de mésothéliomes a même commencé à diminuer dans certains pays [Price & Ware, 2004 ; Montanaro F *et al.*, 2003 ; Ulvestad *et al.*, 2003]. Cependant, ces tendances ne sont pas homogènes dans tous les pays industrialisés et en France,

l'augmentation de la fréquence du mésothéliome pleural devrait se poursuivre pendant au moins deux ou trois décennies, comme l'ont montré des projections réalisées à partir de la modélisation de la mortalité par mésothéliome réalisées de façon indépendante par deux équipes ; bien qu'utilisant des méthodes très différentes, elles obtiennent des prévisions très proches : 50 000 à 100 000 décès par mésothéliome sont attendus d'ici environ 2030 [Gill Soit Ilg *et al.*, 1998 ; Banaei *et al.*, 2000].

3 Les objectifs du PNSM

3.1 | Les origines du PNSM

Comme on l'a rappelé, le développement massif de l'usage de l'amiante dans les pays industrialisés s'est accompagné d'une augmentation importante et régulière de l'incidence des mésothéliomes pleuraux à partir des années 50 dans tous les pays industrialisés, les expositions d'origine professionnelle étant responsables de l'immense majorité des cancers induits par l'amiante. L'ampleur croissante des diverses conséquences de ce problème de santé au travail et de santé publique a amené les pouvoirs publics (DRT et DGS) à saisir en 1995 l'Inserm pour qu'il mette en œuvre une expertise collective sur les effets sur la santé des principaux types

d'exposition à l'amiante. Parmi les recommandations du rapport de l'Inserm figurait le renforcement du dispositif épidémiologique d'observation des effets des expositions à l'amiante sur la santé de la population française [Inserm, 1997]. La DRT et la DGS se sont donc tournés vers l'InVS pour proposer un système de surveillance épidémiologique adapté et coordonner sa mise en place et son fonctionnement. Dès 1998 était ainsi mis en place le PNSM, associant plusieurs équipes couvrant des compétences diverses et complémentaires coordonnées par le DST de l'InVS.

3.2 | Principaux objectifs du PNSM

L'exposition à l'amiante constitue un problème de santé au travail et de santé publique d'une importance particulière. Elle est notamment de loin la première cause de cancers d'origine professionnelle. En raison des très importants temps de latence entre l'exposition à l'amiante et la survenue de ceux-ci, notamment les mésothéliomes, l'amiante continuera de faire sentir ses effets sur la santé de la population française pendant encore des décennies.

Dans ce contexte, **le PNSM a pour but général de constituer un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française.** Pour des raisons méthodologiques et pratiques, ce système de surveillance épidémiologique repose sur le suivi permanent du mésothéliome de la plèvre. En effet, cette pathologie est pratiquement inexistante en l'absence d'amiante dans l'environnement, notamment professionnel, des populations. C'est pourquoi elle est considérée comme un marqueur fiable de l'exposition à l'amiante au niveau populationnel et l'analyse épidémiologique du mésothéliome permet indirectement de juger de l'impact de l'exposition à l'amiante sur les populations. De plus, sa rareté (moins de 1 000 cas par an, France entière) et sa gravité facilitent l'identification des malades et le recueil de données précises les concernant.

De façon plus précise, les objectifs du PNSM sont les suivants :

- **estimer l'incidence nationale du mésothéliome en France et son évolution** : le diagnostic de mésothéliome pleural est difficile et il n'est pas possible de se reposer uniquement sur les données de mortalité par cause pour connaître avec fiabilité l'incidence de la maladie, en raison des imprécisions de la codification des décès pour cette cause. De plus, la qualité du diagnostic tend à s'améliorer avec le temps en raison d'une meilleure attention des médecins soignants, en particulier des pneumologues, à cette pathologie qui est moins souvent méconnue qu'autrefois, ainsi que du fait des progrès des méthodes anatomo-pathologiques de diagnostic. L'analyse de l'évolution dans le temps de l'incidence du mésothéliome nécessite donc, pour estimer de façon valide l'incidence sur une longue période, des procédures spécifiques. Disposer de longues séries fiables permettra également d'affiner régulièrement les prévisions d'évolution à long terme ;
- **contribuer à améliorer le diagnostic anatomo-pathologique du mésothéliome** : la standardisation des procédures de confirmation du diagnostic et le caractère extensif du PNSM permettent de centraliser de très nombreux cas qui font l'objet d'une procédure

diagnostique homogène, bénéficiant constamment de l'amélioration des techniques anatomopathologiques et de la confrontation anatomoclinique ; ceci est particulièrement précieux pour l'identification de variantes histologiques inhabituelles et la validation de nouveaux marqueurs immunohistochimiques diagnostiques et prédictifs de transformation ;

- **contribuer à la recherche d'autres facteurs étiologiques potentiels** : si le rôle de l'amiante est connu depuis longtemps, d'autres facteurs de risque du mésothéliome font l'objet d'hypothèses étiologiques. Ainsi, le virus SV40 et les radiations ionisantes sont soupçonnés de pouvoir induire des mésothéliomes. Par ailleurs, l'interdiction de l'amiante en 1997 a augmenté l'utilisation de produits de substitution, notamment de fibres minérales artificielles (FMA), dont certaines comme les fibres céramiques réfractaires (FCR) présentent des caractéristiques faisant craindre un effet cancérigène potentiel. Il reste également à étudier les effets cancérigènes de circonstances qui entraînent des expositions faibles, comme les expositions "intramurales passives" ;
- **décrire la distribution des mésothéliomes par professions et secteurs d'activité** : la diminution progressive des niveaux d'exposition à l'amiante, l'évolution des métiers et des techniques nécessitent de suivre régulièrement la façon dont le mésothéliome se distribue au sein des professions et des secteurs d'activité, dans l'optique d'une meilleure organisation de la prévention et pour faciliter la prise en charge des maladies induites par l'amiante au titre des maladies professionnelles⁵ ;

- **estimer la proportion de mésothéliomes en France attribuables aux différentes sources d'exposition à l'amiante** : si la très grande majorité des mésothéliomes est à l'évidence d'origine professionnelle, il est néanmoins important de quantifier de la façon la plus précise possible la fraction attribuable à des expositions professionnelles, afin d'en évaluer l'impact sur la santé de la population française. Il est également important d'estimer la part attribuable aux autres sources d'exposition notamment pour les femmes, pour lesquelles il est plus fréquent de ne pas retrouver de notion d'exposition professionnelle ;
- **évaluer les processus de reconnaissance du mésothéliome de la plèvre comme maladie professionnelle** : tous les cancers induits par des expositions à des agents chimiques ou physiques en milieu de travail font l'objet d'un déficit de reconnaissance au titre des maladies professionnelles [Imbernon, 2003]. Une étude portant sur la période 1986 à 1993 avait estimé qu'en France, seulement 25 % des cas de mésothéliome pleural faisaient l'objet d'une indemnisation au titre de maladie professionnelle ; cette étude avait également mis en évidence d'importantes disparités géographiques d'indemnisation [Goldberg *et al.*, 1999]. Il est donc important d'analyser ces phénomènes de façon permanente afin de faciliter une meilleure prise en charge et de tenir compte des évolutions, notamment du fait de la mise en place récente du Fiva (Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante) qui modifie profondément les procédures d'indemnisation.

⁵ Depuis la mise en place du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva), l'indemnisation de certaines maladies dues à l'exposition à l'amiante est automatique, quelle qu'en soit l'origine ; cependant, si l'origine professionnelle est établie, le financement de l'indemnisation est pris en charge par les cotisations des employeurs, le Fiva se faisant rembourser des sommes allouées aux victimes.

4.1 | Organisation scientifique du programme et couverture géographique

L'organisation du PNSM, ainsi que le nombre des départements participants, ont légèrement évolué au fil des années. Actuellement, le PNSM repose sur le découpage du programme en plusieurs volets⁶ : (i) volet incidence ; (ii) volet confirmation anatomopathologique et clinique ; (iii) volet expositions-étiologie ; (iv) volet évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles. Ces volets sont pris en charge par les équipes suivantes :

- **incidence** : pris en charge à l'origine en 1998 par le réseau Francim des Registres du cancer, ce volet est depuis 2004 sous la responsabilité du DST de l'InVS, en coopération avec Francim ;
- **confirmation anatomopathologique et clinique** : elle est assurée par le Laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Caen et le Groupe Mésopath, ainsi que par le Département des maladies respiratoires de l'Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille ;
- **expositions - étiologie** : sous la responsabilité du Laboratoire santé travail environnement (LSTE), Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux ;
- **évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles** : ce volet est pris en charge par l'Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris Île-de-France (IIMTPIF), Paris.

Le fonctionnement de volets du PNSM implique, outre les équipes citées, diverses structures aux missions diverses :

- **Centres locaux** : ils prennent en charge le recueil de données individuelles dans les départements participant au PNSM (ceux marqués d'un astérisque possèdent un registre du réseau Francim) : Bouches-du-Rhône (13), Calvados* (14), Côte-d'Or* (21), Dordogne (24), Doubs* (25), Gironde (33), Hérault* (34), Isère* (38), Landes (40), Loire-Atlantique* (44), Lot-et-Garonne (47), Manche* (50), Orne (61), Pyrénées-Atlantiques (64), Bas-Rhin* (67), Haut-Rhin* (68), Somme* (80), Tarn* (81), Var (83), Seine-Saint-Denis (93), Val-de-Marne (94). Le tableau 2 décrit la participation des Centres locaux au PNSM au fil des années depuis sa création en 1998 ;
- **Comité de coordination technique** : le DST de l'InVS assure la coordination scientifique générale du PNSM ; à cette fin, il anime un comité de coordination technique qui réunit régulièrement les différentes équipes participant au PNSM. Une réunion annuelle des chargés d'étude des Centres locaux est également organisée ;
- **Comité scientifique** : ce comité indépendant a été établi lors de la mise en place du programme. Il était composé de Paolo Boffetta (président), Edmond Chailleux, Jacques Estève, Jean Faivre et Denis Hémon, et il a suivi les travaux du PNSM pendant les cinq premières années de son fonctionnement ; il a rendu son évaluation finale le 20 juin 2003 (Annexe 2).

L'ensemble des procédures du PNSM a reçu l'agrément de la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

⁶ Pour la clarté de ce rapport, on a légèrement simplifié le découpage initial des volets du PNSM, ainsi que l'intitulé de certains d'entre eux.

Tableau 2 - Participation des Centres locaux au PNSM (période 1998-2005)

Centres locaux	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
PACA ¹ : Bouches-du-Rhône (13)	///							
Var (83)	///							
Basse-Normandie : Calvados* (14)								
Manche (50)								
Orne (61)								
Côte-d'Or* (21)							///	///
Aquitaine : Dordogne (24)								
Gironde (33)								
Landes (40)								
Lot-et-Garonne (47)								
Pyrénées-Atlantiques (64)								
Doubs* (25)							///	///
Hérault* (34)							///	///
Isère* (38)								
Loire-Atlantique* (44)								
Bas-Rhin* (67)								
Haut-Rhin* (68)								
Somme* (80)								
Tarn* (81)							///	///
Île-de-France : Seine-St-Denis (93)	///							
Val-de-Marne (94)	///	///	///					
Nombre de départements participants	17	20	20	21	21	21	18	18

¹ activité limitée au signalement des cas

■ Centre participant /// Centre non participant

* département avec registre du réseau Francim

4.2 | Les méthodes : principales procédures mises en œuvre

On décrit ici brièvement le principe général des procédures de recueil et de validation des données du système de surveillance épidémiologique que constitue le PNSM. Dans les chapitres suivants, correspondant

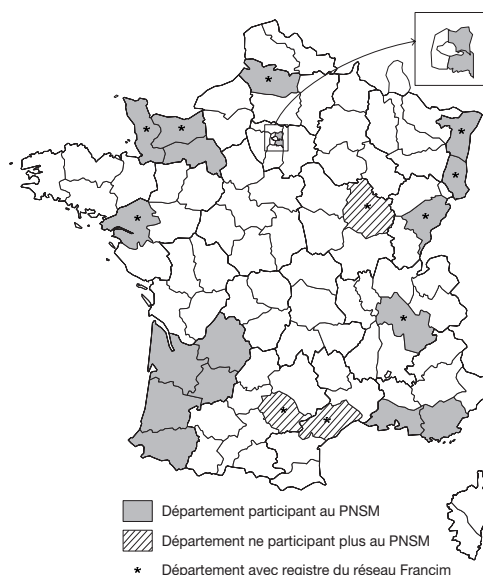
aux résultats de chaque volet du programme, on trouvera plus de détails, notamment pour ce qui concerne les méthodes d'analyse épidémiologique.

4.2.1 | Enregistrement des cas de mésothéliome de la plèvre

Le PNSM repose sur l'enregistrement exhaustif, depuis le 1^{er} janvier 1998, des tumeurs primitives de la plèvre incidentes dans un certain nombre de départements. En 2005, 18 départements restent inclus dans le PNSM et la population couverte représente environ 16 millions de personnes, soit environ le quart des 60 millions d'habitants que compte la France (figure 3). Le choix des zones couvertes permet de représenter des situations contrastées vis-à-vis de l'exposition à l'amiante : régions à forte exposition d'origine industrielle ou environnementale, zones rurales à exposition plus faible.

Globalement, les départements inclus dans le PNSM sont très proches de la France entière pour les principales caractéristiques démographiques, socioprofessionnelles et économiques, comme le montre le tableau 3, qui compare la distribution de ces caractéristiques entre la France entière et les départements du PNSM à partir des données du recensement de 1999 [Insee, 1999].

Figure 3 - Zone géographique couverte par le PNSM en 2005 (18 départements)



C'est pourquoi, bien qu'il ne couvre pas l'ensemble du territoire français, **il s'agit d'un système de surveillance épidémiologique à vocation nationale** fournissant des données permettant d'estimer divers indices épidémiologiques pour l'ensemble de la population française.

Tableau 3 - Comparaison entre France entière et départements du PNSM (Source : Insee, 1999)

	France entière (%)	Départements PNSM (%)
Classe d'âge		
< 20 ans	1,02	1,10
20-29	19,11	18,85
30-39	29,13	29,06
40-49	29,25	29,39
50-59	19,41	19,52
60-69	1,86	1,87
70-79	0,14	0,14
80-89	0,05	0,05
90-99	0,01	0,01
Sexe		
Homme	55,10	54,95
Femme	44,90	45,05
PCS (Professions et catégories socioprofessionnelles, Insee, 1994)		
Agriculteurs exploitants	2,72	2,39
Artisans, commerçants et chefs d'entreprise	6,62	6,75
Cadres et professions intellectuelles supérieures	13,12	12,11
Professions intermédiaires	23,07	23,37
Employés	28,83	29,83
Ouvriers	25,64	25,54
NAF (Nomenclature des activités françaises, Insee, 1992)		
Agriculture, chasse, sylviculture	4,00	3,81
Pêche, aquaculture	0,12	0,13
Industries extractives	0,20	0,21
Industrie manufacturière	17,26	16,09
Production et distribution d'électricité, gaz, eau	0,90	0,86
Construction	5,83	6,05
Commerce, réparation automobile...	13,24	13,81
Hôtels et restaurants	3,54	3,70
Transports et communications	6,44	6,66
Activités financières	3,00	2,80
Immobilier, location, services aux entreprises	11,20	10,88
Administration publique	9,84	10,43
Éducation	7,30	7,20
Santé et action sociale	11,56	11,81
Services collectifs, sociaux et personnels	4,35	4,36
Services domestiques	1,12	1,13
Activités extraterritoriales	0,11	0,07

Dans chacun des départements inclus dans le programme, une procédure de signalement des cas potentiels de tumeur primitive de la plèvre est mise en place auprès de l'ensemble des structures médicales spécialisées, afin de garantir l'exhaustivité des cas dans un délai très court après le diagnostic. Dans certains départements couverts par le PNSM, la procédure d'enregistrement des cas est facilitée par la participation d'un registre général des cancers du réseau Francim préexistant à la mise en place du PNSM. Les sources sollicitées pour le recueil des cas peuvent varier selon les départements, mais elles s'appuient systématiquement sur les laboratoires publics et privés

d'anatomopathologie, les services hospitaliers publics et privés de pneumologie et chirurgie thoracique (lorsqu'il en existe), le service médical des Caisses primaires d'assurance maladie (CPAM) et d'autres régimes de sécurité sociale (dossiers de demande d'affection longue durée (ALD)), les départements d'information médicale (DIM) et le Fiva (dossiers de demande d'indemnisation).

Une étude complémentaire, visant à confronter les cas inclus par la procédure du PNSM aux cas identifiés par le Programme médicalisé des systèmes d'information (PMSI) des établissements hospitaliers, a également été réalisée.

4.2.2 | Confirmation anatomopathologique et clinique du diagnostic

Chaque cas signalé fait l'objet d'une procédure standardisée de confirmation du diagnostic. Lorsqu'un prélèvement (lames histologiques ou blocs d'inclusion) a été réalisé par un laboratoire d'anatomie pathologique en charge du diagnostic initial de la tumeur pleurale, il est transmis à un groupe national de pathologistes spécialisés dans le mésothéliome, le panel national Mésopath, qui procède par une procédure formalisée à la confirmation anatomopathologique du diagnostic des mésothéliomes signalés.

Lorsque les cas n'ont pu être confirmés sur le plan anatomopathologique, soit en raison de difficultés de diagnostic, soit parce que le matériel est jugé insuffisant,

soit qu'aucun prélèvement ne soit disponible, une expertise clinique est mise en œuvre. Elle nécessite le retour au médecin traitant et au dossier du patient.

Cette procédure de confirmation anatomoclinique permet ainsi d'exclure certains des cas transmis par les Registres du réseau Francim, qui les auraient enregistrés comme mésothéliome de la plèvre sans cette validation spécifique. Il faut souligner que cette procédure de certification diagnostique est une originalité du PNSM : il n'existe au monde aucun autre enregistrement systématique du mésothéliome en population générale mettant en œuvre une telle révision systématique de la totalité des cas signalés.

4.2.3 | Recueil des données individuelles d'exposition

Pour chaque cas signalé, un enquêteur ayant suivi une formation spécifique recueille des informations directement auprès des sujets à partir d'un questionnaire standardisé au cours d'un entretien en face-à-face ; lorsque le sujet est décédé, un questionnaire réduit est passé auprès d'un proche. L'entretien permet la reconstitution de tous les domiciles et établissements scolaires fréquentés, du calendrier professionnel, en indiquant les tâches réalisées au cours de chaque emploi, d'une activité de bricolage au sein d'un domicile, ou encore d'une formation technique. On recherche également au cours de la vie du sujet les autres situations d'exposition potentielle à l'amiante et aux autres facteurs étiologiques étudiés. Chaque questionnaire est ensuite analysé par des experts en hygiène industrielle et

de l'environnement, afin d'évaluer de façon semi-quantitative l'exposition cumulée à chaque facteur de risque, en notant la probabilité de l'exposition, la durée, l'intensité et la fréquence.

Pendant la période 1998-2002, ce volet a également comporté une étude cas-témoins, dans le but d'étudier le risque de mésothéliome pleural en relation avec les expositions à l'amiante, aux fibres céramiques réfractaires, aux laines minérales, aux radiations ionisantes, au virus SV40. Pour cette étude, deux témoins appariés sur l'âge, le sexe et le département de domicile ont été sélectionnés en population générale par tirage au sort dans les listes électorales et le même questionnaire que pour les cas a été administré.

4.2.4 | Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles

Une étude de la reconnaissance au titre des maladies professionnelles des cas enregistrés par le PNSM a été réalisée. Elle a porté sur les cas qui appartiennent au RGSS (qui couvre plus de 80 % de la population française), diagnostiqués entre 1999 et 2001 dans 18 départements du PNSM. Les données suivantes ont été recueillies : appartenance au RGSS ou non ; existence ou non d'une déclaration de maladie professionnelle (DMP) et à quelle date ;

nature de l'avis donné par la Sécurité sociale et à quelle date ; s'il s'agit d'un refus, raison du refus. Une comparaison de la proportion de patients relevant du Régime général et de la proportion de sujets ne faisant pas de DMP a été effectuée dans les départements comportant un nombre suffisant de cas de mésothéliome ($n \geq 30$ sur l'ensemble de la période 1999-2001).

4.2.5 | Synthèse : le circuit de circulation des données au sein du PNSM

Le PNSM repose sur un fonctionnement en réseau associant des structures locales et nationales. Depuis l'origine du programme, des évolutions sensibles de l'organisation du réseau ont eu lieu afin d'optimiser les procédures. Le schéma fonctionnel présenté ici correspond à la structure en 2005 du réseau. Il est composé de la façon suivante :

- un **Centre local**, dans chaque unité géographique engagée dans le programme, est chargé du repérage des cas, de leur signalement et du recueil d'informations nécessaires à leur confirmation et à l'enquête étiologique ;
- **cinq Centres nationaux** sont chargés chacun de la réalisation d'une partie du programme :
 - le **Centre pilote** est localisé à Bordeaux, au sein des locaux du LSTE à l'Ispe, sous la responsabilité du DST de l'InVS. Son rôle est de monitorer le recueil de données : contacter les registres de cancers participants, recueillir des données concernant les cas (informations anatomopathologiques et cliniques, questionnaires concernant l'exposition...), constituer les fichiers nécessaires aux analyses épidémiologiques ;
 - le **Centre expositions**, situé également à Bordeaux, est sous la responsabilité du LSTE. Il a pour rôle d'évaluer les expositions des sujets enquêtés à l'amiante, qu'elles soient d'origine professionnelle ou extraprofessionnelle, et aux autres facteurs étiologiques. En outre, le Centre expositions est chargé de la valorisation de l'enquête cas-témoins en partenariat avec le DST de l'InVS ;
 - le **Centre anatomopathologie** a pour but d'apporter une confirmation diagnostique sur le plan anatomopathologique. Il se situe à Caen et est sous la responsabilité du Laboratoire d'anatomie pathologique du CHU et du groupe Mésopath ;

- le **Centre clinique** se situe au CHU de Marseille, sous la responsabilité du Département des maladies respiratoires de l'Hôpital Sainte-Marguerite. Son rôle est de mettre en œuvre l'expertise des cas qui n'ont pu être confirmés sur le plan anatomopathologique ;
- le **Centre médico-social** est chargé de l'évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles. Il est localisé à Paris, sous la responsabilité de l'IIMTPIF. Il a pour rôle d'évaluer la prise en charge comme maladie professionnelle des patients pour lesquels une exposition professionnelle à l'amiante a été identifiée.

Procédure de signalement des cas de mésothéliome pleural

Les Centres locaux signalent au Centre pilote toute personne répondant aux trois critères suivants :

- 1- diagnostic anatomopathologique et/ou clinique évoquant une forte suspicion de tumeur primitive de la plèvre, en particulier :
 - mésothéliome (épithélioïde, biphasique, sarcomatoïde, desmoplastique) ;
 - mésothéliome pré-infiltrant ;
 - hyperplasie mésothéliale atypique (HMA) ;
 - avec forte suspicion clinique de mésothéliome :
 - adénocarcinome pseudo-mésothéliomateux,
 - pleurésie organisée,
 - fibrose pleurale diffuse ;
- 2- diagnostiquée à partir du 1^{er} janvier 1998 (date du 1^{er} prélèvement positif) ;
- 3- domiciliée dans un des départements couverts par le PNSM.

Pour chaque cas, les Centres locaux adressent par fax ou par courrier une fiche appelée "Fiche signalement" au Centre pilote (Annexe 3*). Cette fiche peut être incomplète dans un premier temps, comportant uniquement les renseignements d'identification de base pour l'inclusion : numéro de cas PNSM (année de diagnostic, département, n° d'ordre), sexe, date de naissance, trois premières lettres du nom et du prénom. Dans un deuxième temps, une version dite finale, avec notamment la date et les moyens du diagnostic local, le statut du diagnostic (certain, incertain), complète le premier envoi de la fiche.

Procédure d'enquête auprès des cas⁷

Tous les cas répondant aux critères de signalement sont enquêtés. Pour enquêter un cas, on n'attend pas la confirmation du diagnostic afin de maximiser le nombre de cas enquêtés vivants, ce qui se traduit par quelques exclusions secondaires.

La procédure consiste pour le Centre local à contacter le médecin traitant afin de l'informer et d'obtenir les coordonnées de la personne, selon des modalités différentes si le cas est vivant ou décédé :

1. *le cas est vivant* : une demande de participation est effectuée auprès du cas lui-même par téléphone ou par courrier. En cas d'accord, un rendez-vous est pris et un auto-questionnaire (Annexe 4*) à remplir est envoyé. Un entretien en face-à-face permet à l'enquêteur d'administrer en complément un questionnaire spécifique (Annexe 5*) ;

2. *le cas est décédé* : une demande au médecin traitant est réalisée en vue de contacter la famille du cas pour remplir par téléphone ou par courrier un questionnaire simplifié appelé "Questionnaire proche" ; le cas échéant, le médecin traitant est amené lui-même à remplir ce questionnaire.

À l'issue de la procédure, les questionnaires accompagnés d'une fiche spécifique appelée "Fiche enquête" sont adressés par les Centres locaux au Centre pilote.

Recueil et traitement des données

Le **Centre pilote** saisit les informations relatives aux signalements des cas, signale les nouveaux cas au Centre anatomopathologie, envoie les fiches de signalement (notamment les coordonnées du clinicien) des cas incertains au Centre clinique, récupère et saisit les résultats des expertises anatomopathologiques et cliniques. Concernant l'enquête auprès des cas, il réceptionne, code et saisit les questionnaires et les envoie au Centre expositions.

Le **Centre expositions** expertise les questionnaires (évaluation des expositions professionnelles, extraprofessionnelles à l'amiante et aux autres facteurs étiologiques), saisit les résultats des expertises, rédige un compte-rendu individuel d'exposition et l'envoie aux Centres locaux, accompagné d'une plaquette sur le Fiva et, en cas d'exposition professionnelle à l'amiante retrouvée, d'une plaquette sur la reconnaissance en maladie professionnelle.

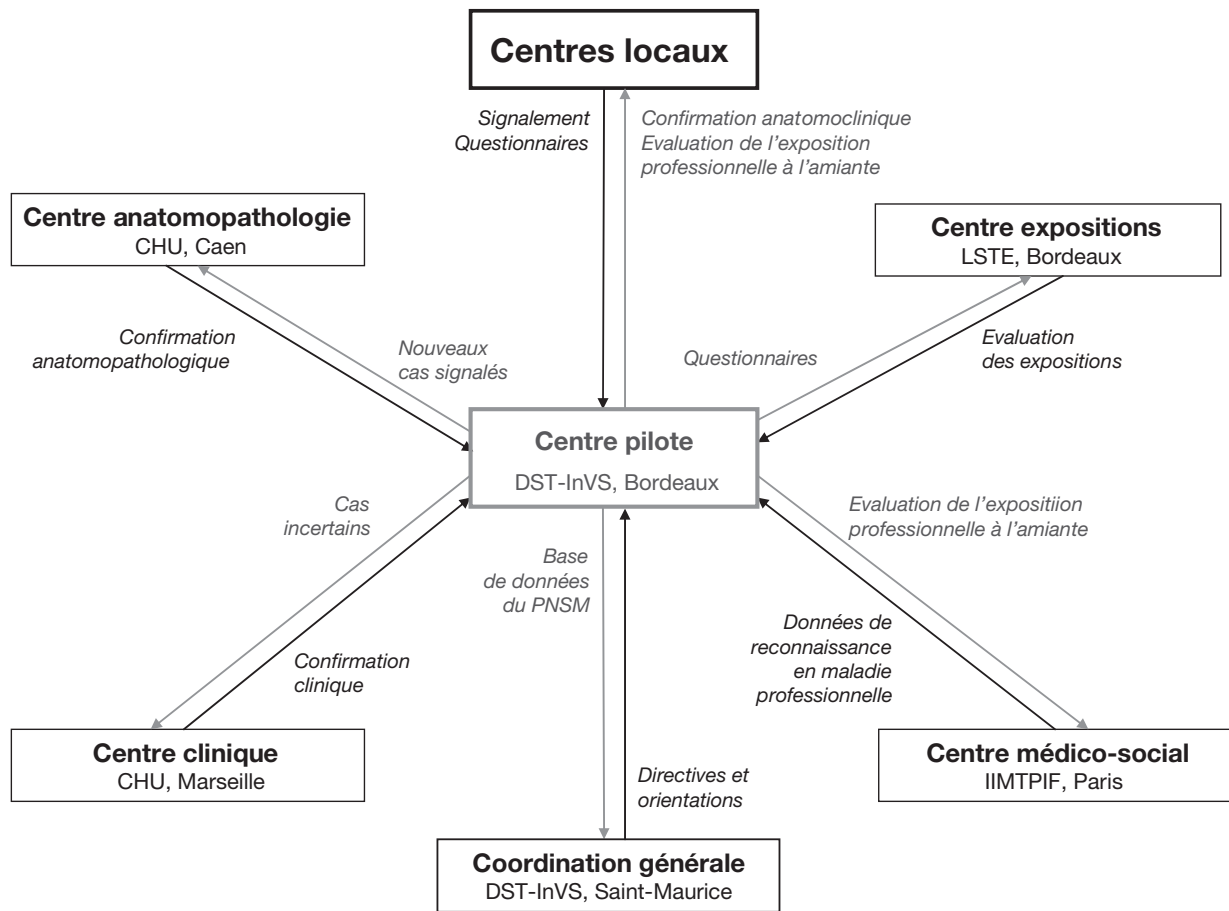
Retour d'information

Après récupération des données individuelles auprès du Centre pilote, les Centres locaux peuvent transmettre au médecin traitant le résultat du compte-rendu individuel d'exposition, ainsi que les plaquettes d'information. Le circuit des informations ainsi décrit est représenté sur la figure 4.

* Annexes téléchargeables sur le site Internet de l'InVS (http://www.invs.sante.fr/publications/PNSM/1998_2004).

⁷ La procédure de sélection et de contact des témoins de l'étude cas-témoins est présentée dans le chapitre "Expositions – Étiologie".

Figure 4 - Circuit des informations du PNSM



5 Incidence

5.1 | Description des cas enregistrés

Les cas signalés par les Centres locaux sont classés suivant le statut de confirmation anatomoclinique : si celle-ci a été réalisée, un cas est dit “renseigné” et peut être soit “confirmé”, “incertain” ou “exclu” ; dans le cas contraire, le cas est dit “non renseigné”, la confirmation étant soit en cours, soit non réalisée à ce jour par manque de matériel anatomopathologique et/ou clinique au niveau local (“pas de confirmation”).

Sur la période 1998-2004⁸, 1 478 cas ont été signalés, ce qui constitue une des séries mondiales les plus importantes. Ils se répartissent comme suit (tableau 4) :

- 1 157 cas “renseignés” (78,3 %), dont 961 « confirmés” (83,0 %), 61 “incertains” (5,3 %) et 135 “exclus” (11,7 %) ;

- 321 cas “non renseignés” (21,7 %), dont 226 “confirmation en cours” (70,4 %) et 95 “pas de confirmation” (29,6 %).

Les résultats détaillés de la confirmation anatomopathologique d’une part, et de la confirmation clinique d’autre part, sont présentés dans le chapitre suivant.

Le nombre total d’enregistrements annuels a varié selon les années, du fait de l’entrée progressive de nouveaux départements, ainsi que du retrait de certains autres. Du fait de la lourdeur des procédures d’enregistrement mises en œuvre, toutes les étapes allant du signalement des cas potentiels à la confirmation du diagnostic ne sont pas réalisées suivant le même rythme, selon les Centres locaux et les possibilités de confirmation anatomoclinique.

Tableau 4 - Répartition des cas signalés selon la confirmation anatomoclinique et l’année de 1^{er} prélèvement positif (n=1 478 ; période 1998-2004)

Confirmation anatomoclinique		1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		Total	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cas renseignés (n=1 157)	Confirmés	121	80,7	154	79,8	152	77,6	177	82,7	157	83,9	151	93,2	49	89,1	961	83,0
	Incertain	15	10,0	16	8,3	12	6,1	10	4,7	8	4,3	0	0,0	0	0,0	61	5,3
	Exclus	14	9,3	23	11,9	32	16,3	27	12,6	22	11,8	11	6,8	6	10,9	135	11,7
	Total (I)	150	100,0	193	100,0	196	100,0	214	100,0	187	100,0	162	100,0	55	100,0	1 157	100,0
Cas non renseignés (n=321)	Confirmation en cours	2	50,0	3	37,5	14	66,7	14	58,3	17	53,1	51	68,9	125	79,1	226	70,4
	Pas de confirmation	2	50,0	5	62,5	7	33,3	10	41,7	15	46,9	23	31,1	33	20,9	95	29,6
	Total (II)	4	100,0	8	100,0	21	100,0	24	100,0	32	100,0	74	100,0	158	100,0	321	100,0
Total (I + II)		154		201		217		238		219		236		213		1 478	

Seules les données de la période 1998-2002 doivent être considérées comme définitives, avec 1 029 cas signalés dont 940 renseignés et 89 non renseignés. Sur ces années stabilisées, la proportion de cas exclus au terme de la confirmation anatomoclinique est de 12,5 % (118 cas parmi 940).

On présentera donc pour l’essentiel le **bilan des cinq premières années du fonctionnement du PNSM (1998-2002)** à partir des 1 029 cas signalés (tableau 5).

⁸ Les résultats présentés correspondent aux données enregistrées jusqu’en juin 2005.

Tableau 5 - Répartition des cas signalés selon le département et la confirmation anatomoclinique (n=1 029 ; période 1998-2002)

Centres locaux	Confirmation anatomoclinique						Total
	Cas renseignés (n=940)			Cas non renseignés (n=89)		Total	
	Confirmés	Incertains	Exclus	Confirmation en cours	Pas de confirmation		
PACA :							
Bouches-du-Rhône (13)	n	90	3	9	14	2	118
	%	76,3	2,5	7,6	11,9	1,7	100,0
Var (83)	n	35	2	3	4	0	44
	%	79,6	4,5	6,8	9,1	0,0	100,0
Basse-Normandie :							
Calvados (14)	n	41	4	21	2	0	68
	%	60,3	5,9	30,9	2,9	0,0	100,0
Manche (50)	n	36	3	14	2	1	56
	%	64,3	5,4	25,0	3,5	1,8	100,0
Orne (61)	n	18	5	2	0	0	25
	%	72,0	20,0	8,0	0,0	0,0	100,0
Côte-d'Or (21)	n	13	0	1	3	2	19
	%	68,4	0,0	5,3	15,8	10,5	100,0
Aquitaine :							
Dordogne (24)	n	12	1	3	1	0	17
	%	70,6	5,9	17,6	5,9	0,0	100,0
Gironde (33)	n	91	4	5	0	0	100
	%	91,0	4,0	5,0	0,0	0,0	100,0
Landes (40)	n	20	1	3	0	1	25
	%	80,0	4,0	12,0	0,0	4,0	100,0
Lot-et-Garonne (47)	n	11	1	0	1	0	13
	%	84,6	7,7	0,0	7,7	0,0	100,0
Pyrénées-Atlantiques (64)	n	23	1	1	1	2	28
	%	82,1	3,6	3,6	3,6	7,1	100,0
Doubs (25)	n	8	2	2	0	2	14
	%	57,1	14,3	14,3	0,0	14,3	100,0
Hérault (34)	n	8	7	1	3	9	28
	%	28,6	25,0	3,6	10,7	32,1	100,0
Isère (38)	n	92	4	7	4	2	109
	%	84,4	3,7	6,4	3,7	1,8	100,0
Loire-Atlantique (44)	n	105	9	8	7	3	132
	%	79,5	6,8	6,1	5,3	2,3	100,0
Bas-Rhin (67)	n	27	2	6	1	2	38
	%	71,0	5,3	15,8	2,6	5,3	100,0
Haut-Rhin (68)	n	10	0	2	1	1	14
	%	71,5	0,0	14,3	7,1	7,1	100,0
Somme (80)	n	8	0	1	0	0	9
	%	88,9	0,0	11,1	0,0	0,0	100,0
Tarn (81)	n	10	2	2	1	1	16
	%	62,4	12,5	12,5	6,3	6,3	100,0
Île-de-France :							
Seine-St-Denis (93)	n	74	6	23	3	6	112
	%	66,1	5,3	20,5	2,7	5,4	100,0
Val-de-Marne (94)	n	29	4	4	2	5	44
	%	65,9	9,1	9,1	4,5	11,4	100,0
Total	n	761	61	118	50	39	1 029
	%	74,0	5,9	11,4	4,9	3,8	100,0

Tableau 6 - Caractéristiques des cas non exclus par la procédure de confirmation anatomoclinique (n=911 ; période 1998-2002)

Centres locaux	Sexe			Âge								
	n	H	F	Total	H				F			
					Moy.	ET	Min.	Max.	Moy.	ET	Min.	Max.
PACA :												
Bouches-du-Rhône (13)	n	93	16	109	69,6	8,9	41	86	75,0	6,5	61	86
	%	85,3	14,7									
Var (83)	n	35	6	41	70,6	10,1	52	88	72,7	9,8	61	84
	%	85,4	14,6									
Basse-Normandie :												
Calvados (14)	n	34	13	47	70,6	9,4	43	88	73,5	9,0	64	92
	%	72,3	27,7									
Manche (50)	n	36	6	42	64,4	11,0	42	86	72,0	10,9	59	89
	%	85,7	14,3									
Orne (61)	n	17	6	23	69,0	11,5	43	82	68,8	5,7	62	77
	%	73,9	26,1									
Côte-d'Or (21)	n	14	4	18	75,2	6,6	63	88	67,9	13,5	53	85
	%	77,8	22,2									
Aquitaine :												
Dordogne (24)	n	11	3	14	71,8	7,4	58	83	53,9	11,7	41	64
	%	78,6	21,4									
Gironde (33)	n	78	17	95	70,5	10,3	45	91	70,5	9,2	52	87
	%	82,1	17,9									
Landes (40)	n	20	2	22	62,4	9,3	44	79	74,7	3,4	73	77
	%	90,9	9,1									
Lot-et-Garonne (47)	n	9	4	13	76,1	8,5	63	91	74,7	16,5	53	92
	%	69,2	30,8									
Pyrénées-Atlantiques (64)	n	20	7	27	72,9	7,3	60	86	61,5	8,8	49	73
	%	74,1	25,9									
Doubs (25)	n	7	5	12	65,6	13,2	49	85	74,3	12,7	58	88
	%	58,3	41,7									
Hérault (34)	n	24	3	27	70,2	8,9	53	84	71,4	6,4	67	79
	%	88,9	11,1									
Isère (38)	n	80	22	102	68,7	9,9	43	85	72,0	10,2	53	90
	%	78,4	21,6									
Loire-Atlantique (44)	n	111	13	124	71,2	9,3	50	92	72,8	9,1	56	88
	%	89,5	10,5									
Bas-Rhin (67)	n	29	3	32	67,9	7,7	49	79	63,8	7,6	58	72
	%	90,6	9,4									
Haut-Rhin (68)	n	12	0	12	68,8	11,5	55	88	-	-	-	-
	%	100	0,0									
Somme (80)	n	8	0	8	66,1	10,2	52	83	-	-	-	-
	%	100	0,0									
Tarn (81)	n	10	4	14	73,0	11,7	51	95	71,6	9,6	58	80
	%	71,4	28,6									
Île-de-France :												
Seine-St-Denis (93)	n	60	29	89	70,3	11,4	44	99	69,6	10,3	47	94
	%	67,4	32,6									
Val-de-Marne (94)	n	25	15	40	72,2	9,3	45	87	71,8	8,9	55	86
	%	62,5	37,5									
Total	n	733	178	911	69,8	9,9	41	99	71,0	9,8	41	94
	%	80,5	19,5									

Sur la base des 911 cas non exclus (confirmés, incertains, non renseignés) pour la période 1998-2002 (tableau 6), l'âge moyen du mésothéliome est de 70 ans pour les hommes et de 71 ans pour les femmes ; le rapport homme/femme est de 4 cas observés chez les hommes pour 1 femme. Ces caractéristiques épidémiologiques

de base (sex ratio et âge) semblent varier très fortement d'un département à un autre. La proportion de femmes est la plus importante dans les départements de l'Île-de-France. Seul le Doubs a comme ces départements une proportion élevée de femmes (41,7 %), mais l'effectif est très faible.

5.2 | Estimation de l'incidence nationale du mésothéliome pleural

5.2.1 | Méthodes : principe général

Le mésothéliome étant une pathologie presque toujours létale, l'estimation de l'incidence peut en théorie être réalisée avec une bonne précision à partir des données de mortalité. Cependant, l'utilisation des données de mortalité par cause de décès présente certaines difficultés concernant le mésothéliome pleural. Tout d'abord, l'absence d'un code spécifique "mésothéliome" dans la 9^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM9) utilisée pour le codage des causes de décès jusqu'en 1999, ne permettait pas de distinguer les mésothéliomes des autres tumeurs primitives de la plèvre, toutes codées comme "*Tumeur primitive de la plèvre*" (CIM9-163). Mais surtout, la difficulté du diagnostic formel de cette tumeur s'accompagne d'erreurs par excès et par défaut en nombre relativement important : une étude cas-témoins portant sur les années 1987-1991 dans plusieurs régions françaises, pour lesquelles il a été possible de confronter des cas dont le diagnostic de mésothéliome a été certifié à partir de critères stricts, à la cause figurant sur le bulletin de décès, estimait à 45,5 % le pourcentage de décès codés 163 qui sont de fait des mésothéliomes certains ou probables ; dans l'autre sens, seuls 75 % des cas certifiés ont été codés 163 parmi les hommes et 70 % des cas féminins [Iwatsubo *et al.*, 1995].

L'incidence nationale du mésothéliome ne peut donc être qu'estimée. La méthode retenue repose sur la comparaison des données d'incidence recueillies dans

les départements du PNSM avec celles de la mortalité codée CIM9-163 dans les mêmes départements. Ceci permet d'estimer, à partir des départements du PNSM, un **coefficient correcteur à appliquer aux données nationales de mortalité**, afin d'obtenir une estimation nationale de l'incidence du mésothéliome. L'application de cette méthode repose sur : (i) la confrontation individuelle des cas confirmés enregistrés par le PNSM avec les certificats de décès pour les sujets décédés dans chaque département ; (ii) la recherche du diagnostic "véritable" pour les certificats de décès codés CIM9-163 qui ne correspondent pas à des cas enregistrés par le PNSM. Les données ainsi réunies permettent d'estimer un ratio incidence/mortalité (I/M) départemental. Une analyse de la variabilité interdépartementale du ratio I/M doit ensuite être réalisée, afin d'établir la méthode de calcul d'un coefficient correcteur national (moyenne simple des ratios, pondération éventuelle des ratios départementaux, etc.). Cette étude n'a pu commencer que très récemment par manque de recul : il est en effet nécessaire que les données de mortalité soient disponibles pour la même année que l'année d'incidence des cas et pour l'année qui suit, car la durée moyenne de survie d'un mésothéliome est de plusieurs mois. Outre l'estimation du coefficient de correction, l'étude prévue a pour objectif d'évaluer la qualité et l'exhaustivité du recueil des cas de mésothéliomes dans les départements participant au PNSM.

5.2.2 | Calcul de l'incidence nationale du mésothéliome

Dans l'attente des résultats de cette étude, une **méthode plus simple a été utilisée** pour estimer l'incidence nationale du mésothéliome de la plèvre. En raison de l'important décalage temporel entre le recueil initial des données pour les cas incidents, la consolidation des données diagnostiques et la disponibilité des données de mortalité par cause, l'incidence nationale n'a pu être estimée jusqu'à présent que sur la période 1998-2001.

Les données de mortalité par tumeur maligne de la plèvre (code 163 dans la CIM9) ont été obtenues auprès du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Inserm, pour les années 1998 et 1999, chez les hommes et les femmes, par classe d'âge de

5 ans et par département (tableau 7). Suite au changement de codage des causes de décès en 2000 (passage de la neuvième à la dixième révision de la CIM), les données de mortalité par mésothéliome pleural (codes C45.0 et C45.9 dans la CIM10) ont pu être obtenues pour les années 2000 et 2001. Ces données correspondent au nombre de certificats de décès sur lesquels le code CIM9-163 (pour les années 1998 et 1999) et C45.0 ou C45.9 (pour les années 2000 et 2001) apparaissent dans l'un des champs "cause principale (initiale) de décès", "cause immédiate", "cause associée 1" ou "cause associée 2".

Tableau 7 - Mortalité par tumeur maligne de la plèvre - CIM9-163 (respectivement par mésothéliome - C45) et population, France entière et dans les départements couverts par le PNSM en 1998 et 1999 (respectivement 2000 et 2001), chez les hommes et chez les femmes

		CIM9 - 163		CIM10 - C45	
		1998	1999	2000	2001
Hommes					
France entière	Cause principale	714	780	564	519
	Causes associées	44 (6 %)	55 (7 %)	43 (7 %)	48 (8 %)
	Nbre de décès	758	835	607	567
	Population	28 316 181	28 406 145	28 533 417	28 680 341
Dépts PNSM	Nbre de décès	144	174	141	148
	Population	5 350 196	6 057 294	7 414 991	8 057 852
	% de décès	19	21	23	26
	% population	19	21	26	28
Femmes					
France entière	Cause principale	297	277	147	149
	Causes associées	14 (5 %)	14 (5 %)	10 (6 %)	10 (6 %)
	Nbre de décès	311	291	157	159
	Population	29 982 781	30 090 468	30 215 326	30 362 320
Dépts PNSM	Nbre de décès	54	35	29	28
	Population dépts	5 673 504	6 412 783	7 873 350	8 561 340
	% de décès	17	12	18	18
	% population	19	21	26	28

Ainsi, pour l'année 1998 (respectivement 1999), en France, 1 069 certificats de décès comportaient le code CIM9-163 dans l'un de ces champs (respectivement 1 127), soit 758 chez les hommes (respectivement 836) et

311 chez les femmes (respectivement 291). Le cancer de la plèvre était codé en cause principale dans 94 % des cas, en cause associée 1 dans 5 % des cas et en cause associée 2 dans 1 %. Il n'était jamais codé en cause

immédiate. En 1998 (respectivement 1999), le nombre de décès codés CIM9-163 sur l'ensemble des départements du PNSM représente 18,5 % (respectivement 21 %) de la mortalité France entière pour cette cause. De même, la population des départements couverts par le PNSM représente 19 % (respectivement 21 %) de la population française.

Pour les années 2000 et 2001, les tendances sont identiques. La proportion de décès codés CIM10-C45 augmente avec la proportion de la population des départements couverts par le PNSM.

On note que, chez les femmes, le nombre de décès est proportionnellement plus faible dans les départements du PNSM que dans le reste de la France.

L'estimation de l'incidence nationale du mésothéliome a reposé sur le calcul des ratios entre incidence observée du mésothéliome pleural et, selon les années, mortalité par tumeur maligne de la plèvre ou mésothéliome pleural (ratios I/M) par classe d'âge dans les départements du PNSM, et de leur application à la mortalité France entière par tumeur maligne de la plèvre par classe d'âge.

Dans un premier temps, l'homogénéité des écarts entre incidence observée et mortalité a été étudiée. Pour cela, des ratios I/M ont été calculés séparément dans chacun des centres de recueil du PNSM, par sexe. Les calculs ont été effectués en considérant comme cas incidents, d'une part, tous les cas, qu'ils soient "confirmés"

c'est-à-dire certifiés par le groupe Mésopath ou "incertains" (matériel histologique insuffisant ; absence de consensus anatomopathologique du groupe Mésopath ; expertise en cours), et d'autre part, en ne considérant que les cas "confirmés".

L'hétérogénéité des ratios I/M entre les différents Centres de recueil a conduit à considérer deux scénarios pour estimer le coefficient correcteur global à appliquer aux données nationales de mortalité : (i) scénario 1 : conservation des données de tous les Centres ; (ii) scénario 2 : exclusion des Centres pour lesquels le ratio I/M est inférieur à un seuil arbitrairement fixé à 0,33. Le scénario 1 considère que l'enregistrement a été exhaustif dans l'ensemble des Centres. Le scénario 2 exclut les Centres avec un sous-enregistrement potentiel.

Dans un second temps, le calcul des ratios I/M à appliquer aux données nationales de mortalité a été effectué sur l'ensemble des Centres locaux retenus dans chaque scénario, par sexe, par classe d'âge et par année, selon les deux définitions de cas. Enfin, une estimation de l'incidence nationale du mésothéliome a été obtenue en sommant les produits de ces ratios I/M par le nombre de décès codés CIM9-163 (années 1998 et 1999) et CIM10-C45 (années 2000 et 2001), par classe d'âge, France entière, chez les hommes et les femmes séparément.

5.2.3 | Résultats

La répartition du nombre de cas incidents enregistrés par chacun des Centres locaux ainsi que la mortalité CIM9-163 et CIM10-C45 et les ratios I/M sont présentés dans le tableau 8. On note une grande variabilité du ratio I/M par Centre local, par année et par sexe : sur les deux premières années 1998 et 1999, le ratio varie de 0 à 1,69 chez les hommes et de 0 à 1,5 chez les femmes

selon le Centre local ; en 2000 et 2001, l'amplitude de cette variation est comparable chez les hommes et deux fois plus grande chez les femmes (le ratio maximal est de 2,75). L'hétérogénéité des ratios I/M subsiste lorsque seuls les cas "confirmés" sont considérés (non présenté).

Tableau 8 - Distribution du nombre de cas incidents de mésothéliome pleural et ratio Incidence/Mortalité (I/M) par Centre local du PNSM, chez les hommes (1) et les femmes (2), années 1998 à 2001

(1) Hommes

Centres	1998			1999			2000			2001		
	Nb cas*	CIM9-163	I/M	Nb cas*	CIM9-163	I/M	Nb cas*	CIM10-C45	I/M	Nb cas*	CIM10-C45	I/M
PACA							31	35	0,89	25	40	0,63
B. Normandie	19	22	0,86	16	26	0,62	17	15	1,13	15	15	1,00
Côte-d'Or	3	9	0,33	5	11	0,45	0	3	0,00	2	0	-
Aquitaine	28	39	0,72	22	43	0,51	30	26	1,15	35	32	1,09
Doubs	2	2	1,00	0	4	0,00	2	2	1,00	3	2	1,50
Hérault	7	7	1,00	4	6	0,67	5	3	1,67	6	10	0,60
Isère	22	13	1,69	16	23	0,70	22	14	1,57	11	17	0,65
Loire-Atlantique	20	26	0,77	21	29	0,72	26	26	1,00	18	15	1,20
Bas-Rhin	6	8	0,75	4	10	0,40	7	9	0,78	6	6	1,00
Haut-Rhin	2	4	0,50	3	5	0,60	3	3	1,00	1	4	0,25
Somme	2	7	0,29	2	12	0,17	1	4	0,25	3	4	0,75
Tarn	5	7	0,71	1	5	0,20	1	1	1,00	2	3	0,67
Seine-St-Denis				24	18	1,33	9	20	0,45	13	11	1,18
Val-de-Marne										17	15	1,13
Total	116	144	0,81	118	192	0,61	154	161	0,96	157	174	0,90

*Cas totaux : cas confirmés et cas vraisemblables mais non certifiés pour matériel insuffisant, ou cas considérés incertains après expertise anatomoclinique, ou cas en cours d'expertise.

(2) Femmes

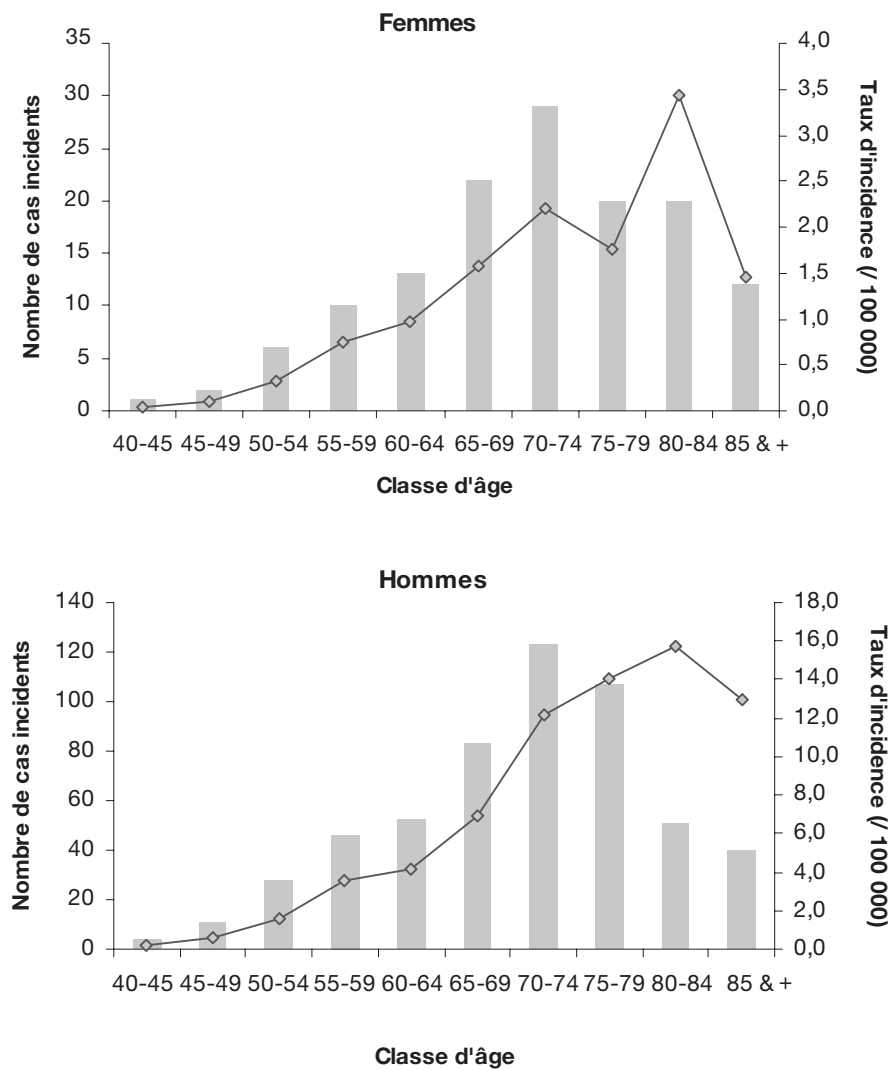
Centres	1998			1999			2000			2001		
	Nb cas*	CIM9-163	I/M	Nb cas*	CIM9-163	I/M	Nb cas*	CIM10-C45	I/M	Nb cas*	CIM10-C45	I/M
PACA							4	4	1,00	11	4	2,75
B. Normandie	6	10	0,60	5	4	1,25	3	5	0,60	6	6	1,00
Côte-d'Or	1	4	0,25	0	0	-	1	0	-	1	1	1,00
Aquitaine	7	14	0,50	5	12	0,42	6	8	0,75	10	4	2,50
Doubs	2	4	0,50	0	0	-	1	2	0,50	1	1	1,00
Hérault	1	3	0,33	1	3	0,33	0	0	-	0	3	0,00
Isère	4	7	0,57	6	4	1,50	4	5	0,80	3	5	0,60
Loire-Atlantique	3	7	0,43	2	3	0,67	3	5	0,60	1	1	1,00
Bas-Rhin	0	1	0,00	1	1	1,00	0	0	-	1	1	1,00
Haut-Rhin	0	1	0,00	0	1	0,00	0	0	-	0	0	-
Somme	0	2	0,00	0	4	0,00	0	0	-	0	2	0,00
Tarn	0	1	0,00	2	3	0,67	0	0	-	0	0	-
Seine-St-Denis				7	12	0,58	7	5	1,40	11	10	1,10
Val-de-Marne										8	5	1,60
Total	24	54	0,44	29	47	0,62	29	34	0,85	53	43	1,23

*Cas totaux : cas confirmés et cas vraisemblables mais non certifiés pour matériel insuffisant, ou cas considérés incertains après expertise anatomoclinique, ou cas en cours d'expertise.

La distribution des cas incidents de mésothéliome, ainsi que les taux d'incidence pour les quatre années 1998 à 2001 sont illustrés sur la figure 5. L'âge moyen au diagnostic est de 71 ans chez les femmes (médiane = 71 ans) et de 70 ans chez les hommes

(médiane = 71 ans). Tous les cas recensés ont plus de 40 ans lors du diagnostic de leur mésothéliome. Les taux d'incidence augmentent avec l'âge excepté pour la classe d'âge la plus élevée, principalement chez les femmes.

Figure 5 - Distribution des cas incidents et taux d'incidence (pour 100 000) de mésothéliome pleural recueillis au sein du PNSM, par âge et par sexe, période 1998-2001



Finalement, selon le scénario utilisé, l'estimation de l'incidence nationale effectuée sur les quatre années se situe aux environs de 600 cas annuels chez les hommes, en incluant les cas non certifiés, excepté pour les années 1999 et 2001 où l'on observe une légère baisse

(520 cas). Chez les femmes, le nombre de cas annuels estimé est compris entre 150 et 220. Ces estimations sont plus faibles lorsqu'elles sont réalisées à partir des cas certifiés seuls (tableau 9).

Tableau 9 - Estimation annuelle du nombre de cas incidents, années 1998-2001, par classe d'âge, France entière, hommes et femmes, par diagnostic, selon le scénario considéré (1 et 2)

Scénario 1 : inclusion de tous les centres locaux.

			40-45	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	Total
1998	Hommes	Certifiés	0	8	6	21	64	116	118	121	40	32	12	538
		Tous	0	8	12	29	76	116	134	127	58	44	12	615
	Femmes	Certifiés	0	0	0	8	8	17	26	45	13	11	0	127
		Tous	0	0	0	8	8	23	26	45	26	11	0	146
1999	Hommes	Certifiés	0	11	44	46	55	71	73	93	33	16	21	462
		Tous	0	11	50	46	60	81	80	116	33	22	21	519
	Femmes	Certifiés	0	0	14	10	48	36	27	13	7	7	8	170
		Tous	0	2	14	10	48	43	27	26	14	7	8	199
2000	Hommes	Certifiés	12	7	29	34	59	64	188	66	34	26	5	524
		Tous	12	7	38	34	63	71	208	92	48	38	5	617
	Femmes	Certifiés	0	0	7	4	25	23	30	52	0	5	0	145
		Tous	0	0	7	4	25	28	34	52	3	5	0	158
2001	Hommes	Certifiés	6	20	27	41	53	67	93	61	42	36	6	452
		Tous	6	20	30	41	58	88	105	72	52	40	6	518
	Femmes	Certifiés	0	0	15	10	17	29	31	17	25	12	6	162
		Tous	0	0	15	10	17	29	34	26	30	16	6	184

Scénario 2 : exclusion des centres locaux dans lesquels le ratio I/M est inférieur à 1/3*.

			40-45	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90-94	Total
1998	Hommes	Certifiés (1)	0	10	7	24	62	122	133	139	43	38	12	589
		Tous (2)	0	8	15	32	75	122	134	126	62	44	12	629
	Femmes	Certifiés (3)	0	0	0	8	10	24	27	51	26	12	0	158
		Tous (4)	0	0	0	8	10	27	27	45	52	12	0	181
1999	Hommes	Certifiés (5)	0	13	53	42	65	76	87	114	38	27	21	534
		Tous (6)	0	13	62	42	66	87	89	131	34	27	21	573
	Femmes	Certifiés (7)	0	0	14	12	48	45	30	13	7	9	8	186
		Tous (7)	0	2	14	12	48	54	30	26	14	9	8	217
2000	Hommes	Certifiés (1)	12	7	38	37	63	67	190	69	38	26	7	555
		Tous (8)	12	7	38	37	67	74	203	97	51	38	7	631
	Femmes	Certifiés (9)	0	0	0	4	25	23	35	65	0	5	0	156
		Tous (10)	0	0	0	4	25	28	34	52	3	5	0	151
2001	Hommes	Certifiés (11)	6	20	27	48	53	81	90	64	42	41	6	478
		Tous (12)	6	20	30	47	58	92	102	69	52	40	6	523
	Femmes	Certifiés (12)	0	0	15	13	17	29	36	17	28	16	12	184
		Tous	0	0	15	13	17	29	39	26	35	21	12	208

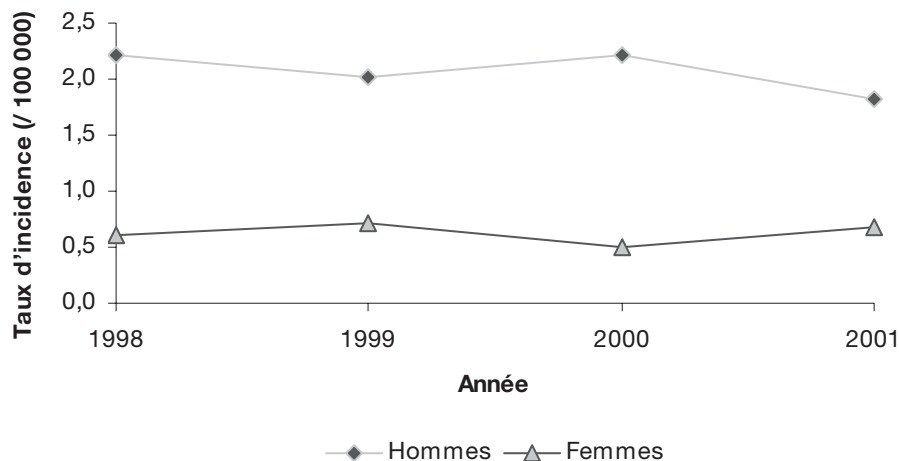
* Départements :

(1) 21, 34, 80 ; (2) 80 ; (3) 21, 34, 67, 68, 80, 81 ; (4) 21, 67, 68, 80, 81 ; (5) 25, 34, 67, 80, 81 ; (6) 25, 80, 81 ; (7) 68, 80 ; (8) 21, 80 ; (9) 25 ; (10) 34, 68 ; (11) 68 ; (12) 34, 80.

L'évolution des taux d'incidence du mésothéliome estimés selon le scénario 2 chez les hommes et les femmes de 1998 à 2001 est présentée dans la figure 6. Chez les hommes, le taux est d'environ 2,2 pour

100 000 de 1998 à 2000 et 1,8 en 2001. Chez les femmes, il varie légèrement de 0,5 (2000) à 0,72 (1999) pour 100 000 selon les années.

Figure 6 - Estimation du taux d'incidence du mésothéliome (pour 100 000), selon le scénario 2, en France, chez les hommes et chez les femmes, années 1998-2001



5.2.4 | Conclusions

Les estimations réalisées pour les quatre années 1998 à 2001 peuvent être rapprochées de celles réalisées par le réseau Francim pour l'année 2000 [Remontet *et al.*, 2003]. L'analyse des données de 9 registres participant au PNSM et disposant de données d'incidence depuis la fin des années 70 jusqu'en 1997 a été faite par une modélisation de la tendance et une projection à l'année 2000. Les estimations ainsi obtenues sont : 671 (IC95 % [535-807]) nouveaux cas chez les hommes et 200 (IC95 % [123-277]) nouveaux cas chez les femmes. Si l'on considère que le réseau Francim enregistrait entre 1978 et 1997 un certain nombre de cas de cancers de la plèvre qui n'étaient pas des mésothéliomes certifiés (le PNSM exclut environ 12 % des cas signalés par les registres, après expertise anatomo-clinique), on remarque la concordance de ces estimations, surtout pour ce qui concerne les hommes.

Les estimations seront affinées avec l'étude de confrontation individuelle des données de mortalité et d'incidence en cours. Une analyse de sensibilité sera également effectuée afin de décider s'il faut exclure certains départements pour l'estimation.

Pour conclure, il faut rappeler que les tendances des estimations nationales ne pourront être étudiées de façon véritablement valide que lorsque les données de mortalité par mésothéliome pleural (CIM10-C45) et celles d'incidence dans les départements du PNSM seront disponibles sur une période plus longue. En effet, l'utilisation de la CIM10 pour le codage des causes de décès et donc celle du code spécifique C45 pour le mésothéliome pleural, effective depuis l'année 2000, rend difficile l'interprétation des évolutions observées sur ces quatre premières années 1998-2001 du PNSM.

5.3 | Confrontation PMSI/PNSM

Afin de vérifier si la source de données complémentaires que constitue le PMSI permettrait d'améliorer l'enregistrement des mésothéliomes pleuraux dans le PNSM et de mieux en garantir l'exhaustivité, une étude comparative des données recueillies par le PNSM et

par le PMSI a été entreprise. Il s'agissait : (i) d'identifier, à partir des données du PMSI de 1998 et 1999, tous les mésothéliomes pleuraux et cancers de la plèvre recensés au cours des années 1998 et 1999 dans les 17 départements qui étaient couverts par le PNSM en

1998 ; (ii) de comparer avec les cas inclus dans le PNSM pour la même année et les mêmes départements ; (iii) pour les cas non comptabilisés dans le programme

PNSM, de mettre en œuvre une enquête individuelle à partir des informations du service soignant *via* le DIM.

5.3.1 | Méthodes

Ont été extraits de la base nationale du PMSI, tous les Résumés standardisés anonymisés d'hospitalisation (RSA) correspondant aux séjours hospitaliers des établissements publics et privés en 1998 et 1999 dans les 17 départements couverts par le PNSM en 1998 et contenant en diagnostic principal ou associé au moins un des codes diagnostiques⁹ suivants : C45.0 (mésothéliome de la plèvre), C45.9 (mésothéliome sans précision), C38.4 (cancer de la plèvre).

En sus des diagnostics et actes, les données suivantes figurant dans les RSA ont été utilisées : code de l'établissement, âge à l'entrée, mois et année de sortie, code géographique de résidence, durée de séjour, modes d'entrée et de sortie (domicile, transfert, décès). Ces données devaient permettre : (i) d'identifier les séjours multiples des patients et de confronter les cas identifiés par le PMSI avec les données du PNSM ; (ii) de se rapprocher du DIM de l'établissement hospitalier, afin de vérifier la date de diagnostic et de remonter au dossier du patient.

Identification des cas hospitalisés en 1998 et 1999 dans le PMSI

Ont été considérés comme doublons : les enregistrements pour lesquels le département de résidence, le sexe, la ville de résidence (lorsqu'elle est connue) et l'âge à l'admission sont identiques d'un enregistrement à l'autre (ou en tolérant une augmentation d'un an d'âge à l'admission si la ville de résidence est connue), à condition que le mode de sortie de l'enregistrement précédent ne soit pas un décès et que les mois de sortie et les durées de séjours soient cohérents entre eux.

Le fichier PMSI contient 1 263 séjours en 1998 et 1 413 en 1999 avec résidence dans les départements concernés et avec les critères précédemment définis. Les séjours comportant un diagnostic de mésothéliome pleural (C45.0) ont permis d'isoler 230 cas supposés en 1998 et 232 en 1999. En élargissant la recherche aux séjours comportant un diagnostic de mésothéliome pleural, mésothéliome sans précision ou de cancer de la plèvre (codes C45.0, C45.9, C38.4), 506 cas ont été isolés en 1998 et 474 en 1999.

Appariement avec le fichier du PNSM de 1998 et de 1999

Plusieurs appariements ont été réalisés selon que les cas identifiés dans le PNSM étaient certains, douteux ou rejetés (à l'issue de l'expertise anatomoclinique) et selon les codes diagnostic considérés dans le PMSI. Ceci a été réalisé, d'une part pour les diagnostics de 1998 parmi les séjours de 1998, et d'autre part pour les diagnostics de 1999 parmi les séjours de 1999. L'appariement des fichiers du PNSM et du PMSI a été réalisé selon les critères suivants : sexe, lieu de résidence et âge à l'admission, en vérifiant *a posteriori* que la date et le mois de naissance de l'individu apparié étaient cohérents avec l'âge à l'admission (en années entières), le mois de sortie et la durée du séjour. L'appariement a été réalisé en deux étapes, avec la ville de résidence, puis sans, en ne conservant que les appariements pour lesquels la ville était, soit identique, soit inconnue dans au moins un des deux fichiers.

Validation dans le département de Loire-Atlantique

Ce département a été choisi essentiellement en raison du nombre important de cas enregistrés dans le département tant dans le PNSM que dans le PMSI. Au total, 220 séjours ont été recensés correspondant aux critères suivants : (i) patient résidant dans le département de Loire-Atlantique, année de sortie de l'hôpital en 1998 ou 1999 ; (ii) code diagnostic principal ou associé : C45.0, C38.4 ou C45.9. Deux de ces séjours ayant eu lieu hors département n'ont pu être exploités.

Sur le département, 10 établissements hospitaliers étaient concernés. Les correspondants PMSI de ces établissements ont été contactés. La démarche consistait à consulter la base PMSI de l'établissement afin de retrouver des données nominatives permettant de vérifier la qualité du dédoublement des séjours et de l'appariement réalisé avec le PNSM. Dix-sept séjours (12 en 1998 et 5 en 1999) n'ont pu être retrouvés en raison d'impossibilité d'accès aux bases PMSI. Au CHU, étant donné le nombre important de dossiers concernés,

⁹ Pendant la période couverte par cette étude, le PMSI utilisait déjà la CIM10 mise en place depuis 1997 dans les hôpitaux.

l'exploration de la base PMSI de l'établissement a permis dans un premier temps d'éliminer de la recherche les personnes ayant le même diagnostic porté sur un résumé de sortie antérieur à 1998. Seuls les dossiers des personnes non retrouvées dans le PNSM et sans séjour antérieur à 1998 codé avec le même diagnostic ont été consultés, afin de rechercher la nature et la date du

diagnostic, ainsi que les éléments anatomopathologiques et cliniques qui ont permis d'évoquer le diagnostic porté sur le résumé de sortie du patient. Enfin, pour les cas douteux et inconnus du PNSM, un retour au registre PNSM de Loire-Atlantique a été réalisé afin de les documenter.

5.3.2 | Résultats

Appariement des cas identifiés dans le PMSI avec le fichier du PNSM

Les résultats de l'appariement des cas identifiés dans le PMSI et des cas connus dans le PNSM sont présentés dans le tableau 10 ; les chiffres entre parenthèses

représentent le nombre de cas retrouvés lors du premier appariement sur la ville.

Tableau 10 - Répartition des cas identifiés par le PMSI et par le PNSM en 1998

	PMSI		PNSM			COMMUNS PMSI PNSM			
	C45.0 (1)	C45.0 C45.9 C38.4 (2)	Certains (4)	Certains ou douteux (5)	Certains, douteux ou exclus (6)	(1) et (4)	(1) et (5)	(1) et (6)	(2) et (4)
1998	230	506	120	140	154	84 (43)	94 (44)	97 (44)	97 (47)
1999	232	474	95	116	128	65 (39)	79 (44)	88 (44)	83 (51)

Recherche en 1999 des cas connus en 1998 dans le PMSI

Dans le but d'estimer la part des cas prévalents parmi ceux identifiés dans le PMSI en 1999, une recherche des cas identifiés dans le PMSI 1998 et non décédés en 1998 a été réalisée parmi les cas identifiés dans le PMSI de 1999 et non retrouvés dans le PNSM de 1999.

Les critères d'appariement sont les suivants : sexe, lieu de résidence, âge à l'entrée de chacun des séjours (en vérifiant la cohérence avec les mois de sortie et les durées de séjour). Les résultats sont présentés dans le tableau 11.

Tableau 11 - Répartition des cas identifiés dans le PMSI en 1998 et 1999

PMSI 98		PMSI 99		COMMUNS
C45.0	C45.0 non décédés (1')	C45.0	C45.0 non PNSM (3')	(1') et (3')
230	171	232	144	68 (46)

Validation dans le département de Loire-Atlantique

Pour chacune des deux années étudiées, le dédoublement était suffisant, c'est-à-dire que les cas identifiés dans le PMSI étaient indépendants. Un seul patient cependant avait été enregistré sous les deux sexes en 1999 et était représenté deux fois.

Inversement, deux patients en 1998 et deux autres en 1999 partageaient le même cas identifié dans le PMSI. Ces patients, par ailleurs connus dans le PNSM, avaient deux à deux des dates de naissance rapprochées de moins de trois mois.

Après rectification du dédoublement incorrect, l'appariement à l'aveugle était de bonne qualité lorsque le critère supplémentaire de la ville de résidence a pu être utilisé (9 individus/10 en 1998 et 13/13 en 1999). Lorsque la ville manquait dans l'un des deux, l'appariement était plus aléatoire et, parmi les possibilités multiples d'appariement avec les cas identifiés dans le PMSI, seulement 7 personnes sur 10 avaient été rapprochées une fois du même individu dans le PMSI de 1998 et 7 personnes sur 8 en 1999.

Le tableau 12 présente la répartition des cas du PNSM selon leur correspondance dans le PMSI. Trois cas enregistrés dans le PNSM en 1998 ne sont retrouvés qu'en 1999 dans le PMSI et 6 ne sont pas retrouvés,

parmi lesquels 4 diagnostics certains. Cependant, l'un de ces cas certains était cohérent avec un séjour de 1998 qui n'a pu être consulté. Quatre cas enregistrés dans le PNSM en 1999 n'ont pas été retrouvés dans le PMSI dont 3 diagnostics certains. Deux cas certains pointaient à l'aveugle sur des séjours de 1998 et 1 cas douteux pointait sur un séjour de 1999, séjours qui n'ont pu être consultés. En ce qui concerne l'appariement entre les cas identifiés en 1998 et 1999 dans le PMSI, l'appariement à l'aveugle était de bonne qualité lorsqu'il était réalisé avec le critère de la ville de résidence (100 %). En revanche, les résultats étaient beaucoup plus aléatoires lorsque la ville manquait dans le PNSM ou dans le PMSI (1 seul appariement concordant sur 5).

Tableau 12 - Répartition des cas identifiés dans le PNSM selon le diagnostic porté dans le PMSI (après redressement des séjours PMSI dédoublement à tort)

		PNSM 1998			PNSM 1999			
		Cas certains n=22	Cas exclus n=2	Pas d'info. n=1	Cas certains n=18	Cas douteux n=3	Cas exclus n=2	Pas d'info. n=1
PMSI 1998	C45.0 DP*	15			1 ²			
	C45.0 DA**			1				
	Séjour non consultable	2 ¹			2			
PMSI 1999	C45.0 DP*	2			12 ²		1	1
	C45.0 DA**	1 ¹			2	2		
	C45.9 DP*				1			
	C38.4 DP*						1	
	Séjour non consultable				1			
Non retrouvé dans le PMSI		3	2	0	1	0	0	0

*DP : diagnostic principal ; **DA : diagnostic associé.

¹ Même cas du PNSM 1998, retrouvé dans le PMSI 1999 et cohérent avec un séjour non consultable de 1998 codé C45.0 en DP.

² Même cas du PNSM 1999 : séjour codé C45.0 en DP en 1998 car fortement suspecté mais le diagnostic n'a été confirmé qu'en 1999.

À l'exception d'un cas exclu dans le PNSM en 1999, tous les cas connus dans le PNSM et retrouvés dans le PMSI avaient eu au moins un séjour avec un code diagnostic de mésothéliome dans le PMSI (C45.0 ou C45.9).

L'étude des dossiers des personnes inconnues dans le PNSM (tableau 13) montre qu'une proportion importante

de ces cas a été diagnostiquée avant l'année étudiée (11/16 = 69 % des cas codés "mésothéliome" en 1998 et 6/11 = 55 % en 1999) ; ceci explique pourquoi certains chiffres d'incidence du mésothéliome, très largement supérieurs à la réalité, ont pu être avancés publiquement¹⁰.

¹⁰ *Journal Le Point* du 30 mars 2001 : une analyse effectuée à partir des données du PMSI a dénombré, selon les auteurs de cet article, 1 366 cas de mésothéliome pour l'année 1998 traités dans les établissements de soins du secteur public et du secteur privé en France ; ce nombre a été interprété comme celui de l'incidence annuelle en France.

Tableau 13 - Diagnostic du dossier du patient selon le PMSI pour les cas inconnus dans le PNSM

	Diagnostic du dossier médical					Total
	MP* douteux / non confirmé	MP* confirmé ou douteux antérieur ¹	Diagnostic et date inconnus	Métastase pleurale	Autre	
PMSI 1998						
C45.0		11		3	2	16
C45.9			1			1
C38.4	2 ²			7		9
Total	2	11	1	10	2	26
PMSI 1999						
C45.0	2 ³	6		2	1	11
C45.9					1	1
C38.4				5		5
Total	2	6		7	2	17

* Mésothéliome pleural.

¹ Sont inclus les patients du CHU pour lesquels un résumé d'une année antérieure à 1998 portait le même diagnostic et pour lesquels le dossier n'a pas été consulté.

² Dont 1 a été exclu du PNSM car résidant hors département.

³ Dont 1 aurait été soumis au panel des anatomopathologistes mais est inconnu dans le PNSM.

Cinq de ces sujets en 1998 et quatre en 1999 portant un diagnostic de "mésothéliome" dans le PMSI avaient un diagnostic différent dans leur dossier.

Inversement, parmi les individus identifiés dans le PMSI et inconnus du PNSM, 4 individus avaient un diagnostic de "mésothéliome" évoqué dans leur dossier médical et avaient été diagnostiqués dans l'année : 2 cas codés en "cancer pleural" en 1998 et 2 cas codés "mésothéliome pleural" en 1999. Il s'agissait de :

- 1 cas douteux ou non confirmé de 1998 résidant hors du département et exclu d'emblée par le registre ;
- 1 cas de 1999 devait, d'après les éléments du dossier, être soumis au panel d'anatomopathologistes pour

confirmation du diagnostic mais n'aurait jamais été signalé au PNSM ;

- 1 cas en 1998 et 1 cas en 1999 n'avaient pu être confirmés au vu des examens réalisés mais n'ont jamais été signalés au PNSM.

À noter qu'aucun des dossiers d'individus avec un code diagnostic de "cancer pleural" dans le PMSI en 1999 n'évoquait le diagnostic de mésothéliome pleural.

Au total, sous réserve des séjours non exploitables, ce sont donc au moins 3 cas inconnus du PNSM suspects de mésothéliome sur les deux années d'études qui ont pu être retrouvés (1 cas en 1998 et 2 en 1999).

5.3.3 | Conclusions

La faible incidence du mésothéliome pleural autorisait le regroupement des séjours selon des critères indirects : sexe, code postal de la ville de résidence ou département lorsque la ville était inconnue, et âge à la date d'hospitalisation. L'étude de validation effectuée dans le département de Loire-Atlantique a permis de montrer que ce regroupement était de qualité correcte, mais que les séjours de quelques individus du même âge pouvaient être confondus. Ce problème de dédoublement, quoique très marginal en raison de la rareté du mésothéliome pleural, ne devrait plus se

rencontrer à partir de 2001 avec la mise en place dans le PMSI du chaînage des séjours d'un même patient grâce à un identifiant individuel unique.

Pour 1998 et 1999, l'appariement à l'aveugle retrouve une hospitalisation cohérente avec le diagnostic de mésothéliome pleural (C45.0) dans le PMSI pour les deux tiers des cas enregistrés dans le PNSM, dont la moitié environ a pu être appariée sur la ville de résidence. De même, pour les cas identifiés dans le PMSI dont le diagnostic était "mésothéliome pleural" ou "mésothéliome sans précision" ou "cancer de la plèvre",

on a pu rapprocher les 4/5 des cas enregistrés dans le PNSM, dont un peu moins de la moitié a également été rapprochée sur un code postal connu de la ville de résidence.

Ceci témoigne de l'imprécision du codage du PMSI pour identifier de manière fiable les cas de mésothéliome pleural. Jusqu'au début de l'année 1997, la classification utilisée ne séparait pas les mésothéliomes pleuraux des autres cancers de la plèvre et il est possible que les médecins aient continué à affecter aux mésothéliomes pleuraux des codes diagnostic d'autres cancers de la plèvre. Ainsi, les erreurs de codage observées en 1998 et 1999 devraient être moins fréquentes au cours des années ultérieures. La consultation des dossiers de Loire-Atlantique a pourtant montré que la majorité des séjours codés "mésothéliome" correspondaient à des cas de mésothéliome suspects ou confirmés, notamment tous les cas certains dans le PNSM et retrouvés dans le PMSI étaient codés "mésothéliome" (localisation pleurale ou non précisée). Cependant, 5 patients avaient eu un diagnostic de mésothéliome codé dans le PMSI en 1998 sans évocation de ce diagnostic dans leur dossier papier. Par ailleurs, pour 3 patients avec un diagnostic de cancer pleural enregistré dans le PMSI en 1998, un diagnostic de mésothéliome pleural était évoqué dans leur dossier. Le codage semble de meilleure qualité en 1999 avec 4 patients codés "mésothéliome" dans le PMSI, mais dont le dossier n'évoquait pas le diagnostic et aucun cas suspect de mésothéliome parmi les séjours codés "cancer pleural" dans le PMSI.

Par ailleurs, 30 % des séjours du PMSI en 1999 étaient cohérents avec des séjours de 1998 ne s'étant pas terminés par le décès du patient. Ce décompte excluait les cas diagnostiqués en 1997 ou avant, et non hospitalisés en 1998. La consultation des dossiers de Loire-Atlantique a montré que le rapprochement à l'aveugle des cas de 1998 et de 1999 dans le PMSI était peu fiable lorsque la ville de résidence était inconnue.

Au total, 11 des 16 patients en 1998 et 6 des 11 patients en 1999 inconnus dans le PNSM et dont le séjour avait été codé "mésothéliome" étaient des cas prévalents. Ceci illustre la différence entre le PNSM qui enregistre des cas incidents et le PMSI qui peut enregistrer des cas prévalents. Seul un recueil sur plusieurs années, probablement deux ou trois ans étant donné le pronostic très péjoratif de cette pathologie, et la disposition d'un identifiant individuel permettrait de différencier les cas de mésothéliome pleural incidents et prévalents dans le PMSI.

Seuls 36 % des cas identifiés dans le PMSI de 1998 et 26 % des cas du PMSI de 1999 correspondent à des sujets retrouvés dans le PNSM. Cette faible proportion peut avoir plusieurs explications : existence de cas prévalents, persistance de doublons, erreur diagnostique ou cas ayant échappé au PNSM. L'étape de validation dans le département de Loire-Atlantique a montré l'absence de doublons supplémentaires (sous réserve des séjours non accessibles) et a mis en évidence l'importance des cas prévalents. Cette étude a permis, en outre, de retrouver un cas suspect en 1998 et 2 en 1999 (inconnus du PNSM).

En conclusion, le PMSI ne semble pas être une source de données suffisamment fiable et exhaustive, en raison des imprécisions au niveau de la date du diagnostic qui nécessitent un retour au dossier du patient et des erreurs de codage en nombre non négligeable. De plus, la consolidation des données PMSI au niveau national nécessite un délai de 2 ans. Cependant, la recherche de nouveaux cas dans le PMSI à l'échelon régional permettrait de raccourcir ce délai et d'identifier certains cas qui échappent encore au PNSM, à l'image des 3 cas suspects retrouvés dans le département de Loire-Atlantique en 1998 et 1999.

6 Confirmation anatomopathologique et clinique

6.1 | Bilan quantitatif

6.1.1 | Procédure de confirmation du diagnostic des cas

Confirmation anatomopathologique

Le panel Mésopath procède à la confirmation anatomopathologique du diagnostic des mésothéliomes signalés par une procédure formalisée. Trois experts, à l'aveugle du statut d'exposition à l'amiante, classent chaque cas comme mésothéliome : confirmé ; incertain (ne peut être définitivement confirmé ni formellement exclu) ; exclu (pour matériel insuffisant ou pour autre diagnostic). La notion de diagnostic incertain correspond soit à un matériel jugé insuffisant pour un diagnostic formel par le pathologiste, soit à une tumeur définitivement maligne mais inclassable en l'état actuel des connaissances anatomopathologiques, soit à une lésion pour laquelle il est également difficile de juger avec les outils actuels du caractère réactionnel et bénin de la lésion ou du caractère malin. Si le diagnostic est concordant entre les trois experts, il est considéré confirmé. En cas de discordance, le cas est expertisé collectivement lors de réunions de consensus réunissant au moins 10 experts. Le cas est alors soit confirmé, soit exclu ; si le diagnostic reste incertain, le cas est transmis pour expertise clinique.

Confirmation clinique

Elle est réalisée lorsque la confirmation du panel Mésopath n'a pas été concluante ou qu'elle n'a pas été réalisée pour absence de prélèvement. Plus précisément, les motifs amenant à cette expertise sont les suivants : mésothéliome pré-infiltrant épithélioïde ; diagnostic incertain ; HMA suspecte de malignité ; pleurésie organisée ; forme histologique inclassable ; matériel insuffisant ; absence de prélèvement. Les motifs les plus fréquents correspondent à un diagnostic incertain ou à un matériel insuffisant. Les démarches mises en place consistent tout d'abord à contacter le médecin ou le

secrétariat du médecin concerné et à relancer celui-ci en cas d'absence de réponse. Sans réponse du médecin ou lorsque les documents médicaux sont trop incomplets, on considère que les expertises sont non réalisables. Lorsque le dossier est considéré comme suffisant, l'expertise est réalisée (à l'aveugle du statut d'exposition à l'amiante), de façon indépendante par deux médecins spécialistes des pneumoconioses ; seules sont conclues les expertises qui recueillent une analyse concordante entre les deux experts. Toutes les expertises sont réalisées sur documents cliniques et/ou paracliniques fournis par les médecins traitants. Les renseignements cliniques sont demandés sur une fiche de renseignements qui ne comporte aucune donnée professionnelle ou d'exposition. Les éléments paracliniques d'iconographie sont également demandés. Outre l'histoire clinique, les critères radiologiques et thoracoscopiques en faveur du mésothéliome sont principalement : épaississement nodulaire de la plèvre pariétale ; épaississement de la plèvre médiastinale ; atteinte circonférentielle pleurale ; atteinte scissurale ; hémirétraction thoracique ; absence de lésions parenchymateuses (sauf atélectasies en boules) ; présence de plaques pleurales fibrohyalines bilatérales. À l'issue de la confirmation clinique, un cas est classé en quatre catégories : mésothéliome "probable" (très en faveur du diagnostic de mésothéliome) ; "peu probable" (peu en faveur) ; "ne peut conclure" (sur la base des documents médicaux disponibles) ; "impossible de conclure" (étant donné l'absence de documents médicaux).

Dans la présentation suivante des résultats, un cas "probable" est classé dans la catégorie des cas "confirmés", un cas "peu probable" dans la catégorie des "exclus", et un cas de type "ne peut conclure" ou "impossible à conclure" dans la catégorie des "incertains".

6.1.2 | Résultats

Au chapitre “5.1 Description des cas enregistrés”, les résultats montrent que la procédure de confirmation anatomoclinique a permis d'exclure près de 12 % (11,7 %) des cas sur la période 1998-2004. Ici, les tableaux 14 et 15 présentent l'évolution sur cette même période de la confirmation anatomopathologique d'une part, et de la confirmation clinique d'autre part :

- parmi les 1 206 cas ayant fait l'objet d'une confirmation anatomopathologique (tableau 14), le diagnostic de mésothéliome a été confirmé pour 74,2 % d'entre eux, exclu pour 8,6 %, statué incertain pour 17,2 %. Sur la période 1998-2002, pour laquelle les données sont consolidées, la proportion de cas confirmés varie de 68,4 % (pour 2000) à 76,2 % (pour 2002) sans évolution significative ; cette procédure a ainsi permis à elle seule d'exclure en moyenne entre 7 % et 11 % des cas ;
- parmi les 159 cas ayant fait l'objet d'une confirmation clinique (tableau 15), moins de la moitié (41,5 %) ont été considérés comme probables (classés dans le tableau en tant que confirmés), 20,1 % ont été définitivement exclus et 38,4 % des cas ont été considérés incertains. L'évolution des résultats de cette procédure de confirmation est difficile à discuter en raison des petits effectifs. Néanmoins, on notera que 15 cas parmi les 159 n'ont pas été expertisés au préalable par le panel Mésopath (tableau 16) et que seulement 4 cas ont été

confirmés par l'expertise clinique, 11 ayant été statué incertains.

Sur la période 1998-2004, parmi les 1 478 signalés, 321 cas (21,7 %) ne sont pas encore renseignés par la confirmation anatomoclinique (tableau 16) : 155 sont en cours de confirmation par le panel Mésopath (48,3 %), 71 sont en attente d'une confirmation clinique (22,1 %) dont 64 considérés incertains par le panel Mésopath ; les 95 cas restants (29,6 %) ne sont pas entrés à ce jour dans la procédure de confirmation, soit en raison d'un signalement récent au Centre pilote du PNSM, soit en raison d'un problème de disponibilité de matériel anatomoclinique au niveau local.

Enfin, il faut souligner que le PNSM a clairement eu un effet très positif sur l'évolution des pratiques anatomopathologiques et sur les choix des prélèvements faits par les cliniciens. On a en effet observé une chute du nombre de dossiers au diagnostic jugé incertain pour insuffisance de matériel (72 % en 1998, 43 % en 1999, 29 % en 2000, 25 % en 2001, 50 % en 2002 et 12 % en 2003). Par contre, on observe une augmentation des diagnostics incertains pour tumeurs malignes inclassables ou des états de malignité indéterminée par limite actuelle des connaissances ou des outils anatomopathologiques permettant de les identifier.

Tableau 14 - Répartition des cas renseignés par la confirmation anatomopathologique selon l'année de 1^{er} prélèvement positif (n=1 206 ; période 1998-2004)

Confirmation anatomopathologique	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cas confirmés	108	75,5	143	73,7	141	68,4	162	72,0	147	76,2	145	81,0	49	74,2	895	74,2
Cas incertains	25	17,5	35	18,0	42	20,4	40	17,8	30	15,5	24	13,4	12	18,2	208	17,2
Cas exclus	10	7,0	16	8,2	23	11,2	23	10,2	16	8,3	10	5,6	5	7,6	103	8,6
Total	143	100,0	194	100,0	206	100,0	225	100,0	193	100,0	179	100,0	66	100,0	1206	100,0

Tableau 15 - Répartition des cas renseignés par la confirmation clinique selon l'année de 1^{er} prélèvement positif (n=159 ; période 1998-2004)

Confirmation clinique	1998		1999		2000		2001		2002		2003		2004		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Cas confirmés ¹	13	40,6	11	32,4	11	34,4	15	51,7	10	41,7	6	85,7	0	0,0	66	41,5
Cas incertains ²	15	46,9	16	47,1	12	37,5	10	34,5	8	33,3	0	0,0	0	0,0	61	38,4
Cas exclus ³	4	12,5	7	20,6	9	28,1	4	13,8	6	25,0	1	1	1	100,0	32	20,1
Total	32	100,0	34	100,0	32	100,0	29	100,0	24	100,0	7	100,0	1	100,0	159	100,0

¹ Confirmé = "probable" ; ² Incertain = "ne peut conclure (sur la base des documents médicaux disponibles), impossible à conclure (étant donné l'absence de documents médicaux)" ; ³ Exclu = "peu probable".

Tableau 16 - Répartition des cas selon le stade de réalisation de la confirmation anatomoclinique (n=1 478 ; période 1998-2004)

NB : pour une bonne compréhension, la lecture de ce tableau doit s'effectuer suivant la chronologie de la confirmation anatomoclinique, à savoir la confirmation anatomopathologique (I) puis la confirmation clinique (II)

Confirmation anatomopathologique (I)		Confirmation clinique (II)					
		Cas renseignés (n=159)			Cas non renseignés (n=1 319)		
		Confirmés ¹	Incertain ²	Exclus ³	Confirmation en cours	Pas de confirmation	Total
Cas renseignés (n=1 206)	Confirmés					895	895
	Incertain	62	50	32	64	0	208
	Exclus					103	103
Cas non renseignés (n=272)	Confirmation en cours					155	155
	Pas de confirmation	4	11	0	7	95	117
Total		66	61	32	71	1 248	1 478

¹ Confirmé = "probable" ; ² Incertain = "ne peut conclure (sur la base des documents médicaux disponibles), impossible à conclure (étant donné l'absence de documents médicaux)" ; ³ Exclu = "peu probable".

6.2 | Études et recherches

Conformément aux objectifs du PNSM, divers travaux visant à contribuer à l'amélioration des méthodes diagnostiques du mésothéliome ont déjà pu être menés, à partir de ce qui constitue d'ores et déjà une des plus importantes collections de cas existant à l'échelle

internationale. Quelques-uns des résultats de ces travaux sont présentés ici, de même que ceux menés à partir du tissu tumoral, pour étudier l'hypothèse d'un éventuel rôle étiologique du virus SV40.

6.2.1 | Répartition histologique des cas

La classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) 2004 distingue trois variantes de mésothéliome : épithélioïde, biphasique, sarcomatoïde

et un sous-type de mésothéliome sarcomatoïde : le mésothéliome desmoplastique (autrefois diagnostiqué par erreur fibrose pleurale diffuse ou pleurésie organisée).

On observe au sein du PNSM une majorité (72,6 %) de mésothéliomes épithélioïdes (type épithélial). La forme biphasique (mixte) est observée dans 16,6 %

des cas et la forme sarcomatoïde (type sarcomateux) dans 11 % des cas, la forme desmoplastique représentant moins de 2 % de cette dernière variante.

6.2.2 | Évaluation de l'apport des marqueurs diagnostiques

La procédure de certification diagnostique comporte une analyse immunohistochimique complémentaire indispensable pour la fiabilité du diagnostic. Cette analyse permet de différencier d'une part, les métastases pleurales des adénocarcinomes qui peuvent simuler très étroitement un mésothéliome épithélioïde, responsables d'erreurs diagnostiques, et d'autre part, les sarcomes primitifs ou les métastases de sarcome de site extrapleural qui ressemblent aux mésothéliomes sarcomatoïdes. Au cours des années de fonctionnement du PNSM, de nombreux marqueurs pour le diagnostic de mésothéliome ont été commercialisés, permettant une amélioration de la performance diagnostique. À titre d'exemple, on observe une augmentation du nombre de mésothéliomes épithélioïdes en 2000 (introduction de la calrétinine : marqueur positif de la cellule mésothéliale) et en 2002 (introduction du TTF-1 : marqueur négatif, mais très spécifique pour les adénocarcinomes broncho-pulmonaires).

Un nouveau marqueur de valeur positive pour la cellule mésothéliale, la mésothéline, récemment commercialisé, apparaît très prometteur. Il aurait également l'avantage d'être associé à un marqueur sérique permettant son dosage dans le sang des patients. Ce marqueur est présent sur la cellule normale et néoplasique, mais avec une intensité différente en fonction de la progression tumorale. Cette constatation a l'avantage de permettre de suivre l'évolution de la maladie et la progression tumorale. Dans un premier temps, une évaluation de ce marqueur a été faite sur le tissu fixé et inclus en paraffine. L'étude a été réalisée sur 536 dossiers de mésothéliomes confirmés. Ce marqueur montre une positivité membranaire intense pour 70 % des cas, alors que la calrétinine montre une positivité pour la même population selon la même technique de 96 %. L'évaluation des marqueurs négatifs et positifs pour la cellule mésothéliale d'aspect épithélial a fait l'objet d'une étude de spécificité/sensibilité. Elle montre que l'association d'un marqueur négatif et de deux marqueurs positifs pour la cellule mésothéliale assure une spécificité de 100 %, sans pour autant trop abaisser la sensibilité (79,9 %).

Parallèlement, pour la forme de mésothéliome d'aspect sarcomateux, une étude de 222 cas portant sur le pourcentage de positivité des marqueurs pour le diagnostic des mésothéliomes sarcomatoïdes a été réalisée.

Cette nouvelle étude montre que la pancytokératine KL-1 est plus performante (95 %) que la pancytokératine AE1/AE 3 (89 %), et que la calrétinine est positive seulement dans 45 % des cas. D'autres études ont été faites sur différents marqueurs (CD10, récepteurs d'œstrogènes et de progestérone). L'étude concernant l'expression des récepteurs d'œstrogènes a montré que ceux-ci n'étaient jamais positifs dans les mésothéliomes et que leur négativité était un argument très fort en faveur du diagnostic de mésothéliome lorsque le pathologiste est confronté au diagnostic de mésothéliome ou de métastase d'un cancer du sein chez la femme.

Ces études ont conduit le *Panel international des mésothéliomes* à recommander de faire systématiquement une analyse immunohistochimique, d'utiliser au moins deux marqueurs de valeur positive (la calrétinine, CK5/6, EMA...) et au moins deux marqueurs de valeur négative pour porter un diagnostic de mésothéliome de manière fiable, quelle que soit la forme histologique [Galateau-Sallé, 2005].

L'évaluation des marqueurs a consisté à rechercher si les marqueurs positifs de la cellule mésothéliale étaient bien spécifiques de la cellule mésothéliale. Deux marqueurs ont été sélectionnés et testés dans un grand nombre de cancers épithéliaux susceptibles de donner des métastases pleurales. Il a été démontré que les cancers urothéliaux exprimaient la CK5/6 et la mésothéline avec respectivement une sensibilité et une spécificité de 96,3 % et 79 % pour la CK5/6 et de 36 % et 88 % pour la calrétinine, ce qui a permis d'éviter de prendre des métastases de carcinomes urothéliaux pour des mésothéliomes [Galateau-Sallé *et al.*, 2000].

Les mésothéliomes peuvent revêtir des aspects très inhabituels et de ce fait être une cause d'erreur diagnostique. Cette situation est particulièrement vraie pour la forme pléomorphe qui simule un carcinome pléomorphe broncho-pulmonaire. Le cancer broncho-pulmonaire étant la première cause de métastase de la plèvre, cette situation est fréquente et représente un véritable problème diagnostique pour le pathologiste. Une étude associant des cas de la base PNSM pour les mésothéliomes et des cas de la base DIAMIC du service d'anatomopathologie du CHU de Caen pour les carcinomes broncho-pulmonaires a été réalisée. L'analyse a porté sur 30 mésothéliomes pléomorphes

certifiés et 31 cancers broncho-pulmonaires de la base DIAMIC ; trois marqueurs spécifiques de la cellule mésothéliale ont été analysés : la CK5/6, la calrétinine et l'EMA, ainsi que le TTF-1, marqueur de valeur positive très spécifique des adénocarcinomes pulmonaires distaux. Les résultats de cette analyse ont montré que la calrétinine n'était jamais exprimée dans les carcinomes pléomorphes, alors que le TTF-1 était positif dans seulement 32 % des cas. *A contrario*, la calrétinine était exprimée dans 78 % des mésothéliomes, alors que le TTF-1 était strictement négatif dans 100 % des cas. La CK5/6 apparaissait de moindre intérêt pour différencier ces deux tumeurs exprimées dans 10 % des carcinomes pléomorphes et dans 30 % des mésothéliomes.

Le mésothéliome peut également mimer des lésions bénignes et réactionnelles. Une évaluation immunohistochimique visant à mettre en évidence

des marqueurs sensibles en faveur de la malignité a été réalisée sur une série de 37 cas diagnostiqués "hyperplasie mésothéliale atypique" comparés à 90 cas de mésothéliomes conventionnels. Aucun des marqueurs analysés n'a présenté un intérêt pour faciliter ce diagnostic différentiel (EMA retrouvé dans 88 % des hyperplasies mésothéliales pour 81 % dans les mésothéliomes et 18% d'expression de la desmine dans les hyperplasies mésothéliales pour 9 % dans les mésothéliomes).

Ultérieurement, l'utilisation de marqueurs moléculaires permettra vraisemblablement de résoudre un certain nombre de questions aujourd'hui toujours en suspens (états cancéreux, néoplasies débutantes, tumeurs non classées).

6.2.3 | Mise en évidence de formes histologiques inhabituelles

La procédure de validation diagnostique permet de mettre en évidence des formes inhabituelles dans 15 % des cas (n=114). L'analyse des tendances au fil des années permet d'observer une augmentation régulière des signalements de ces variantes inhabituelles de mésothéliome (6 % en 1998, 8 % en 1999, 14 % en 2000, 16 % en 2001, 19 % en 2002), qui étaient peu ou pas reconnues avant 1998 et donc sources majeures d'erreurs diagnostiques.

La collection d'un nombre important de cas a été possible pour deux variantes inhabituelles : le mésothéliome lymphohistiocytoïde et le mésothéliome pléomorphe.

Une série de 25 cas de mésothéliomes malins lymphohistiocytoïdes a été réunie. Cette variante

de mésothéliome non reconnue et source d'erreur diagnostique avant 1998, était le plus souvent prise pour un lymphome malin de la plèvre associé à une hyperplasie mésothéliale. Cette forme histologique s'accompagne d'une évolution avec une médiane de survie proche de celle des mésothéliomes épithélioïdes et sarcomatoïdes. Pour un tiers de ces observations, on note l'association avec des plaques fibrohyalines. Le rôle de l'exposition à l'amiante pour cette pathologie reste à déterminer de façon plus formelle. Pour les mésothéliomes pléomorphes, les analyses sont en cours.

6.2.4 | Études de survie

Une étude de survie des mésothéliomes classiques, dits aussi conventionnels en fonction du type histologique a également été menée. Cent trois mésothéliomes certifiés, dont le statut vis-à-vis de l'exposition à l'amiante était établi et dont la survie était connue, ont été inclus dans l'étude. L'analyse montre qu'on observe une meilleure survie chez les sujets plus jeunes ($p < 0,05$), dans les formes histologiques épithélioïdes *versus* biphasiques et sarcomatoïdes ($p < 0,01$), et chez les patients non exposés *versus* exposés ($p < 0,05$).

Parallèlement, des études de survie ont été réalisées dans les formes inhabituelles, afin de déterminer la pertinence clinique de leur individualisation anatomopathologique. Ces études ont permis de montrer que les mésothéliomes lymphohistiocytoïdes avaient une survie située entre la forme épithélioïde et le type sarcomatoïde (74,5 % *versus* 88,5 % à 3 mois pour les mésothéliomes épithélioïdes), mais que la courbe de survie rejoignait celle des formes épithélioïdes à 15 mois (27,9 % *versus* 28,4 %). Pour

la forme pléomorphe de ces mésothéliomes, la courbe de survie est très voisine de celle des mésothéliomes sarcomatoïdes avec une cassure dans la courbe à 6 mois (43 % de survie) et seulement 8% des patients étant encore en vie à 12 mois.

Parmi ces variantes inhabituelles, une série de 24 mésothéliomes papillaires superficiels bien différenciés,

nouvelle entité anatomoclinique caractérisée par un développement de la prolifération à la surface de la plèvre sans infiltration des structures profondes sous jacentes, a été étudiée. Cette forme se caractérise par une évolution indolente de la maladie qui conduit à une longue survie pouvant aller jusqu'à 10 ans [Galateau-Sallé *et al.*, 2004].

6.2.5 | Étude du rôle étiologique du virus SV40

L'implication d'un agent viral, et en particulier de SV40, a été analysée au sein de deux groupes de patients du PNSM ayant un diagnostic certifié de mésothéliome par le panel Mésopath (30 patients exposés, 19 patients définitivement non exposés). Ces deux groupes ont été comparés à 30 patients témoins appariés sur l'âge, provenant de prélèvements pulmonaires prélevés sur du matériel d'autopsie médico-légale. Dix sept prélèvements supplémentaires ont été inclus, pour lesquels le statut SV40 était connu (cas faisant partie d'une étude antérieure ayant mis en évidence la présence de séquences virales chez 48 % des patients). L'amplification a été faite à partir de primers qui amplifient un fragment de 173 bp de l'antigène Tag de SV40 ; ce travail a été réalisé rétrospectivement sur du matériel inclus en paraffine. Des séquences ont été effectivement retrouvées dans les deux groupes, mais il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les patients exposés à l'amiante (n=6, 17 %) et les patients non exposés (n=3, 16 %). Le groupe apparié sur l'âge a également mis en évidence la présence de séquences virales (n=10, 10 %). L'analyse des séquences du produit amplifié a été vérifiée sur la base *NCI Blast* et a permis de retrouver un score d'alignement de 99 % environ avec le virus SV40.

Ce travail a été poursuivi en augmentant le nombre de cas dans chaque série. Pour une meilleure compréhension de son rôle dans la carcinogenèse du mésothéliome, les anomalies de méthylation de gènes suppresseurs les plus impliqués dans le processus de carcinogenèse ont été étudiés. La série a été étendue à 99 mésothéliomes diffus conventionnels. Ces résultats ont été comparés à une série de 19 mésothéliomes présentant une longue survie (supérieure à 3 ans). Des séquences virales de ce virus ont été retrouvées pour 25 % des 56 patients avec une exposition certaine à l'amiante et pour 18 % des cas de mésothéliomes non exposés à l'amiante ; 16 % (n=4/14) de ces séquences ont été retrouvées chez les patients présentant une longue survie. Une hyperméthylation du promoteur de RASSF-1A a été observée pour 33 % des patients exposés contre 22 %

(n=4/14) de patients avec une longue survie. Pour la méthylation de p16/*CDKN2A*, elle est présente chez 23 % des 29 patients exposés et chez 11 % (n=2/18) des cas de longue survie.

L'hypothèse selon laquelle SV40 serait un co-carcinogène avec l'amiante n'a pas été confirmée, aucune association significative entre SV40 et amiante n'ayant été observée. Les méthylations de RASSF-1A et p16/*CDKN2A* sont étroitement corrélées avec le mésothéliome (p<0,0006), confirmant la forte implication des méthylations de ces deux gènes suppresseurs de tumeur dans le processus de carcinogenèse. La présence de séquences virales de SV40 n'est pas liée à la méthylation de p16/*CDKN2A* p=0,2 ; par contre, la méthylation de SV40 est fortement associée avec la présence de séquences virales. Ces résultats sont cohérents avec ceux qui ont déjà été publiés [Toyooka *et al.*, 2001], ce qui peut témoigner du rôle vraisemblable de SV40 pour rendre silencieux le gène suppresseur de tumeur RASSF-1A, *via* le processus de méthylation, actant du fait que SV40 et RASSF-1A sont deux partenaires synergiques dans le processus de carcinogenèse. Ces résultats confirment la présence de séquences virales de SV40, identiques à celles rapportées dans plusieurs séries de la littérature internationale [Jasani *et al.*, 2001]. Le pourcentage de séquences retrouvées pour chaque population peut correspondre à la prévalence de l'infection (20 %) publiée [Gazdar *et al.*, 2002], due à l'infection des populations secondaire à la vaccination contre la poliomyélite à partir d'un vaccin imparfaitement inactivé et possiblement infectant. Il n'a pas été noté de différence significative entre les patients qui ont été exposés à l'amiante et les patients non exposés.

Il est vraisemblable que la présence de ces séquences corresponde à un épiphénomène, mais ces résultats sont encore trop préliminaires pour permettre d'expliquer le développement des mésothéliomes en l'état actuel des connaissances. Il faut donc rester extrêmement prudent et attendre que des outils plus pertinents de la biologie moléculaire permettent de vérifier cette hypothèse.

7 Expositions - Étiologie

Les principaux objectifs du volet “Expositions - Étiologie” coordonné par le LSTE de Bordeaux sont :

- l'évaluation de l'exposition des sujets inclus aux facteurs de risque pris en compte ; l'évaluation de l'exposition à l'amiante est un préalable indispensable à la plupart des objectifs du PNSM ;
- l'étude des facteurs étiologiques établis ou potentiels du mésothéliome pleural : amiante, fibres minérales artificielles (FMA), radiations ionisantes , virus SV40 ;
- l'estimation de la proportion de mésothéliomes pleuraux en France attribuables aux différentes sources d'exposition à l'amiante ;

- la description de la distribution des professions et secteurs d'activité les plus à risque de survenue du mésothéliome pleural.

Lors de la mise en place du PNSM, en 1998, il avait également été prévu, sur la base des informations recueillies dans l'enquête cas-témoins, qu'une action de santé publique concernant la prévention du risque Amiante serait mise en place. Une phase pilote a ainsi été réalisée en 1999 dans la région Aquitaine.

7.1 | Étude des facteurs de risque du mésothéliome pleural

L'étude des facteurs de risques potentiels du mésothéliome pleural repose sur une enquête cas-témoins multicentrique réalisée en population générale. Le recueil des données a concerné les cas (et leurs témoins appariés) incidents pendant la période 1998-2002 dans 19 départements couverts par le PNSM, les départements des Bouches-du-Rhône (13) et du Var (83) s'étant limités au signalement des cas pendant cette période. Au total, plus de 20 enquêteurs ont participé à cette étude, après avoir suivi une formation spécifique à l'aide notamment d'un manuel standardisé des procédures incluant les différents supports de l'enquête. L'analyse de cette étude cas-témoins n'est pas finalisée, toutes les données de l'enquête cas-

témoins n'étant pas encore consolidées, mais différents résultats concernant l'amiante notamment sont déjà disponibles et sont résumés ici.

L'étude d'une origine virale (SV40) qui implique l'analyse du tissu tumoral a été réalisée en coopération étroite avec le panel Mésopath de confirmation anatomopathologique. Les principaux résultats sont présentés au chapitre 6. S'agissant des autres hypothèses, telles que les antécédents de radiothérapie, les investigations seront réalisées lorsque l'ensemble des données de l'enquête sera consolidé.

7.1.1 | Méthodes

Sujets

Un **cas** est un sujet atteint de mésothéliome pleural respectant les critères suivants :

- diagnostic évoqué entre 1998 et 2002 ;
- domiciliation dans l'un des 19 départements participants à la date du diagnostic ;
- enquête étiologique réalisée auprès du sujet lui-même.

Un **témoin** (2 par cas) est un sujet indemne de mésothéliome pleural respectant les critères :

- appariement sur le département de domicile, l'âge (± 5 ans) et le sexe du cas ;
- enquête étiologique réalisée auprès du sujet lui-même.

La sélection d'un témoin est réalisée en deux étapes : (i) tirage au sort d'une commune dans le département de domicile du cas à partir de la base de données de la pyramide des âges de l'Insee (1990) ; (ii) tirage

au sort dans la commune sélectionnée à partir des listes électorales, avec la possibilité de relever les coordonnées de 10 personnes (nom, prénom, date de naissance, adresse postale), afin de remplacer les sujets non retrouvés ou les refus.

Recueil de l'information

Un questionnaire standardisé a été élaboré dans le but d'être administré au sujet lui-même, de préférence à son domicile (Annexes 4 et 5). Sa construction est basée en partie sur le questionnaire d'une précédente enquête cas-témoins portant sur le mésothéliome pleural en France [Iwatsubo *et al.*, 1998] et sur le repérage de situations professionnelles à risque repérées dans la base de données ÉVALUTIL [Rolland *et al.*, 2005]. Deux parties composent le questionnaire :

- un autoquestionnaire postal permettant au sujet de retracer la liste de ses domiciles, de ses établissements scolaires, et de reconstituer l'ensemble de sa carrière professionnelle ;
- un questionnaire spécifique administré au sujet par un enquêteur lors d'un entretien en face-à-face. Avec l'aide de l'enquêteur, le sujet complète dans un premier temps l'autoquestionnaire en indiquant les activités réalisées au cours de chaque emploi, les activités de bricolage sur ses lieux de domicile, ou encore les tâches techniques réalisées lors de formations scolaires. Le questionnaire spécifique permet ensuite au sujet d'indiquer s'il s'est déjà trouvé au cours de sa vie dans une situation spécifique d'exposition potentielle à l'amiante ou aux autres facteurs étiologiques étudiés. Des informations sur les caractéristiques sociodémographiques et sur les antécédents de santé du sujet complètent le questionnaire spécifique.

La demande d'enquête auprès des sujets est faite par courrier, suivie d'un appel téléphonique, et pour les cas, après accord du médecin traitant. Pour les cas décédés, un questionnaire simplifié est adressé à l'un des proches ou au médecin traitant permettant de lister les principaux emplois exercés par le cas et d'indiquer si celui-ci a éventuellement été exposé à l'amiante. L'objectif est d'effectuer une rétro-information sur l'exposition à l'amiante auprès des proches, afin de les aider dans une démarche éventuelle de DMP ou de demande

d'indemnisation auprès du Fiva. Du fait du caractère limité des informations recueillies, les questionnaires des cas décédés n'ont pas été inclus dans l'enquête cas-témoins.

Évaluation des expositions professionnelles

Les expositions professionnelles à l'amiante et aux autres facteurs de risque sont analysées d'une part, grâce aux histoires professionnelles complètes des sujets et, d'autre part, en utilisant les données détaillées du questionnaire.

Concernant les **calendriers professionnels**, chaque emploi (combinaison d'une profession et d'un secteur) des sujets est codé selon deux nomenclatures :

- pour la profession : la Classification internationale type des professions (CITP Ed.1968) et la nomenclature des Professions et catégories socioprofessionnelles (PCS Ed.1994) ;
- pour le secteur d'activité : la Classification internationale type par industrie (Citi Rév.2) et la Nomenclature des activités économiques des communautés européennes (Nace Rév.1).

Afin d'améliorer la qualité du codage des calendriers professionnels et de faciliter l'utilisation des données pour d'autres projets hors PNSM, des tables de passage entre les deux nomenclatures de professions et entre les deux nomenclatures de secteurs d'activité ont été élaborées¹¹.

Une expertise des questionnaires complétés auprès des sujets (cas et témoins) ainsi que des proches (uniquement pour les cas) est réalisée au cas par cas par le LSTE sur la base des informations recueillies. Cette méthode de référence, réunissant le plus souvent des experts de compétence multidisciplinaire (hygiène industrielle, médecine du travail, toxicologie, épidémiologie), s'appuie sur la déclaration des sujets, complétée par les informations d'une matrice emploi-exposition *amiante* existante¹². L'évaluation des expositions professionnelles à l'amiante, aux FMA et aux radiations ionisantes a ainsi été réalisée. Les FMA évaluées sont les fibres céramiques réfractaires (FCR) et les laines minérales (verre, roche, laitier).

¹¹ Ces tables sont actuellement en cours de finalisation et seront présentées de façon détaillée dans un rapport spécifique.

¹² Cette matrice a été adaptée dans le cadre du programme MATGENE du DST-InVS. Ce programme a comme objectif de développer une série de matrices emplois-expositions utilisables en population générale [DST, 2005].

Quatre types d'informations issues du questionnaire permettent d'évaluer les expositions :

- reconstitution du calendrier professionnel (liste des emplois) ;
- déclarations ouvertes sur les activités réalisées au cours de chaque emploi ;
- déclarations fermées sur des activités spécifiques d'exposition à l'amiante et aux autres facteurs étiologiques (ex : contact avec des freins, du fibrociment, des joints, des calorifuges...) se rapportant aux différents emplois occupés ;
- déclarations fermées portant directement sur le contact avec les facteurs étiologiques étudiés (amiante, FMA, radiations ionisantes...).

L'expertise de chaque questionnaire est conduite en deux temps, à l'aveugle du statut du sujet (cas ou témoin) : une première lecture approfondie par un hygiéniste industriel à l'aide d'une grille d'évaluation, suivie d'une deuxième lecture principalement pour les questionnaires posant des difficultés. L'évaluation finale retenue est obtenue par consensus incluant pour chaque facteur étudié, la probabilité, l'intensité, la fréquence et la durée d'exposition. Le choix de cette méthode d'expertise

a été fait à la suite des résultats d'une étude réalisée en 2000 par le LSTE visant à comparer différentes méthodes, parmi lesquelles certaines réunissaient plusieurs experts.

À l'issue de l'expertise, une **lettre de rétro-information individuelle** sur l'exposition professionnelle à l'amiante de chaque sujet (cas et témoins) décrivant les épisodes professionnels exposants (périodes, nature des emplois) est adressée au Centre local référent. Pour les cas, cette lettre est adressée par le Centre local au médecin traitant, afin que ce dernier, en fonction de l'exposition retrouvée, propose à son patient ou à un proche d'envisager une DMP ou une demande auprès du Fiva (des plaquettes d'information sont jointes systématiquement). Pour les témoins, la question éthique de la restitution de l'exposition professionnelle à l'amiante a fait l'objet d'une demande d'avis auprès du Comité consultatif national d'éthique (CCNE). Celui-ci a considéré en juin 2001 que : *“compte tenu des difficultés d'interprétation des données, nous vous suggérons d'informer tous les participants à l'étude que le résultat peut leur être communiqué sur demande, par l'intermédiaire d'un médecin. En cas de demande, l'information communiquée devra être accompagnée d'une interprétation pour qu'elle puisse être utile.”*

7.1.2 | Résultats

Les analyses rapportées ici concernent uniquement une partie des données de l'enquête cas-témoins (données consolidées en date de fin 2003). Au moment de la rédaction de ce rapport, peu d'analyses à caractère étiologique ont été réalisées dans l'attente de la consolidation de l'ensemble des données recueillies.

Principales caractéristiques des sujets

Le nombre de sujets inclus pour les analyses présentées ici s'élève à 468 cas et 738 témoins, ce qui représente moins de 2 témoins par cas, soit pour cause de refus, soit en raison des entretiens non finalisés (tableau 17).

On compte 80,1 % d'hommes parmi les cas et 85,1 % chez les témoins ($p=0,02$). L'âge moyen des cas et des témoins est de 68 ans. Le niveau d'études “secondaire et plus” a été atteint chez les hommes par 49,1 % des cas et 61,0 % des témoins ($p<0,01$) ; chez les femmes, par 55,9 % des cas et 53,6 % des témoins ($p=0,74$) (tableau 18).

S'agissant de la catégorie socioprofessionnelle, on observe chez les hommes 53,6 % d'ouvriers chez les cas contre 26,7 % chez les témoins ($p<0,01$), et parmi les femmes, 60,2 % d'employées chez les cas contre 46,4 % chez les témoins ($p=0,05$).

Tableau 17 - Répartition des sujets par département et âge

	Hommes				Femmes			
	Cas (375)		Témoins (628)		Cas (93)		Témoins (110)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Départements								
14- Calvados	25	6,7	45	7,2	5	5,4	9	8,2
21- Côte-d'Or	8	2,1	16	2,6	3	3,2	3	2,7
24- Dordogne	7	1,9	14	2,2	3	3,2	3	2,7
25- Doubs	6	1,6	12	1,9	3	3,2	6	5,5
33- Gironde	56	14,9	90	14,3	10	10,8	13	11,8
34- Hérault	11	2,9	16	2,6	1	1,1	2	1,8
38- Isère	35	9,3	70	11,2	5	5,4	5	4,6
40- Landes	14	3,7	25	3,9	1	1,1	1	0,9
44- Loire-Atlantique	61	16,3	117	18,6	10	10,8	20	18,2
47- Lot-et-Garonne	5	1,3	1	0,2	4	4,3	7	6,4
50- Manche	21	5,6	42	6,7	3	3,2	5	4,6
61- Orne	7	1,9	14	2,2	2	2,1	4	3,6
64- Pyrénées-Atlantiques	11	2,9	18	2,9	4	4,3	5	4,6
67- Bas-Rhin	23	6,1	46	7,3	2	2,1	2	1,8
68- Haut-Rhin	4	1,1	6	0,9	0	0,0	0	0,0
80- Somme	4	1,1	8	1,3	0	0,0	0	0,0
81- Tarn	7	1,9	12	1,9	2	2,1	1	0,9
93- Seine-Saint-Denis	51	13,6	64	10,2	22	23,7	19	17,3
94- Val-de-Marne	19	5,1	12	1,9	13	14,0	5	4,6
Âge (années)								
< 50	16	4,2	26	4,1	3	3,2	2	1,8
50 - 54	21	5,6	34	5,4	6	6,4	7	6,4
55 - 59	34	9,1	68	10,8	12	12,9	14	12,7
60 - 64	52	13,9	101	16,1	13	14,0	15	13,6
65 - 69	70	18,7	119	19,0	18	19,4	21	19,2
70 - 74	92	24,5	142	22,6	22	23,7	27	24,6
75 - 79	58	15,5	103	16,4	11	11,8	18	16,4
80 - 84	20	5,3	27	4,3	6	6,4	3	2,7
> 85	12	3,2	8	1,3	2	2,2	3	2,7
Moyenne (écart-type)	68 (9,4)		68 (9,1)		68 (9,5)		68 (8,7)	
Minimum - maximum	42 - 93		42 - 89		41 - 92		47 - 90	

Tableau 18 - Niveau d'études, catégorie socioprofessionnelle, nombre d'emplois occupés et durée travaillée

	Hommes					Femmes				
	Cas (375)		Témoins (628)		p	Cas (93)		Témoins (110)		p
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Niveau d'études¹										
Primaire	191	50,9	245	39,0	<0,01	41	44,1	51	46,4	0,74
Secondaire et plus	184	49,1	383	61,0		52	55,9	59	53,6	
Catégorie socioprofessionnelle²										
1. Agriculteurs	6	1,6	46	7,3	<0,01	3	3,2	3	2,7	0,46
2. Artisans, commerçants et chefs d'entreprises	31	8,3	57	9,1		2	2,2	4	3,6	
3. Cadres et professions intellectuelles supérieures	47	12,5	146	23,3		3	3,2	10	9,1	
4. Professions intermédiaires	65	17,3	143	22,8		14	15,1	20	18,2	
5. Employés	25	6,7	68	10,8		56	60,2	51	46,4	
6. Ouvriers	201	53,6	168	26,7		12	12,9	18	16,4	
8. Sans activité professionnelle	0	0,0	0	0,0		3	3,2	4	3,6	
Nombre d'emplois occupés										
Moyenne (écart-type)	5,7 (2,8)		5,1 (2,7)		<0,01	3,7 (2,4)		3,8 (2,2)		0,96
Minimum - maximum	1 - 15		1 - 14			0 - 11		0 - 13		
Durée travaillée (années)										
Moyenne (écart-type)	41,7 (6,6)		42,0 (7,3)		0,45	29,5 (14,3)		30,3 (14,5)		0,68
Minimum - maximum	19 - 63		2 - 67			0 - 66		0 - 58		

¹ Niveau le plus élevé atteint avec ou sans obtention de diplômes.

² Catégorie définie par le dernier emploi occupé selon la PCS Ed.1994 (sans la catégorie 7 des retraités).

Relation entre expositions professionnelles et mésothéliome pleural

Pour l'**amiante**, l'exposition a été mesurée par différents indicateurs tels que la probabilité d'exposition la plus élevée au cours de la carrière, l'âge au moment de la première exposition, le nombre d'années depuis la première exposition, la durée cumulée d'exposition en années et la dose cumulée d'exposition exprimée en f/ml-années. Étant donné le temps de latence élevé du mésothéliome, l'exposition des 20 dernières années avant le diagnostic pour les cas et avant la date d'appariement pour les témoins n'a pas été prise en compte dans l'analyse. Les odds-ratios (ORs) et les intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) ont été calculés à l'aide d'une régression logistique conditionnelle.

Pour les **FMA et les radiations ionisantes**, dans l'attente de l'ensemble des données, seule une analyse descriptive des expositions à ces facteurs a été réalisée en tenant compte de l'exposition à l'amiante. La mesure de l'exposition retenue a été la probabilité d'exposition la plus élevée au cours de la carrière du sujet, définie en deux classes (non exposé et exposé). En raison du temps de latence élevé du mésothéliome pleural, l'exposition des 20 dernières années n'a pas été prise en compte pour les FMA, de même que l'exposition des 5 dernières années pour les radiations ionisantes.

Concernant la **relation entre le type histologique des cas et l'exposition professionnelle à l'amiante**, on n'observe pas de différence chez les hommes ($p=0,59$) et chez les femmes ($p=0,42$) (tableau 19).

Chez les hommes, quel que soit le type histologique, plus de 75 % des cas ont une exposition considérée comme certaine. Chez les femmes, en raison de plus faibles effectifs, la relation est moins évidente avec

44,2 % des formes épithélioïdes considérées comme exposées (24/57), 28,5 % des formes mixtes (4/14), 75,0 % des formes sarcomatoïdes (3/4) et 33,4 % des formes incertaines (2/6).

Tableau 19 - Exposition professionnelle à l'amiante et type histologique des cas (n=411 cas)

Probabilité d'exposition professionnelle à l'amiante la plus élevée	Type histologique								p
	Épithélioïde (284)		Mixte (63)		Sarcomatoïde (34)		Incertain* (29)		
	n	%	n	%	n	n	%	n	
Hommes (329)									
Non exposé	24	10,6	2	4,1	2	6,7	0	0,0	0,59
Possible	27	11,9	7	14,3	4	13,3	2	8,7	
Certaine	176	77,5	40	81,6	24	80,0	21	91,3	
Total	227	100,0	49	100,0	30	100,0	23	100,0	
Femmes (82)									
Non exposé	33	57,9	10	71,4	1	25,0	4	66,6	0,42
Possible	13	22,8	3	21,4	3	75,0	1	16,7	
Certaine	11	21,4	1	7,1	0	0,0	1	16,7	
Total	57	100,0	14	100,0	4	100,0	6	100,0	

* incertain : pré-infiltrant, hyperplasie mésothéliale atypique, pleurésie organisée, forme inclassable.

S'agissant de la **relation entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de mésothéliome pleural** (tableau 20), on observe que chez les hommes le risque décroît avec l'âge au moment de la première exposition, augmente 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. Chez les femmes, le risque augmente significativement avec la probabilité d'exposition la plus élevée rencontrée au cours de la carrière professionnelle.

Tableau 20 - Exposition professionnelle à l'amiante et risque de mésothéliome pleural

	Cas		Témoins		OR ¹	IC ² 95 %
	n	%	n	%		
Hommes (375 cas et 628 témoins)						
Probabilité d'exposition la plus élevée						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
Possible	48	12,8	108	17,2	4,0	2,4 - 6,7
Certaine	296	78,9	240	38,2	12,1	7,9 - 18,4
Âge au moment de la 1 ^{ère} exposition (années) ³						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
≤ 17	160	42,7	111	17,7	14,5	9,2 - 23,0
> 17-23	103	27,5	111	17,7	8,8	5,5 - 14,0
> 23	81	21,5	126	20,0	5,8	3,6 - 9,4
Nombre d'années depuis la 1 ^{ère} exposition (temps de latence) ³						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
≤ 43	104	27,7	132	21,0	7,3	4,5 - 11,8
> 43-53	131	34,9	122	19,4	10,5	6,7 - 16,6
> 53	109	29,1	94	15,0	10,6	6,5 - 17,5
Durée cumulée d'exposition (années) ³						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
> 0-15	95	25,3	138	22,0	6,5	4,1 - 10,4
> 15-28	125	33,3	112	17,8	10,5	6,6 - 16,7
> 28	124	33,1	98	15,6	11,9	7,4 - 19,2
Dose cumulée d'exposition (f/ml-années) ⁴						
Non exposé	31	8,3	280	44,6	1,0	
> 0-0,06	36	9,6	131	20,9	2,6	1,5 - 4,5
> 0,06-0,63	67	17,9	112	17,8	5,6	3,4 - 9,1
> 0,63-6,10	105	28,0	68	10,8	15,1	9,2 - 24,8
> 6,10	136	36,2	37	5,9	39,6	23,1 - 68,1
Femmes (93 cas et 110 témoins)						
Probabilité d'exposition la plus élevée						
Non exposé	53	57,0	100	90,9	1,0	
Possible	23	24,7	6	5,5	7,3	2,7 - 20,1
Certaine	17	18,3	4	3,6	8,4	2,6 - 27,7

¹ OR : odds-ratio ; ² IC : intervalle de confiance ; ³ Classes définies par les quantiles 33% et 66% de la distribution des sujets exposés ; ⁴ Classes définies par les quartiles de la distribution des sujets exposés.

S'agissant des autres facteurs que l'amiante (FCR, laines minérales, radiations ionisantes), on note que la quasi-totalité des cas exposés à ces facteurs sont également exposés à l'amiante (tableau 21). Dans ces conditions,

il est difficile d'analyser la relation entre le mésothéliome et ces facteurs, qui est largement affectée par l'effet de l'exposition à l'amiante.

Tableau 21 - Exposition professionnelle aux FCR, aux laines minérales et aux radiations ionisantes

Exposition professionnelle aux autres facteurs	Exposition professionnelle à l'amiante							
	Hommes				Femmes			
	Cas (375)		Témoins (628)		Cas (93)		Témoins (110)	
	Non exposé (31)	Exposé (344)	Non exposé (280)	Exposé (348)	Non exposé (53)	Exposé (40)	Non exposé (100)	Exposé (10)
FCR								
Non exposé	31	330	279	343	53	40	100	10
Exposé	0	14	1	5	0	0	0	0
Laines minérales								
Non exposé	30	150	274	201	53	29	100	7
Exposé	1	194	6	147	0	11	0	3
Radiations ionisantes								
Non exposé	30	311	264	320	52	40	97	10
Exposé	1	33	16	28	1	0	3	0

7.2 | Proportion de mésothéliomes attribuables à l'exposition professionnelle à l'amiante en France

On peut calculer la fraction de risque attribuable (FRA) à un facteur dont la causalité est établie en utilisant la formule de Levin [Bouyer *et al.*, 1993] :

$$FRA = P_E (RR-1) / [P_E (RR-1) + 1]$$

où RR est l'estimation du risque relatif et P_E est l'estimation de la prévalence de l'exposition dans la population.

Les données préliminaires de l'étude cas-témoins résumée ci-dessus ont permis d'estimer ces paramètres pour la population française. À partir de ces données, on a estimé la FRA chez les hommes à 83,2 % (IC95 % [76,6 % - 89,6 %]). Chez les femmes, la FRA estimée est de 38,3 % (IC95 % [26,6 % - 50,0 %]).

Précisons que l'utilisation de la formule de Bruzzi [Bruzzi *et al.*, 1985] amène à des résultats similaires.

7.3 | Professions et secteurs d'activité les plus à risque de mésothéliome chez les hommes

Il est important, en terme de santé publique, de décrire les professions et les secteurs d'activité les plus à risque de survenue du mésothéliome. Pour chaque profession et secteur d'activité, un OR et son intervalle de confiance

à 95 % ont été calculés par comparaison des sujets (cas et témoins) ayant exercé au moins un an dans la profession ou le secteur considéré, aux sujets qui n'y ont jamais exercé.

Cette analyse n'a été faite que pour les hommes en raison de la prédominance masculine de l'exposition professionnelle à l'amiante [Rolland *et al.*, 2005].

Le tableau 22 présente les secteurs d'activité et de professions les plus à risque pour la survenue du mésothéliome pleural chez les hommes selon les nomenclatures internationales, et les figures 7 et 8 selon les nomenclatures nationales. Les intitulés de professions et de secteurs retenus sont ceux pour lesquels les ORs les plus élevés ont été calculés sur la base d'au moins 20 sujets (cas et témoins) ayant travaillé au moins une fois dans l'intitulé étudié.

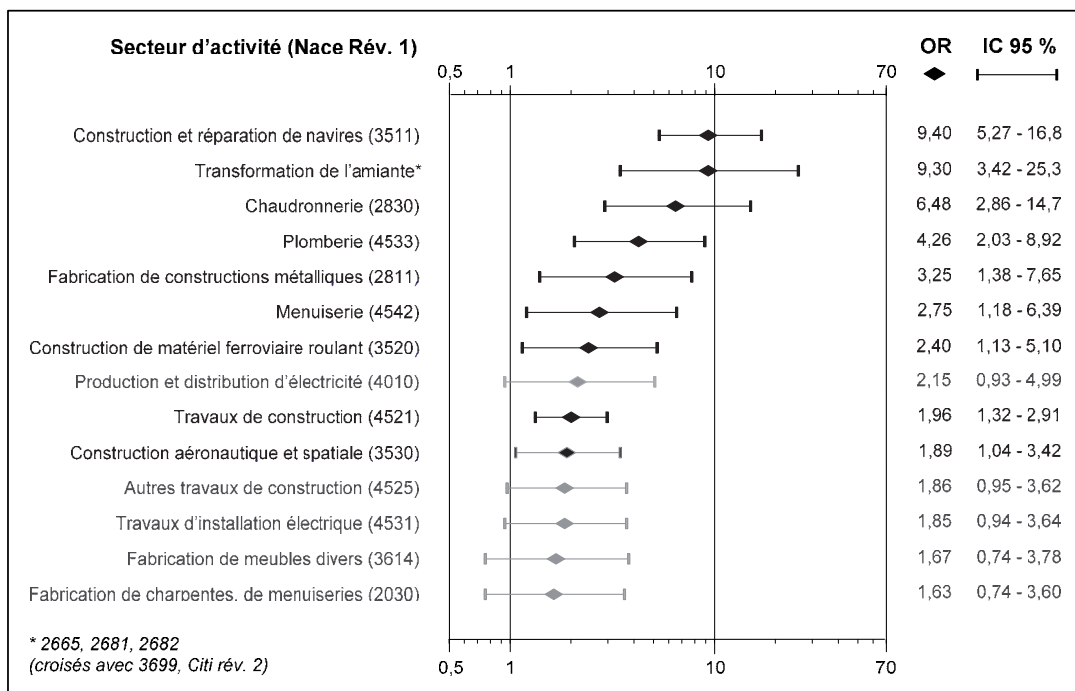
Pour les secteurs, on observe les risques les plus élevés dans la construction et la réparation navale, la transformation et la fabrication de produits contenant de l'amiante, et la fabrication d'éléments de construction en métal (ponts, cuves, canalisations, échafaudages, escaliers...). S'agissant des professions, on note que les métiers les plus à risque concernent les plombiers-tuyauteurs, les tôliers-chaudronniers ou encore les soudeurs-oxycoupeurs.

Tableau 22 - Risque de mésothéliome par secteur et par profession chez les hommes (375 cas et 628 témoins ; nomenclatures CITP Ed. 1968 et Citi Rév. 2)

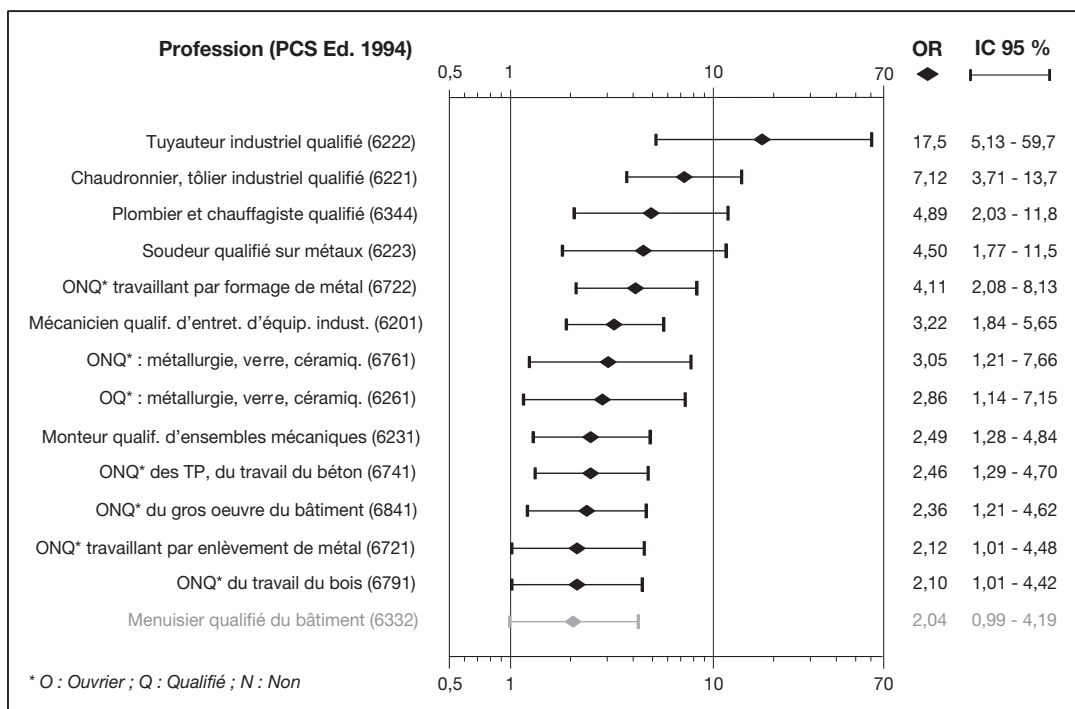
	Cas (375)		Témoins (628)		OR ¹	IC ² 95 %
	n	%	n	%		
Secteurs d'activité³						
Construction et réparation navale (3841)	65	17,3	17	2,7	10,2	5,6 - 18,8
Transfo. amiante (3699 ; 2665, 2681-2682 ^{3a})	22	5,9	5	0,8	7,7	2,8 - 21,0
Fab. éléments construction (3813)	54	14,4	27	4,3	3,9	2,3 - 6,5
BTP : installation (5000 ; 453 ^{3a})	46	12,3	29	4,6	3,0	1,8 - 5,0
Fab. machines (non électriques) (3829)	18	4,8	11	1,8	2,6	1,2 - 5,7
Construction ferroviaire (3842)	18	4,8	14	2,2	2,5	1,2 - 5,4
BTP : construction (5000 ; 451-452 ^{3a})	85	22,7	71	11,3	2,1	1,5 - 3,1
Electricité (4101)	12	3,2	12	1,9	2,1	0,9 - 5,0
Industrie chimique de base (3511)	11	2,9	10	1,6	2,1	0,8 - 5,2
Sidérurgie (3710)	20	5,3	22	3,5	1,7	0,9 - 3,4
Professions⁴						
Plombier, tuyauteur (8-71)	39	10,4	11	1,8	6,6	3,2 - 13,7
Tôlier, chaudronnier (8-73)	56	14,9	25	4,0	5,3	3,1 - 9,0
Soudeur, oxycoupeur (8-72)	19	5,1	9	1,4	4,8	2,0 - 12,0
Monteur charpentes/structures (8-74)	16	4,3	6	1,0	4,8	1,8 - 12,5
Travailleur construction n.c.a. ^{4a} (9-59)	17	4,5	7	1,1	3,6	1,5 - 9,0
Manœuvre n.c.a. ^{4a} (9-99)	38	10,1	23	3,7	3,0	1,7 - 5,4
Ajusteur-monteur installateur (8-41)	37	9,9	24	3,8	2,5	1,4 - 4,2
Electricien d'installation (8-55)	17	4,5	13	2,1	2,3	1,1 - 4,9
Ajusteur-monteur n.c.a. ^{4a} (8-49)	45	12,0	33	5,3	2,2	1,4 - 3,6
Charpentier, menuisier (9-54)	26	6,9	24	3,8	2,0	1,1 - 3,6

¹ OR, odds-ratio ; ² IC, intervalle de confiance ; ³ Nomenclature Citi Rév.2 ; ^{3a} Nomenclature Nace Rév.1 ; ⁴ Nomenclature CITP Ed. 1968 ; ^{4a} n.c.a. : non classé ailleurs.

**Figure 7 - Risque de mésothéliome par secteur d'activité chez les hommes
(375 cas et 628 témoins ; nomenclature Nace Rév. 1)**



**Figure 8 - Risque de mésothéliome par profession chez les hommes
(375 cas et 628 témoins ; nomenclature PCS Ed. 1994)**



7.4 | Action de prévention du risque Amiante : étude de faisabilité

Lors de la mise en place du PNSM en 1998, il avait été prévu, sur la base des informations recueillies dans l'enquête cas-témoins, d'étudier la faisabilité d'une action de santé publique concernant la prévention du risque Amiante. Une phase pilote a ainsi été réalisée dans la région Aquitaine en 1999, à des fins éventuelles d'extension à l'ensemble des régions couvertes par le PNSM.

Dans le cadre de cette action, le risque Amiante a été considéré principalement au sein :

- des entreprises et plus précisément au niveau des postes de travail (manipulation de matériaux contenant de l'amiante) entraînant une exposition directe au poste de travail ou indirecte à proximité ;
- des collectivités (par ex. : faux plafonds de maisons de retraite, d'établissements scolaires) entraînant une exposition passive au cours de la période d'occupation des locaux ;
- des zones géographiques où étaient implantées des entreprises de transformation et de fabrication de produits contenant de l'amiante, entraînant une exposition environnementale de la population avoisinante.

Ainsi, sur la base des questionnaires de l'enquête cas-témoins et de la première évaluation des expositions du LSTE, les principaux gestionnaires du risque Amiante de la région Aquitaine (Cram, DRTEFP et Drass) ont été sollicités afin de rechercher des compléments d'information permettant de valider la première évaluation des expositions réalisée et d'informer le LSTE si des actions préventives avaient été ou allaient être entreprises.

Des informations ont ainsi été fournies aux différentes structures : pour les cas exposés professionnellement, une liste des entreprises et des postes de travail concernés a été adressée à la Cram à la DRTEFP ; pour les cas non exposés professionnellement (incluant l'exposition liée aux travaux de bricolage), une liste de

structures collectives fréquentées a été transmise à la Drass. La participation de chacun des gestionnaires du risque Amiante peut être résumée de la façon suivante :

- la Cram et la DRTEFP ont réalisé une enquête professionnelle à partir de leurs bases de données disponibles (Colchic pour la Cram, par exemple), permettant d'apporter des informations complémentaires sur l'exposition à l'amiante à partir du repérage de postes de travail ou d'entreprises concernés ;
- la Drass a réalisé une enquête résidentielle sur la présence d'amiante dans les locaux collectifs à partir des archives disponibles (au mieux depuis 1950). Ne disposant pas la plupart du temps des informations concernant le diagnostic amiante obligatoire depuis 1996 des structures collectives (HLM, maisons de retraite, établissements de soins...), les informations fournies ont porté essentiellement sur la présence d'amiante dans les établissements scolaires.

Au total, 30 questionnaires correspondant à des cas enquêtés en 1998 et expertisés par le LSTE ont fait l'objet d'un retour d'information de la part des différentes structures. Ces cas étaient répartis initialement en 24 cas exposés professionnellement à l'amiante et 6 non exposés (tableau 23). Concernant les 24 cas considérés exposés par le LSTE pour lesquels 60 emplois ont pu être identifiés par les coordonnées de l'entreprise, l'enquête professionnelle de la Cram et de la DRTEFP a confirmé l'exposition pour 73 % des emplois (44 sur 60), n'a pas confirmé l'exposition pour 5 % (3 sur 60) et n'a rapporté aucune information pour 22 % (13 sur 60) (tableau 24). S'agissant des 6 cas non exposés selon le LSTE pour lesquels 24 résidences ont été soumises avec une adresse complète à la Drass, seules 11 d'entre elles ont été retrouvées dans leurs bases de données. L'enquête résidentielle n'a révélé aucune source d'exposition à l'amiante (tableau 25).

Tableau 23 - Répartition de 30 cas de mésothéliome suivant l'exposition professionnelle à l'amiante (LSTE) et le type d'enquête envisagée par les gestionnaires du risque Amiante (Cram, DRTEFP, Drass)

Probabilité maximale d'exposition professionnelle		Type d'enquête complémentaire envisagée
Très probable	19 (63,3%)	Enquête professionnelle Cram et/ou DRTEFP basée sur les postes de travail et les entreprises fréquentés (n=24)
Probable	5 (16,7%)	
Non exposé	6 (20,0%)	Enquête résidentielle Drass basée sur les domiciles et les écoles fréquentés (n=6)

Tableau 24 - Bilan de l'enquête professionnelle de la Cram et de la DRTEFP (24 cas de mésothéliome exposés professionnellement à l'amiante selon l'expertise du LSTE)

Nombre total d'emplois correspondant aux 24 cas	124 (5 par cas)
• nombre d'emplois exposés selon le LSTE	73* sur 124 (59%)
• nombre d'emplois avec les coordonnées l'entreprise	60 sur 73 (82%)
Sur 60 emplois identifiés et exposés selon le LSTE, retour d'informations de la Cram et/ou de la DRTEFP	
• exposition confirmée (soit au niveau du poste de travail et/ou de l'entreprise)	44 (73%)
- au niveau du poste de travail	41 (68%)
- au niveau de l'entreprise	18 (30%)
• exposition non confirmée (soit au niveau du poste de travail et/ou de l'entreprise)	3 (5%)
• aucune information disponible pour rendre une réponse	13 (22%)

* dont 4 emplois au sein d'une entreprise aquitaine de transformation de l'amiante.

Tableau 25 - Bilan de l'enquête résidentielle de la Drass (6 cas de mésothéliome non exposés professionnellement à l'amiante selon l'expertise du LSTE)

Nombre total de résidences correspondant aux 6 cas	46 (9 par cas)
• nombre de résidences localisées avec adresse et pouvant faire l'objet d'une recherche de présence d'amiante (HLM, maisons de retraite, écoles...)	24* sur 46 (52%)
Sur 24 résidences localisées, retour d'informations de la Drass concernant 11 résidences retrouvées dans leurs bases de données	
• présence d'amiante retrouvée	0 (0%)
• présence d'amiante non retrouvée	7 (64%)
• aucune information disponible pour rendre une réponse	4 (36%)

* dont 17 domiciles et 7 écoles.

En conclusion, cette phase pilote s'est avérée faisable, avec néanmoins une réserve concernant l'enquête résidentielle et les expositions passives liées à la contamination des locaux : d'une part, seuls les locaux de type structure collective ont pu faire l'objet d'investigations (ce qui ne représente qu'un faible pourcentage de locaux

où les cas ont résidés), et d'autre part, l'information fournie par la Drass est restée limitée au mieux à la période actuelle. Ainsi, la rentabilité globale de cette action s'est avérée discutable, d'autant que le traitement des 30 questionnaires de cas a nécessité un travail qui s'est étendu sur plus d'un an. En conséquence, bien que

ce travail ait apporté des informations complémentaires sur les expositions professionnelles à l'amiante et permis d'entretenir les relations avec les partenaires locaux, **l'extension de cette action de prévention du risque**

Amiante à d'autres départements du PNSM n'a pas été envisagée en raison de la lourdeur de sa mise en place et de son fonctionnement comparée à sa faible efficacité.

7.5 | Conclusions

Bien que l'ensemble des données ne soit pas encore consolidé et que beaucoup d'analyses restent à faire, le volet "Expositions – Étiologie" du PNSM a déjà apporté des informations importantes concernant l'étiologie du mésothéliome pleural, mais également des informations nouvelles pour la santé publique.

En effet, les premières analyses à caractère étiologique ont permis de préciser les relations entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de mésothéliome pleural. On a confirmé l'absence de lien entre l'exposition à l'amiante et des formes histologiques particulières de mésothéliome. Chez les hommes, on a observé un excès de risque qui est significatif dès les plus faibles doses et une fraction attribuable supérieure à 80 %. Chez les femmes, la relation a également été confirmée mais avec une part attribuable plus faible, proche de 40 %, probablement due à des expositions plus faibles et vraisemblablement aussi à des erreurs de classement qui seraient plus fréquentes pour les emplois féminins.

Chez les hommes, les risques les plus élevés ont été observés pour les professions et les secteurs d'activité dans lesquels l'amiante a largement été utilisée au cours des dernières décennies. Ces risques ont été retrouvés non seulement dans le secteur de la transformation de l'amiante, mais également dans des secteurs tels que la construction et la réparation navale (utilisation massive de produits contenant de l'amiante pour isoler les installations des bateaux), la fabrication d'éléments de

construction en métal ou encore le BTP, qui ont utilisé de grandes quantités d'amiante. En ce qui concerne les professions les plus à risque, on retrouve des professions (telles que les plombiers, les soudeurs, les tôliers...) connues comme ayant pu être exposées à l'amiante, mais dont le risque élevé de survenue de mésothéliome pleural n'était jusqu'alors pas quantifié en France. Ces résultats confirment que le PNSM est à même d'apporter des informations nouvelles et importantes pour la santé publique qui devraient permettre de mener des actions préventives ciblées sur les professions repérées comme les plus à risque, encore largement exposées ces dernières années dans différents secteurs d'activité où la présence de matériaux contenant de l'amiante persiste.

Par ailleurs, différents travaux ont été réalisés depuis 1998 dans le cadre de ce volet afin d'améliorer la qualité des données et d'étudier les principaux biais. Ces travaux, qui seront détaillés dans un rapport ultérieur, ont porté entre autres sur l'évaluation de la qualité des questionnaires et des listes électorales comme mode de sélection des témoins, sur les caractéristiques des cas décédés enquêtés auprès d'un proche et des témoins qui ont refusé de participer à l'enquête, sur l'élaboration de tables de passage entre les nomenclatures internationales et nationales de professions et de secteurs d'activité afin d'améliorer la qualité du codage, et enfin, sur l'évaluation de différentes méthodes d'expertise de calendriers professionnels.

Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles

La coordination de la mise en place du volet “Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles” du PNSM a été confiée en 1999 à l’IIMPTIF de Paris. La faisabilité de ce projet a été étudiée au cours de l’année 2000 dans le département de la Seine-Saint-Denis et la région Aquitaine. Une extension au niveau de l’ensemble des départements inclus dans le PNSM a été réalisée à partir de 2001. Parallèlement, une évaluation du devenir des DMP pour mésothéliome pleural a été initiée en 2002 dans les départements non inclus dans le PNSM.

L’objectif principal de ce volet est d’évaluer et de contribuer à améliorer la prise en charge en maladie professionnelle des mésothéliomes pleuraux pour lesquels une exposition professionnelle à l’amiante est identifiée. Dans cette perspective, plusieurs objectifs ont été définis : décrire les modalités de reconnaissance du mésothéliome pleural en maladie professionnelle dans les départements du PNSM ; comparer la reconnaissance dans ces départements à celle des autres départements français.

8.1 | Mésothéliome pleural et régimes de protection sociale

L’étude des aspects médico-sociaux liés au mésothéliome pleural nécessite de rappeler brièvement les modalités de reconnaissance de cette affection dans les différents régimes de protection sociale. En effet, les personnes développant cette tumeur peuvent relever de régimes différents : RGSS, Régime agricole de la Sécurité sociale, Fonction publique (État, collectivités territoriales, hôpitaux), Régimes spéciaux (mines, EDF-GDF, RATP, SNCF, gens de mer, OCDE...), professions indépendantes (artisans, commerçants, professions libérales).

Le RGSS est de loin le plus important en terme de nombre de personnes concernées. Les modalités de réparation de la plupart des autres régimes sont dérivées

des règles de réparation utilisées dans le RGSS. Des statistiques du nombre de cas reconnus et indemnisés sont régulièrement publiées pour le RGSS.

Depuis 2002 et la mise en place effective du Fiva, les personnes atteintes de mésothéliome pleural peuvent, quel que soit leur régime de protection sociale, bénéficier d’une indemnisation spécifique (qui vient compléter l’indemnisation effectuée, le cas échéant, par leur régime de protection sociale). La mise en place du Fiva n’a *a priori* pas ou peu influencé les modalités de reconnaissance en maladie professionnelle, sur la période d’étude concernée par ce volet du PNSM (1999-2001).

8.2 | La réparation du mésothéliome pleural dans le cadre du RGSS

Le système français de réparation des maladies d’origine professionnelle dans le RGSS repose essentiellement sur des tableaux (TRG) fixant des critères de reconnaissance selon les pathologies, les conditions d’exposition à la nuisance en cause et le délai de prise en charge. Le tableau 30 de ce régime inclut en particulier le

mésothéliome (TRG-30D) et les autres tumeurs pleurales primitives (TRG-30E). Les statistiques nationales de la Caisse nationale d’assurance maladie des travailleurs salariés (CnamTS) font état d’une augmentation du nombre de cas reconnus et indemnisés dans le cadre du RGSS au cours de la dernière décennie (tableau 26).

Tableau 26 - Évolution du nombre de cas de mésothéliome et d'autres tumeurs pleurales primitives reconnus et indemnisés en France dans le RGSS (1991-2002 ; source : statistiques nationales des accidents du travail, des accidents de trajet et des maladies professionnelles, CnamTS)

	1991	1993	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
Mésothéliome malin primitif (TRG-30 D)	56	77	80	94	112	125	219	251	210	282
Système complémentaire (alinéa 3)	so	so	0	0	8	16	16	19	16	16
Total	56	77	80	94	120	141	225	270	226	298
Autres tumeurs pleurales primitives (TRG-30E)	4	3	20	39	58	59	30	17	13	16
Système complémentaire (alinéa 3)	so	so	1	0	1	4	2	2	1	3
Total	4	3	21	39	59	63	32	19	14	19

so : sans objet, le CRRMP n'étant pas opérationnel à cette époque.
NB : ces chiffres ne tiennent pas compte des recours contentieux.

Pour la période 1986 à 1993, le taux de reconnaissance en maladie professionnelle du mésothéliome pleural a été estimé à environ 25 % [Goldberg *et al.*, 1999]. Pourtant, les avantages sociaux importants (en terme d'indemnisation) pour les victimes ou leurs ayants droit justifient que l'on s'interroge sur les raisons de cette sous-reconnaissance.

Les procédures d'instruction de la maladie professionnelle pour un mésothéliome dans le RGSS sont les suivantes.

Le patient doit envoyer une déclaration de maladie professionnelle à la CPAM dont il dépend, avec le certificat médical descriptif (CMD) établi par son médecin traitant (généraliste ou spécialiste), son médecin du travail ou le médecin d'un Centre d'examen de santé. Il peut joindre, s'il le juge nécessaire, des attestations d'emplois correspondant aux périodes où il estime avoir été exposé.

Cette démarche est suivie de deux étapes complémentaires et parallèles : le médecin conseil auprès de la CPAM donne un avis médical sur le fait que la maladie est ou n'est pas celle qui est prévue au tableau ; la CPAM diligente une enquête administrative

pour confirmer l'exposition au risque (dans au moins un emploi du patient) et vérifie que le délai de prise en charge n'est pas dépassé (40 ans).

Lorsqu'un avis médical favorable est donné et que l'enquête administrative a été positive, la reconnaissance est acquise.

Depuis 1993, les Comités régionaux de reconnaissance des maladies professionnelles (CRRMP) permettent la reconnaissance dans les cas où certains critères administratifs ne sont pas remplis : dépassement du délai de prise en charge, durée d'exposition insuffisante. Le CRRMP doit alors établir l'existence ou non d'un lien direct entre la maladie et l'exposition.

Les motifs de refus de la reconnaissance de la maladie professionnelle par la CPAM peuvent être de deux ordres : (i) motif médical (absence de certitude permettant une confirmation diagnostique de la pathologie) ; (ii) motif administratif (absence d'exposition à l'amiante retrouvée, notamment parce que l'entreprise présumée à l'origine de l'exposition professionnelle a disparu, ce qui peut être fréquent du fait de la latence très longue de la maladie par rapport au début de l'exposition incriminée).

8.3 | Méthodes

8.3.1 | Données recueillies dans les départements du PNSM

L'étude a été réalisée sur 18 départements du PNSM et a porté sur les cas diagnostiqués entre 1999 et 2001. Les données suivantes ont été recueillies pour chaque sujet : régime de Sécurité sociale d'appartenance, déclaration de maladie professionnelle

et, le cas échéant, nature de l'avis donné par la Sécurité sociale ; s'il s'agit d'un refus, type du refus (médical ou administratif). L'exposition professionnelle à l'amiante a été obtenue pour chaque sujet auprès du volet "Expositions - étiologie" du PNSM. Le nombre annuel de

cas de mésothéliomes (codes C45, C45.0, C45.1, C45.9, de la CIM10) ayant fait l'objet d'une demande de prise

en charge à 100 % (ALD 30) a été obtenu auprès des services compétents de la CnamTS.

8.3.2 | Données recueillies dans les départements hors PNSM

Afin d'évaluer l'impact du PNSM sur les demandes des assurés et la reconnaissance en maladie professionnelle, une étude a été initiée en collaboration avec la CnamTS dans 64 départements hors PNSM afin d'évaluer l'impact de ce dernier sur la reconnaissance en maladie professionnelle. Pour cela, tous les sujets ayant fait une

demande de reconnaissance en maladie professionnelle pour mésothéliome en 1999 ou 2000 ont été identifiés avec l'avis donné par la Sécurité sociale et comparés au nombre annuel de cas de mésothéliomes ayant fait l'objet d'une prise en charge en ALD 30.

8.3.3 | Analyse

Une étude de la proportion effective des déclarations en maladie professionnelle a été réalisée parmi les personnes relevant du RGSS dans les départements du PNSM comportant un nombre de cas de mésothéliome jugé suffisant ($n \geq 30$ sur 1999-2001).

Afin de comparer les proportions de déclarations des départements PNSM et hors PNSM, les ratios du nombre de déclaration de maladie professionnelle

et du nombre de cas ayant obtenu une prise en charge en ALD 30 pour mésothéliome pleural ont été calculés dans chaque population, puis comparés. Les proportions de reconnaissance parmi les déclarations de maladie professionnelle ont ensuite été comparées. Seuls ont été retenus les départements dont le nombre d'ALD 30 dépassait 15 sujets sur la période 1999-2000 (8 départements).

8.4 | Résultats

8.4.1 | Départements participant au PNSM

Pour les années 1999-2001, 449 cas "non exclus" par le processus de confirmation diagnostique ont été enregistrés dans les 18 départements du PNSM retenus ; 68 % de ces cas relèvent du RGSS (tableau 27). Une demande de reconnaissance en maladie professionnelle a été effectuée par 62 % ($n=189$) de ces sujets, dont la majorité (91 %) a bénéficié d'un accord de la Sécurité sociale. Les refus (8 % des sujets) sont

tous de type administratif. L'issue du dossier n'était pas connue pour 1 % des sujets. Parmi les 38 % ($n=117$) des sujets qui n'ont pas effectué de DMP, 39 % ($n=46$) sont considérés exposés à l'amiante, 25 % ($n=29$) comme non exposés et 36 % ($n=42$) n'ont pas de conclusion d'expertise (absence d'interrogatoire professionnel disponible au moment de l'étude).

Tableau 27 - Description du devenir médico-social des sujets des départements du PNSM, atteints de mésothéliome pleural et relevant du RGSS. Années 1999-2001

	Départements																		Total	%
	14	21	24	25	33	34	38	40	44	47	50	61	64	67	68	80	81	93		
Cas non exclus	25	9	8	7	60	15	61	14	69	8	29	14	18	18	7	6	7	74	449	
Cas RGSS	14	6	7	4	42	9	54	11	44	1	13	11	12	13	3	3	2	57	306 68%	
DMP demandées	9	1	3	2	28	4	29	8	38	0	11	3	5	9	3	3	0	33	189 62%	
- Exposé	8	0	3	2	25	2	13	6	27	0	9	1	3	9	3	1	0	29	141 75%	
- Non exposé	0	0	0	0	1	0	2	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	6 3%	
- Non renseigné	1	1	0	0	2	2	14	2	10	0	2	2	1	0	0	2	0	3	42 22%	
DMP accordées	9	1	3	2	21	4	26	6	38	0	11	3	4	9	2	3	0	30	172 91%	
Exposé	8	0	3	2	19	2	12	4	27	0	9	1	3	9	2	1	0	27	129 75%	
Non exposé	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 1%	
Non renseigné	1	1	0	0	2	2	13	2	10	0	2	2	1	0	0	2	0	3	41 24%	
DMP en cours	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2 1%	
Exposé	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2 100%	
Non exposé	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Non renseigné	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
DMP refusées	0	0	0	0	7	0	3	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	15 8%	
Exposé	0	0	0	0	6	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	10 67%	
Non exposé	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	4 27%	
Non renseigné	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 6%	
DMP non demandées	5	5	4	2	14	5	25	3	6	1	2	8	7	4	0	0	2	24	117 38%	
- Exposé	1	1	2	2	2	4	5	2	3	1	0	1	4	3	0	0	1	14	46 39%	
- Non exposé	1	3	1	0	5	1	5	1	2	0	0	2	0	0	0	0	1	7	29 25%	
- Non renseigné	3	1	1	0	7	0	15	0	1	0	2	5	3	1	0	0	0	3	42 36%	

La proportion de sujets relevant du RGSS varie significativement d'un département à l'autre. Elle est de 64 % en Loire-Atlantique, 70 % en Gironde, 77 % en Seine-Saint-Denis, et de 89 % en Isère ($p < 0,01$). Parmi les cas relevant du RGSS, la proportion des DMP non effectuées varie significativement selon les

départements : en Loire-Atlantique, 13 % des sujets relevant du RGSS n'ont pas fait de DMP, alors que cette proportion atteint 33 % en Gironde, 42 % en Seine-Saint-Denis et 46 % en Isère ($p < 0,01$).

8.4.2 | Départements hors PNSM

L'étude concerne 367 sujets ayant déclaré un mésothéliome d'origine professionnelle provenant de 64 départements. Globalement, 92 % ($n=339$) des sujets ont été reconnus en maladies professionnelles,

tandis que 8 % ($n=28$) ont reçu un avis de refus, la majorité (86 %) correspondant à un motif administratif et 14 % à un motif médical.

8.4.3 | Comparaison des départements PNSM et hors PNSM

Cette comparaison repose sur l'analyse du ratio "DMP / prise en charge en ALD 30 pour mésothéliome" dans les deux types de départements.

Ce ratio varie largement d'un département à l'autre, dans les départements hors PNSM comme dans les départements inclus dans le PNSM (tableau 28). Il est

en moyenne de 0,74 sur les 4 départements hors PNSM dont le nombre d'ALD 30 en 1999-2000 atteint ou dépasse 15. Le ratio est plus élevé dans les départements du PNSM répondant aux mêmes critères : 1,18 en moyenne.

Tableau 28 - Ratio déclaration en maladie professionnelle/prise en charge en ALD 30. Évaluation de la proportion de déclarations de maladie professionnelle en fonction du nombre d'affiliés au RGSS

Départements		Nombre d'habitants	Nombre d'affiliés au RGSS	Nombre ALD 30	Nombre DMP	Ratio DMP/ALD 30	Ratio DMP/affiliés RGSS (n/10 ⁵)
Hors PNSM	Nord (59)	2 555 020	2 310 261	63	52	0,82	2,25
	Pas-de-Calais (62)	1 441 568	1 189 828	15	9	0,60	0,76
	Paris (75)	2 125 246	2 233 338*	22	9	0,41	0,36
	Seine-et-Marne (77)	1 193 767	1 012 790	21	20	0,95	1,97
	Tous (59, 62, 75, 77)	7 315 601	6 746 217	121	90	0,74	1,33
PNSM	Gironde (33)	1 287 334	1 066 915	18	13	0,72	1,2
	Isère (38)	1 094 006	968 431	16	21	1,31	2,17
	Loire-Atlantique (44)	1 134 266	966 771	21	30	1,43	3,1
	Seine-Saint-Denis (93)	1 382 861	1 271 210	18	22	1,22	1,73
	Tous (33, 38, 44, 93)	4 898 467	4 273 327	73	86	1,18	2

* À Paris, le nombre d'affiliés au RGSS est supérieur au nombre d'habitants du fait de l'appartenance à des mutuelles parisiennes de sujets résidant en banlieue parisienne.

8.5 | Conclusions

Les données recueillies sur 18 départements relevant du PNSM et 64 départements hors PNSM permettent de conclure à une proportion élevée de reconnaissance dans les départements PNSM, comme dans les départements hors PNSM, pour les cas relevant du RGSS qui ont effectué une DMP.

Dans les départements du PNSM, la proportion de cas relevant du RGSS varie largement d'un département à l'autre, ainsi que la proportion de déclarations qui ne semble pas influencée par le fait d'avoir ou non été exposé professionnellement à l'amiante.

Dans les départements du PNSM, seulement 62 % des sujets relevant du RGSS ont fait une déclaration de maladie professionnelle. Il semble pourtant que ce pourcentage soit plus élevé que dans les départements hors PNSM,

si l'on admet que le ratio DMP / nombre de prise en charge en ALD 30 est valide pour approcher ce taux. En effet, ce ratio est plus élevé dans les départements du PNSM (1,18) que dans les départements hors PNSM (0,74). Des fluctuations de ce ratio peuvent être attendues du fait de la conjonction de plusieurs phénomènes, éventuellement intriqués et rendant son interprétation délicate en l'absence de confrontation des listes nominatives de patients déclarés en maladie professionnelle ou ayant obtenu une prise en charge en ALD 30 pour un mésothéliome pleural : - certains sujets peuvent d'emblée formuler une DMP, sans effectuer de demande initiale de prise en charge en ALD 30 (entraînant une "surestimation" du ratio) ; - d'autres sujets peuvent relever du RGSS au moment de la survenue de la maladie, mais ont été exposés

au cours d'une période d'activité ne concernant pas le RGSS (d'où une "sous-estimation" du ratio). C'est le cas si l'assuré a été exposé au cours de son Service national, dans la Fonction publique, comme artisan, etc. La situation inverse peut également survenir, auquel cas le RGSS est sollicité exclusivement pour la reconnaissance en maladie professionnelle ("surestimation" du ratio) ;

- il peut exister des fluctuations annuelles du nombre de mésothéliomes dans chaque département, avec de ce fait une variation du ratio déclaration de maladie professionnelle / demande de prise en charge en ALD 30, si l'on admet qu'il existe un "temps de latence" entre la demande d'ALD 30 et la DMP.

La poursuite du volet "évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles" permettra

d'évaluer de façon plus fine, à partir de listes nominatives de patients, le ratio DMP / prise en charge en ALD 30, afin de confirmer ou d'infirmier "l'effet PNSM" qui semble être observé sur la démarche de DMP chez les personnes relevant du RGSS. En outre, il serait intéressant d'évaluer l'effet de la mise en place du Fiva sur les DMP dans le RGSS. Si le nombre de demande de prise en charge en ALD 30 ne devrait pas évoluer, il est possible que certains patients ou ayants droit optent pour une demande directe d'indemnisation de leur affection auprès du Fiva, en négligeant de formuler une DMP auprès de leur régime de protection sociale, du fait notamment du caractère plus simple de la démarche.

9.1 | Bilan d'ensemble

Le PNSM a été mis en place en 1998, et bien qu'il soit encore trop tôt pour un bilan véritablement complet, en raison du délai important pour consolider l'ensemble des données (exhaustivité des cas, certification, enquêtes auprès des sujets), il est possible aujourd'hui de tirer divers enseignements d'un programme, largement expérimental dans sa première phase.

On peut considérer que le PNSM a atteint la plupart de ses objectifs initiaux et qu'il a, de plus, apporté des informations nouvelles qu'il n'avait pas été envisagé de rechercher à l'origine ; seul l'objectif de mise en place d'actions de prévention du risque Amiante a du être abandonné en cours de programme, du fait de la lourdeur de fonctionnement et ce malgré la motivation des interlocuteurs régionaux. Il apparaît également que le PNSM joue vraisemblablement un rôle "d'intervention" de santé publique, car on observe que la proportion de DMP est pratiquement 2 fois plus élevée dans les départements où le PNSM a fonctionné que dans les départements ne participant pas au PNSM.

Concernant l'ensemble des activités du PNSM, l'avis du Comité scientifique en date du 20 juin 2003, à l'issue de la première période de 5 ans du programme, est largement positif (Annexe 2). Les résultats obtenus durant cette première phase, originaux à bien des égards, ont déjà fait l'objet de diverses publications : outre les classiques articles et communications scientifiques, plusieurs rapports concernant des aspects comme l'utilisation du PMSI comme source d'identification de cas incidents, la hiérarchie des professions et secteurs d'activité à risque, l'amélioration du diagnostic du mésothéliome ou sa prise en charge au titre des maladies professionnelles ont apporté des informations utiles pour les acteurs de la prévention et de la réparation des problèmes de santé liés à l'exposition à l'amiante (Annexe 1).

D'autres publications sont prévues et la poursuite du programme permettra régulièrement d'actualiser des données importantes pour la politique de santé au travail et de santé publique en France.

9.2 | Est-il utile de poursuivre le PNSM ?

Le PNSM, qui associe de nombreuses équipes, qui couvre un large territoire, qui met en jeu des procédures complexes, s'est avéré très lourd. Il est donc nécessaire de s'interroger sur l'opportunité de sa poursuite.

En effet, aucune nuisance professionnelle et environnementale n'a certainement fait l'objet d'autant d'études à l'échelle internationale que l'amiante, les données sont nombreuses et beaucoup de faits concernant les risques pour la santé sont établis depuis des décennies [Inserm, 1997]. Pour ce qui concerne la France, les premières années du PNSM ont également apporté une riche moisson de données nouvelles et ont permis de documenter de façon relativement précise la situation du risque Amiante dans notre pays.

On pourrait donc considérer que désormais, les problèmes de l'amiante relèvent purement de la gestion

d'un risque établi et bien connu et que l'épidémiologie n'a plus rien à dire à son sujet. Nous pensons qu'il n'en est rien et l'approche épidémiologique du risque Amiante continuera longtemps à garder toute sa place, qu'il s'agisse de répondre à diverses questions de recherche ou d'utiliser les méthodes de l'épidémiologie à des fins de santé publique. On l'a rappelé dans l'introduction de ce rapport : les problèmes liés à l'amiante vont être présents en France pendant encore des décennies ; de plus, les risques évoluent sans cesse : les circonstances d'exposition se modifient, les prévisions doivent être régulièrement révisées, les coûts de l'indemnisation sont croissants, etc. De nombreuses questions de recherche restent également largement ouvertes. Il faut donc monitorer régulièrement ces problèmes et un système de surveillance épidémiologique pérenne est nécessaire pour pouvoir disposer des indispensables

longues séries de données, valides et stables, et faciliter les investigations scientifiques à visée de recherche.

Comme tout programme de surveillance épidémiologique, le PNSM associe des objectifs de santé publique et de recherche, comme le montre bien l'organisation du programme qui associe au DST de l'InVS plusieurs équipes "académiques" spécialisées. Parmi les questions d'intérêt relevant de l'épidémiologie à visée de recherche et de surveillance, auxquelles la poursuite du PNSM est susceptible d'apporter des éléments de réponse, les principales sont les suivantes [Goldberg, 2001].

Beaucoup de questions restent largement ouvertes concernant les **mécanismes** par lesquels l'amiante joue un rôle cancérigène. Ces questions ne sont nullement académiques et ont une importance considérable en matière de prévention et de reconnaissance des cancers occasionnés par l'amiante au titre des maladies professionnelles. Faut-il établir des valeurs limites d'exposition différentes selon la nature des fibres ? Indemniserait-on un malade souffrant d'un cancer du poumon qui n'a pas présenté une histoire de fibrose ? La recherche biologique, expérimentale et clinique est évidemment en première ligne pour tenter de répondre à ces questions, mais malgré ses propres limites, la recherche épidémiologique reste plus que jamais nécessaire, en raison du caractère irremplaçable de l'observation chez l'homme exposé dans des conditions "normales". Même si le PNSM ne peut apporter que des éléments partiels à certaines de ces questions, sa contribution peut être importante.

La réponse à la question de l'absence de **seuil d'innocuité de l'amiante**, considérée aujourd'hui comme "l'hypothèse incertaine la plus plausible", selon l'expression employée dans l'expertise collective de l'Inserm en 1996 [Inserm, 1997], restera, comme on le sait, inaccessible à toute forme d'investigation scientifique, tant par des études expérimentales chez l'animal que par des études épidémiologiques dans des populations humaines. Cette impossibilité intrinsèque de mettre en évidence de façon "certaine" des effets faibles associés à des doses faibles, due à des problèmes de puissance statistique, n'est pas spécifique de l'amiante. Cependant, si la question du seuil est destinée à n'être jamais tranchée, il reste important de tenter de mettre en évidence des risques correspondant à des niveaux plus faibles que dans le passé, car les conditions d'exposition professionnelle actuelles sont pour l'essentiel caractérisées par des intensités et des durées d'exposition très inférieures à celles observées dans les cohortes historiques qui ont permis d'identifier les risques associés à l'amiante. De plus, dans le contexte

où l'on considère comme vraisemblable l'hypothèse d'une relation sans seuil, il est légitime de s'interroger sur les effets des expositions "passives intra-murales", c'est-à-dire à celles qui correspondent à la fréquentation de bâtiments amiantés où l'on peut observer l'existence de fibres d'amiante dans l'atmosphère à des niveaux très sensiblement inférieurs à ceux qui sont associés à des circonstances d'exposition professionnelle "actives".

Les études épidémiologiques concernant les **expositions environnementales**, qu'elles soient d'origine naturelle (présence de fibres dans le sol), ou industrielle (mines d'amiante, usines de transformation de l'amiante) peuvent apporter des connaissances précieuses, en raison des caractéristiques temporelles de l'exposition des populations concernées : exposition continue depuis l'enfance, souvent durant toute la vie.

La **quantification des risques associés à l'amiante** est aussi un enjeu scientifique et de santé publique majeur. Les modèles actuellement utilisés par les organismes gouvernementaux postulent tous une relation linéaire sans seuil et les paramètres caractérisant la courbe dose-risque sont issus d'études d'anciennes cohortes industrielles exposées de façon relativement stable à des concentrations élevées de fibres de nature diverse. Ces modèles font l'objet d'une vive controverse car, pour certains, ils semblent mal s'ajuster à certaines observations de populations exposées de façon uniquement environnementale et fourniraient une forte surestimation du risque ; pour d'autres, les modèles restent valides, et ce sont plutôt les évaluations des expositions qui seraient en cause, expliquant les différences entre risques observés et risques théoriques (surestimation des niveaux moyens, morphologie variable des fibres). Là non plus, il ne s'agit pas d'un débat académique car les conséquences concrètes sont très importantes : les évaluations de risque jouent en effet un rôle déterminant pour les prévisions d'évolution de l'incidence et pour l'estimation de l'ampleur de l'impact de l'amiante dans les populations, ce qui n'est évidemment pas sans conséquences, notamment réglementaires et financières.

Un des constats majeurs de l'expertise collective de l'Inserm [Inserm, 1997] était l'immense fossé séparant l'état des connaissances scientifiques acquises au cours de décennies de recherches internationales et celui des **connaissances sur la situation du risque Amiante en France** : on ne disposait à l'époque (1996) que de données très fragmentaires, voire absolument inexistantes, sur des points aussi importants que la fréquence des cancers occasionnés par l'amiante, sur leur évolution passée et les prévisions d'évolution future, sur les fractions du risque de mésothéliome attribuables

à cette nuisance, sur les groupes de population, et notamment les métiers et les secteurs d'activité concernés, ou sur le fonctionnement des processus de reconnaissance de ces cancers au titre des maladies professionnelles. Comme on l'a vu, le PNSM a permis de pallier certains de ces manques, mais il est nécessaire de suivre l'évolution des situations concernées.

Ainsi, la **prévision de l'évolution de l'épidémie de cancers dus à l'amiante** est un élément important à prendre en compte. Un affinement des prévisions actuellement disponibles proviendra d'une meilleure estimation de l'incidence du mésothéliome et de son évolution, qui fait partie des objectifs du PNSM. Il est aussi déterminant, pour l'équilibre de l'Assurance maladie, **de mieux connaître la partie des maladies professionnelles qui ne font pas l'objet d'une prise en charge** à ce titre. Une commission, instituée par l'article D.176-1 du Code de la Sécurité sociale, est chargée d'évaluer régulièrement cette fraction afin d'établir les

modalités de calcul du versement annuel de la branche Accidents du Travail - Maladies Professionnelles (AT-MP) à la branche maladie du RGSS du fait des maladies non reconnues comme maladies professionnelles¹³. Or, seules des données épidémiologiques adéquates (estimations de fractions attribuables), peuvent permettre d'évaluer la proportion de cas non pris en charge au titre des maladies professionnelles. Une des conséquences importantes de la sous-estimation des étiologies professionnelles des cancers est l'insuffisance de la prévention en milieu de travail : le système de réparation des maladies professionnelles étant conçu, en principe (par la sanction financière qu'il représente pour les entreprises), pour entraîner en retour des mesures de prévention et d'amélioration des conditions de travail, la sous-estimation très importante des conséquences des expositions professionnelles contribue vraisemblablement de façon puissante à différer les indispensables efforts d'information et de prévention.

9.3 | Évolutions envisagées pour les activités du PNSM

La décision de poursuivre le PNSM a été prise en 2004 par l'InVS et les pouvoirs publics (DRT et DGS). Au vu de l'expérience des premières années, divers

aménagements y ont été apportés depuis 2005. Les modalités de son fonctionnement actuel sont présentées ci-dessous, pour les différents volets du programme.

9.4 | Volets incidence, confirmation anatomopathologique et clinique

Estimer l'incidence du mésothéliome en France et suivre son évolution était un objectif majeur du PNSM à son origine. Deux des volets du PNSM étaient consacrés à cet objectif : *incidence, confirmation anatomopathologique et clinique*. Cet objectif reste pleinement d'actualité, tant en raison de l'importance pour les pouvoirs publics d'être informés régulièrement sur l'évolution de cette pathologie "traceuse" du risque Amiante, que du fait de l'obligation d'un système national de recueil fiable et pérenne permettant de fournir des estimations d'évolution de l'incidence, imposé par la Directive européenne 83/477/CEE, modifié par la Directive 2003/18/CE.

Des estimations de l'incidence nationale ont été faites pour les années 1998 à 2001, seules années pour lesquelles les données concernant les cas étaient entièrement consolidées et les données de mortalité nationales disponibles. Cependant, parallèlement au PNSM, un très important travail d'estimation de l'incidence nationale "tous cancers" a été réalisé par l'équipe de Jacques Estève (Hospices civils de Lyon) en association avec Francim, à partir de la modélisation des tendances observées dans les registres Francim ; ce travail a été publié récemment [Remontet *et al.*, 2003]. La confrontation détaillée des estimations nationales pour

¹³ Rappelons que lorsqu'une maladie est reconnue d'origine professionnelle, les coûts de la prise en charge sont supportés intégralement par les cotisations des employeurs, alors que dans le cas contraire, ces coûts relèvent de la branche maladie, et donc prélevés sur les cotisations de l'ensemble des assurés sociaux.

le mésothéliome pleural obtenues indépendamment par les deux méthodes (uniquement à partir des données du PNSM et uniquement des données des registres Francim) montre que les résultats obtenus sont très proches, malgré quelques différences. On a donc envisagé de cesser le recueil des données d'incidence du PNSM, activité lourde et complexe, et de s'appuyer uniquement sur les données collectées en routine par le réseau Francim.

Il a cependant été décidé de poursuivre l'enregistrement spécifique du PNSM pour diverses raisons. Tout d'abord, la qualité des estimations reposant uniquement sur les données "courantes" de Francim peut poser divers problèmes, du fait de l'absence de révision systématique du diagnostic (rappelons qu'environ 12 % des cas considérés au plan local comme des mésothéliomes sont finalement exclus par le PNSM à l'issue de la procédure complète de confirmation) et de l'absence de couverture de certaines zones géographiques à haut risque (le mésothéliome étant essentiellement expliqué par l'exposition à l'amiante, cette considération prend une importance qu'elle n'a vraisemblablement pas pour les autres localisations de cancer, pour lesquelles la répartition spatiale des registres est un élément moins sensible pour la validité des estimations d'incidence nationale).

Un autre inconvénient de la solution "Francim seul" est l'absence d'analyse des expositions des cas et de leur évolution. Or, un des résultats certainement les plus utiles du PNSM, d'un point de vue de santé publique, est la description des professions et secteurs d'activité à risque. Cette documentation doit être constamment actualisée en raison des évolutions permanentes des circonstances professionnelles d'exposition à l'amiante. Rappelons que pendant très longtemps, on s'est très peu soucié des professions et secteurs où l'exposition à l'amiante concerne des utilisateurs "finaux" pratiquant des interventions sur des matériaux contenant de l'amiante : ce n'est que lorsqu'on a observé que, au niveau populationnel, la très grande majorité des mésothéliomes provenait de ces professions et secteurs, et non de l'industrie de production, de transformation et d'utilisation directe de l'amiante, que l'on a commencé à s'inquiéter des travailleurs du bâtiment et des multiples autres circonstances professionnelles d'exposition. Un suivi permanent des professions et secteurs pourvoyeurs de cas est donc une nécessité.

Enfin, il est très vraisemblable que le PNSM contribue directement à l'amélioration de la déclaration, donc *in fine* de la prise en charge des mésothéliomes comme

maladie professionnelle, du fait des procédures mises en œuvre : il s'agit donc d'une véritable "intervention" de santé publique. Le volet *Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles* a mis en évidence que cet effet était resté limité aux départements où le PNSM a fonctionné, sans diffuser au-delà (ou du moins que l'effet d'amélioration de la déclaration a été plus fort dans les départements du PNSM que dans le reste du pays). Il semble donc que le PNSM procure un bénéfice individuel pour les patients et leur famille ; en toute équité, celui-ci devrait alors logiquement être étendu à tout le territoire national, si on retient cet aspect. Il convient cependant de se poser la question du rapport coût / bénéfice du PNSM et, en tout état de cause, du financement du programme qui, pour cet objectif, devrait logiquement être assuré par les organismes de protection sociale chargés de l'indemnisation des maladies professionnelles.

Finalement, la proposition qui a été retenue pour le PNSM est un compromis entre les alternatives extrêmes envisagées :

- l'estimation de l'évolution de l'incidence du mésothéliome ne ferait plus partie des objectifs propres du PNSM ; celle-ci serait confiée à Francim, dans le cadre de son activité régulière d'estimation de l'incidence nationale des cancers en coopération étroite avec le PNSM, qui y apporterait une contribution spécifique, notamment grâce aux données recueillies. Dans ce cadre, l'étude du "coefficient de correction", par confrontation des données individuelles d'incidence et de mortalité, devra être répétée régulièrement, du fait des évolutions attendues dans les processus de diagnostic du mésothéliome pleural, et de l'utilisation depuis 2000 de la CIM10, qui remplace la CIM9 pour le codage des causes de décès et qui est plus précise concernant le diagnostic de mésothéliome pleural ;
- un recueil exhaustif actif des cas sera poursuivi dans les départements inclus dans le PNSM ; ce recueil serait accompagné d'une procédure de certification complète permettant d'évaluer la qualité des diagnostics portés à l'échelle locale (proportion de faux positifs, notamment), ce qui devrait contribuer à l'amélioration des estimations d'incidence ; le volet *confirmation anatomopathologique et clinique* est donc maintenu. Le recueil sera également accompagné d'une enquête d'exposition systématique auprès des cas, permettant de décrire de façon permanente les circonstances d'exposition à l'amiante ainsi que les professions et secteurs d'activité à risque.

Un point particulier doit être souligné concernant le volet *confirmation anatomopathologique et clinique*. En effet, outre son apport décisif pour la qualité des estimations de l'incidence du fait du facteur de correction à apporter aux données de mortalité, il a un

important intérêt scientifique en lui-même et a largement contribué à asseoir un leadership international du groupe Mésopath dans le domaine de l'anatomopathologie du mésothéliome. Cette position doit être maintenue, grâce notamment au recrutement de cas assuré par le PNSM.

9.5 | Volet expositions - étiologie

L'enquête cas-témoins, basée sur la période 1998-2002 d'inclusion des cas, aura permis de constituer au total une population de sujets enquêtés vivants d'environ 450 cas non exclus après confirmation anatomoclinique et de 900 témoins appariés en considérant ceux non encore enquêtés au moment de la rédaction de ce rapport. On dispose donc d'un échantillon très important et très diversifié géographiquement de cas et de témoins.

Il a semblé, dans ce contexte, raisonnable d'arrêter l'étude cas-témoins dans sa forme actuelle, et d'attendre d'avoir analysé de façon approfondie ces données avant d'envisager une éventuelle reprise de l'inclusion, qui devrait alors être justifiée avec des arguments solides. À l'issue de l'analyse approfondie des données, on pourra sans doute évoquer parmi les pistes possibles d'éventuelles études spécifiques, concernant plus particulièrement les expositions extraprofessionnelles, s'accompagnant ou non de recueil de données complémentaires :

- étude portant sur les sujets sans exposition professionnelle identifiée à l'amiante, en raison des effectifs chez les cas qui deviennent suffisants pour une analyse intéressante (actuellement 31 hommes et 53 femmes non exposés, plus ou moins 48 hommes et 23 femmes dont l'exposition professionnelle est possible). Il sera ainsi possible d'étudier les effets de diverses circonstances d'exposition environnementale, alors que le PNSM était, dans sa

première période, surtout orienté vers la surveillance des risques professionnels en raison de l'origine très massivement professionnelle des expositions à l'amiante en France. Dans cette optique et à la demande de la DGS, des nouveaux départements seront inclus à partir de 2006 dans le PNSM ; il s'agit des départements de la Corse, des Alpes-Maritimes et de la Seine-Maritime, qui ont été choisis en raison de l'importance des sources d'exposition environnementales (industrielles ou naturelles) ;

- étude concernant plus spécifiquement les femmes afin de mieux comprendre le pourcentage relativement faible de cas apparemment exposés à l'amiante ;
- étude concernant les cas "jeunes" (avant 50 ans) indiquant vraisemblablement, en raison du très long temps de latence du mésothéliome, une exposition à l'amiante très précoce ;
- étude concernant les cas familiaux afin de tenter de faire la part entre expositions communes et prédisposition familiale.

En dehors de l'objectif étiologique proprement dit, une des activités de ce volet qui est poursuivie est l'enquête d'exposition systématique auprès des cas, afin de décrire de façon permanente l'évolution des circonstances d'exposition à l'amiante et celle des professions et secteurs d'activité à risque.

9.6 | Volet évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles

Les objectifs de ce volet restent certainement d'actualité. Le besoin d'évaluer de façon régulière les résultats des procédures de prise en charge au titre des maladies professionnelles est évident, car on est dans un contexte particulièrement mouvant : spécifiquement pour le mésothéliome, du fait de la mise en place récente du Fiva ; plus généralement pour les maladies professionnelles,

alors que des réflexions sont en cours concernant le passage à un régime d'indemnisation "intégrale". À cet égard, l'étude approfondie à une large échelle territoriale de la situation concernant ce cancer professionnel "emblématique" et son évolution sera d'un grand intérêt.

Cependant, il n'est pas possible de proposer une reconduction à l'identique, dans le cadre du PNSM, des procédures développées pour la première phase, du fait de la mise en place récente du Fiva. Ce volet devra donc viser à évaluer un éventuel "effet Fiva" sur les demandes de reconnaissance en maladie professionnelle dans le RGSS. Si le nombre de demande de prise en charge à 100 % en assurance maladie ne devrait pas évoluer, il est possible que certains patients ou ayants droits optent pour une demande d'indemnisation de leur affection auprès du Fiva en négligeant de formuler une demande de reconnaissance en maladie professionnelle auprès de leur régime de protection sociale. Même

si en théorie le Fiva doit s'assurer que le sujet ne peut pas bénéficier d'une reconnaissance en maladie professionnelle, il est en effet permis d'imaginer que la mise en place du Fiva puisse s'accompagner d'une baisse du nombre de demandes d'indemnisation en maladie professionnelle. Ceci pourrait notamment être lié au caractère plus simple de la démarche (pour les sujets atteints de mésothéliome, un certificat médical signé d'un pneumologue ou cancérologue et authentifiant la maladie vaut attestation d'exposition pour cette affection au niveau du Fiva) et à la connaissance de niveaux d'indemnisation plus élevés.

9.7 | Synthèse : objectifs et activités du PNSM-II

En raison des évolutions résumées ci-dessus, les objectifs de ce qu'est devenu depuis 2005 le "PNSM-II" ont été reformulés, ainsi que les activités correspondantes.

9.7.1 | Objectifs du PNSM-II

Les objectifs principaux du PNSM-II sont au nombre de quatre :

1- Contribution à l'estimation de l'incidence, grâce aux activités de certification anatomopathologique et clinique ainsi qu'à la répétition régulière de l'étude du "coefficient de correction" à apporter aux données de mortalité ;

- 2- Connaissance des expositions à l'amiante ;
- 3- Amélioration du diagnostic du mésothéliome ;
- 4- Évaluation des procédures d'indemnisation.

9.7.2 | Activités du PNSM-II

Contribution à l'estimation de l'incidence

- Estimation de l'incidence du mésothéliome par le réseau Francim, en coopération avec le PNSM-II.
- Recueil des cas dans un certain nombre de départements.
- Étude du "coefficient de correction" répétée régulièrement, en coopération avec le CépiDc.

Connaissance des expositions à l'amiante

- Finalisation de l'enquête sur les cas incidents durant la période 1998-2002 et leurs témoins appariés.

- Études complémentaires sur des problèmes spécifiques.
- Poursuite des enquêtes d'exposition pour les cas.

Amélioration du diagnostic du mésothéliome

- Poursuite des procédures de certification anatomopathologique et clinique des cas.

Évaluation des procédures d'indemnisation

- Poursuite du volet évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles, selon des modalités prenant en compte les procédures du Fiva.

9.7.3 | Évaluation scientifique

Un Comité scientifique indépendant, présidé par Paolo Boffetta (Centre international de recherche sur le cancer (Circ)) et composé de personnalités scientifiques compétentes dans le domaine couvert par le PNSM, avait assuré le suivi scientifique du programme pendant sa première phase quinquennale. Dans son avis final (reproduit en Annexe 2), le Comité scientifique “considère qu’il aura un rôle important à jouer dans l’examen et l’évaluation du programme de travail détaillé du PNSM pendant la nouvelle phase (de 3 à 5 ans). Il considère cependant qu’une fois le nouveau

programme lancé, il n’y aura plus besoin de surveiller ses activités d’aussi près, comme c’était le cas pendant les cinq premières années. Le caractère interdisciplinaire et interinstitutionnel du Comité de coordination technique et la bonne qualité du travail accompli jusqu’ici sont une garantie suffisante du niveau élevé du travail futur. Une évaluation faite à la fin de chaque cycle par un groupe d’experts externes devrait suffire.” Le Comité scientifique ne sera donc sollicité qu’à l’issue d’une période de 3 à 5 ans pour réaliser une évaluation d’ensemble du PNSM-II.

Références bibliographiques

- Banaei A, Auvert B, Goldberg M, Gueguen A, Luce D, Goldberg S. Future trends in mortality French men from mesothelioma. *Occup Environ Med* 2000;57:488-94.
- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stucker I, Stengel B, Clavel J. *Épidémiologie, principes et méthodes quantitatives*. Paris, Éditions Inserm, 1993.
- Bruzzi P, Green SB, Byard DP *et al*. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epid*, 1985,122:904-914.
- Département Santé Travail. Le programme Matgéné – Matrices emplois-expositions en population générale. État d’avancement. DST-InVS 2005.
- Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med*, 1955,12:81-86.
- Galateau-Salle F, Abdalsamad I, Brambilla E, Burke L, Capron F, Delajartre AY, Garbe L, Groussard O, Nebut M, G. Launoy, Loire R, Thivolet F, Vergier B, Viganud JM, Brochard P, Arveux P, Goldberg M. Immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: Experience of the French mesothelioma panel [Mesopath Group]. *Mod Pathol*, 2000,13;1:209A.
- Galateau-Salle F, Vignaud JM, Burke L, Gibbs AR, Abdalsamad I, Attanoos R, Brambilla E, Capron F, Copin MC, deLajartre AY, deMascarel A, Garbe L, Groussard O, Piquenot JM, Goldberg M, Launoy G. Well differentiated papillary mesothelioma of the pleura: A series of 24 cases. On the Behalf of PNSM Astoul P, Brochard P, Imbernon E, Letourneux M, Pairon JC, Rolland P, de Quillacq A. *Am J Surg Pathol*, 2004,28:534-40.
- Galateau-Sallé F (Ed). *Monograph: Pathology of Malignant Mesothelioma*, Springer Verlag New York, 2005.
- Gazdar AF, Butel JS, Carbone M. SV40 and human tumours: myth, association or causality. *Nature Reviews Cancer* 2002, 2:957-64.
- Gilg Soit Ilg A, Bignon J, Valleron AJ. Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France. *Occup Environ Med* 1998;55:760-5.
- Goldberg M, Goldberg S, Luce D. Disparités régionales de la reconnaissance du mésothéliome de la plèvre comme maladie professionnelle en France (1986-1993). *Rev Epidemiol Santé Publ.*,1999,47:421-31.
- 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.
- Goldberg M. Amiante : l'épidémiologie a-t-elle encore un avenir ? *Rev Epidemiol Santé Publ*, 2001,49:505-11.
- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Vol 1 to 42, Suppl. 7. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 1987.
- Imbernon E, Bonenfant S, Goldberg M *et al*. Estimation de la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante dans la population française des retraités récents (1994 - 1996) du Régime général de sécurité sociale. *BEH* 1999,50:209-11.
- Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003.
- Imbernon E, Goldberg M, Spycykerelle 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.
- Insee. Recensement 1999 www.recensement.insee.fr/RP99/
- Inserm. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris : Éditions Inserm – Collection expertises collectives, 1997.

- Iwatsubo Y, Pairon JC, Pierre N, Bignon J, Hatton F, Brochard P. Évaluation de l'incidence du mésothéliome pleural en France. Rapport au ministère du Travail, 1995.
- Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C *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; 148:133-42.
- Jasani B, Cristaudo A, Emri SA *et al.* Association of SV40 with human tumours. *Seminars in Cancer Biology* 2001;11: 49-62.
- Ménégoz F, Grosclaude P, Arveux P, Henry-Amar M, Schaffer P, Raverdy N, Daures JP. Incidence du mésothéliome dans les registres des cancers français : estimations France entière. *BEH* 1996.
- Montanaro F *et al.* Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes and Control* 2003;14:791-803.
- 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;159:107-12.
- Remontet L *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 2003;51:3-30.
- Rolland P, Orlowski E, Ducamp S, Audignon-Durand S, Brochard P, Goldberg M. Base de données EV@LUTIL : évaluation des expositions professionnelles aux fibres. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005.
- Rolland P, Gramond C, Berron H, Ducamp S, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Mésothéliome pleural : professions et secteurs d'activité à risque chez les hommes. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005.
- Toyooka S, Pass HI, Shivapurkar N, Fukuyama Y, Maruyama R, Toyooka KO, Gilcrease M, Farinas A, Minna JD, Gazdar AF. Aberrant methylation and simian virus 40 Tag sequences in malignant mesothelioma *Cancer Research* 2001, 61, 5727-30.
- Ulvestad B, Kjaerheim K, Moller B, Andersen A. Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965-1999. *Int J Cancer* 2003;107:94-98.
- Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260-71.

Annexe 1 | liste des publications issues du PNSM

Les travaux de recherche réalisés à partir du PNSM n'ont pu commencer que de façon relativement récente, du fait des très longs délais qui ont été nécessaires pour mettre en place le programme de façon opérationnelle et pour obtenir des données consolidées. C'est pourquoi les publications dans des journaux scientifiques internationaux sont encore peu nombreuses, les résultats de recherche ayant jusqu'à présent surtout été présentés dans des congrès scientifiques et de santé publique.

Articles

Équipes du Programme national de surveillance du mésothéliome. Estimation provisoire de l'incidence nationale du mésothéliome pleural à partir du Programme national de surveillance du mésothéliome. Année 1998. BEH 2002;03:11-13.

Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Brochard P, Launoy G, Galateau-Sallé F, Pairon JC, Astoul P, Imbernon E, Goldberg M. Estimation de l'incidence nationale du mésothéliome pleural à partir du Programme national de surveillance du mésothéliome. Années 1998-1999. BEH 2003;40:185-7.

Chamming's S, Bertin N, Rolland P, Astoul P, Brochard P, Galateau-Sallé F, Gilg Soit Ilg A, Goldberg M, Imbernon E, Iwatsubo Y, Launoy G, Valeyre D, Pairon J. Évaluation de la prise en charge médico-sociale des mésothéliomes pleuraux. Années 1999-2001. BEH 2003;40:187-9.

Galateau-Sallé F, Vignaud JM, Burke L, Gibbs AR, Abdalsamad I, Attanoos R, Brambilla E, Capron F, Copin MC, de Lajarte AY, de Mascarel A, Garbe L, Groussard O, Piquenot JM, Goldberg M, Launoy G. Well differentiated papillary mesothelioma of the pleura: A series of 24 cases. On the behalf of PNSM Astoul P, Brochard P, Imbernon E, Letourneux M, Pairon JC, Rolland P, de Quillacq A. Am J Surg Pathol, 2004,28:534-40.

Galateau-Sallé F, Launoy G, Vergani P, Burke L, Letourneux M, Pairon JC, Rolland P, Brochard P, Astoul P, Goldberg M, Zalzman G. Epidermal Growth Factor Receptor [EGF- R] Expression in malignant pleural mesothelioma: Experience of the French Mesopath group in a series of 103 cases. Targeted Oncology 2006 (en révision).

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 JC, Astoul P, Galateau-Sallé F, Brochard P. The French National Mesothelioma Surveillance Program. Occup Environ Med 2006;63:390-95.

Communications

Arveux P, Vercherin P, Pitard A, Brochard P, Rolland P, Pasquet-Elia, S, Galateau-Sallé F, De Quillacq A, Boutin C, Frenay C, Jouglu E, Pairon JC, Chamming's S, Goldberg M, Imbernon E. Programme national de surveillance du mésothéliome. Journées scientifiques de l'Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 2-3 décembre 1999.

Rolland P, Arveux P, Brochard P, Galateau-Sallé F, Pairon JC, Astoul P, Elia S, Frenay C, Imbernon E, Goldberg M. Programme national de surveillance du mésothéliome. 6^{ème} colloque ADEREST, Tours 2000.

Goldberg M, Arveux P, Galateau-Sallé F, Brochard P, Astoul P, Pairon JC. Estimation provisoire de l'incidence du mésothéliome en France à partir des données du Programme national de surveillance du mésothéliome. Journées scientifiques de l'Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 23-24 novembre 2000.

Rolland P, Arveux P, Brochard P, Galateau F, Pairon JC, Astoul P, Elia S, Frenay C, Imbernon E, Goldberg M. Programme national de surveillance du mésothéliome. 26^e congrès national de médecine du travail, Lille, juin 2000. Archives des maladies professionnelles. 2001;62:132-34.

Gilg Soit Ilg A, Launoy G, Galateau F, Astoul P, Brochard P, Pairon JC, Imbernon E, Goldberg M. Estimation de l'incidence du mésothéliome en France à partir des données du Programme national de surveillance du mésothéliome. 25^{ème} Congrès ADELFI, Toulouse, 18 Septembre 2002.

Rolland P, Ducamp S, Gilg soit Ilg A, Chamming's S, Frenay C, Launoy G, Galateau F, Astoul P, Pairon JC, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Exposition

professionnelle à l'amiante et risque de mésothéliome pleural : enquête cas-témoins en population générale en France (1998-2002). Société française de médecine du travail, Paris, octobre 2002.

Pairon JC, Chamming's S, Bertin N, Astoul P, Brochard P, De Quillacq A, Frenay C, Galateau-Sallé F, Gilg Soit Ilg A, Guillon F, Guillot J, Imbernon E, Iwatsubo Y, Launoy G, Rolland P, Valeyre D, Goldberg M. Volet médico-social du Programme national de surveillance du mésothéliome : résultats 1999-2000. EPITER, 2002.

Hajjar M, Elia-Pasquet S, Rolland P, Imbernon E, Brochard P, Goldberg M, Salmi RL, Gilleron V. Évaluation du PMSI dans le contrôle d'exhaustivité d'un registre de mésothéliomes pleuraux. Journées EMOIS, Nancy, 2002.

Gilg Soit Ilg A, Launoy G, Galateau F, Astoul P, Brochard P, Pairon JC, Imbernon E, Goldberg M. Estimation de l'incidence du mésothéliome en France à partir des données du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Journées scientifiques de l'Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 3-4 décembre 2002.

Pairon JC, Chamming's S, Bertin N, Arveux P, Astoul P, Brochard P, De Quillacq A, Frenay C, Galateau-Sallé F, Gilg Soit Ilg A, Guillon F, Guilhot J, Imbernon E, Iwatsubo Y, Launoy G, Pasquet-Elia S, Rolland P, Valeyre D, Goldberg M. Volet médico-social du Programme national de surveillance du mésothéliome : résultats 1999-2000. Journées scientifiques de l'Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, 3-4 décembre 2002.

Pairon JC, S Chamming's. La surveillance du mésothéliome. 10e Journée Recherche de l'IIMTPIF, Paris, 19 mars 2003.

Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Galateau F, Launoy G, Pairon JC, Astoul P, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Highest risks of pleural mesothelioma among asbestos end-users: a French community-based case-control study (1998-2002). Annual Scientific Meeting International Epidemiological Association-European Epidemiology Federation. Toledo, October 2003.

Rolland P, Ducamp S, Berron H, Chamming's S, Gilg Soit Ilg A, Galateau-Sallé F, Launoy G, Pairon JC, Astoul P, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Étiologie : facteurs de risque, risques par profession et par secteur d'activité. Symposium "Amiante et risques professionnels : études épidémiologiques récentes", Paris, novembre 2003.

Pairon JC, Bertin N, Chamming's S, Astoul P, Brochard P, Galateau-Sallé F, Gilg Soit Ilg A, Imbernon E, Iwatsubo Y, Launoy G, Rolland P, Goldberg M. Évaluation de la

reconnaissance du mésothéliome pleural en maladie professionnelle dans le Régime général de la Sécurité sociale. Symposium "Amiante et risques professionnels : études épidémiologiques récentes", Paris, novembre 2003.

Launoy G, Gilg Soit Ilg A, Remontet L, le réseau FRANCIM et les autres registres du PNSM. L'incidence du mésothéliome en France. Tendances récentes. Symposium "Amiante et risques professionnels : études épidémiologiques récentes", Paris, novembre 2003.

Galateau-Sallé F, Abdalsamad I, Brambilla E, Capron F, Copin MC, De Lajarte AY, De Mascarel A, Garbe L, Groussard O, Piquenot JM, Thivolet F, Vignaud JM, De Quillacq A, Launoy G, Goldberg M. Procédures et résultats du groupe Mésopath au cours du PNSM 1998-2002. Symposium "Amiante et risques professionnels : études épidémiologiques récentes", Paris, novembre 2003.

Gilg Soit Ilg A, Imbernon A, Goldberg M, Launoy G and PNSM teams. Estimation of the national incidence of pleural mesothelioma in France according to the French national mesothelioma program (PNSM) – Years 1998-1999. 17th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, EPICOH, Melbourne, October 2004. *Occup Environ Med* 2004;61:e57.

Rolland P, Henocque C, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Chamming's S, Launoy G, Galateau-Sallé F, Astoul P, Pairon JC, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Occupations and industries at high risk for pleural mesothelioma: A French population-based case-control study (1998-2002). 17th International Symposium on Epidemiology in Occupational Health, EPICOH, Melbourne, October 2004. *Occup Environ Med* 2004; 61:e42.

Rolland P, Henocque C, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Chamming's S, Launoy G, Galateau-Sallé F, Astoul P, Pairon JC, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Professions et secteurs d'activité les plus à risque pour la survenue du mésothéliome pleural : enquête cas-témoins en population générale (1998-2002). Journées scientifiques de l'Institut de veille sanitaire, Paris, décembre 2004.

Vergani P, Market E, Burke L, Astoul P, Rolland P, Matrat M, JC Pairon JC, Brochard P, Gilg Soit Ilg A, Launoy G, Imbernon E, Goldberg M, Galateau-Sallé F. Prolonged survival in malignant mesothelioma: a study of sixteen cases. USCAP 94 Annual meeting San Antonio 2005.

Rolland P, Henocque C, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Chamming's S, Galateau-Sallé F, Astoul P, Pairon JC, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Mésothéliome pleural : part attribuable à l'amiante, risques par secteur d'activité et profession. Société régionale de médecine du travail. Toulouse, mars 2005.

Ouvrages & Rapports

Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's S, Astoul P, Brochard P, Galateau-Sallé F, Launoy G, Pairon JC. Le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). In: Astoul P (Ed). Le mésothéliome pleural. Paris, Elsevier, 2004.

Brochard P, Rolland P, Pairon JC. Facteurs étiologiques du mésothéliome pleural. In: Astoul P (Ed). Le mésothéliome pleural. Paris, Elsevier, 2004.

Galateau-Sallé F, Astoul P, Chamming's S, Brochard P, Launoy G, Pairon JC, Rolland P, Goldberg M, Imbernon E. Anatomie-Pathologie du mésothéliome pleural. In Astoul P (Ed). Le mésothéliome pleural. Paris Elsevier, 2004:89-107.

Geoffroy-Perez B. Confrontation des données du Programme national de surveillance du mésothéliome et des données du PMSI. Rapport d'étude. InVS-DST, Septembre 2004.

Pairon JC, Chamming's S. Volet médico-social du Programme national de surveillance du mésothéliome. Bilan 1999-2003. Rapport d'étude. InVS-DST, Novembre 2004.

Galateau-Sallé F, Brambilla E., Vignaud JM. WHO Classification of tumours "Tumours of the lung, pleura, thymus and heart". Lyon IARC, 2004.

Rolland P, Grammond C, Berron H, Ducamp S, Imbernon E, Goldberg M, Brochard P. Mésothéliome pleural : professions et secteurs d'activité à risque chez les hommes, à partir des données du Programme national de surveillance du mésothéliome. Plaquette InVS-DST, Octobre 2005.

Galateau-Sallé F (Ed). Monograph: Pathology of Malignant Mesothelioma, Springer Verlag New York, 2005.

Annexe 2 | avis du comité scientifique (20 juin 2003)

Programme National de Surveillance du Mésothéliome
Compte-rendu de la cinquième réunion du Comité Scientifique

Saint-Maurice, le 20 juin 2003

Membres présents : P. Boffetta, E. Chailleux, J. Estève, J. Faivre, D. Hémon

1. Rapport d'activité

Le Comité Scientifique du Programme de Surveillance Nationale du Mésothéliome a lu avec intérêt le rapport intitulé "Bilan à 5 ans" soumis par le Comité de Coordination Technique, puis en a délibéré avec le groupe de chercheurs. Le Comité Scientifique exprime sa satisfaction concernant le travail accompli jusqu'ici et en félicite le coordinateur ainsi que les différentes équipes. Il considère que les activités du Programme sont d'une grande valeur aux niveaux scientifique et de la santé publique.

Le Comité Scientifique a noté les limites de certains aspects du travail (par exemple, l'évaluation clinique des cas de mésothéliome non confirmés qui est incomplète), mais il les considère inhérentes à la nouvelle méthode complexe choisie. De plus, il est d'accord avec le

Comité de Coordination Technique à propos des moyens nécessaires pour dépasser certaines de ces limites (par exemple, l'évaluation du biais de non-réponse dans l'étude cas-témoins). Le Comité Scientifique a également noté favorablement le fait que les chercheurs aient pris en compte ses recommandations précédentes.

Le Comité Scientifique recommande fortement que les différentes équipes concentrent leurs efforts pour terminer dès que possible les diverses études en cours, afin de fournir aux autorités de santé publique, entre autres, les informations essentielles, ainsi que de rapporter les résultats les plus pertinents dans la littérature scientifique. Ceci est particulièrement important en ce qui concerne la réunion prévue en novembre 2003 (se reporter plus bas).

2. Activités futures du PNSM

Le Comité Scientifique est d'accord avec les quatre objectifs de travail à long terme du programme de surveillance :

- surveillance continue de l'incidence ;
- évaluation des tendances pour les métiers et industries comportant les plus grands risques ;

- contribution à l'amélioration des diagnostics de mésothéliome ;
- contribution à l'amélioration de la reconnaissance des mésothéliomes liés aux expositions professionnelles.

Le Comité a formulé les commentaires suivants sur les moyens proposés pour atteindre ces objectifs :

- l'estimation de l'incidence du mésothéliome seule ne justifierait pas un recueil actif de données auprès des cas, les données recueillies jusqu'ici montrant que les estimations faites par Francim sont valables. Toutefois, ce recueil est une étape essentielle pour la révision diagnostique, et devrait continuer pendant au moins trois ans dans un sous-ensemble de quelques départements inclus jusqu'ici ;
- le recueil de données d'histoire professionnelle des cas de mésothéliome et l'évaluation de leur exposition à l'amiante ne sont pas entièrement pertinents pour évaluer les circonstances actuelles d'exposition à un risque élevé. Toutefois, il est justifié de continuer ce travail pendant au moins trois ans dans un sous-ensemble de départements afin d'évaluer les tendances chronologiques dans les métiers et industries à haut risque, ainsi que de recueillir des informations utiles sur la reconnaissance et la prévision du nombre de cas actuels ;

- le travail du volet médico-social devrait être réévalué en ce qui concerne ses nouvelles pratiques liées à la mise en œuvre de Fiva ;
- le Comité Scientifique apporte tout son soutien au projet d'une réunion nationale en novembre 2003. L'accent devrait être mis sur la prévention des risques sur la base des circonstances d'exposition d'aujourd'hui, y compris le contrôle des expositions professionnelles et non professionnelles à l'amiante.

3. Futur rôle du Comité Scientifique

Le Comité Scientifique considère qu'il aura un rôle important à jouer dans l'examen et l'évaluation du programme de travail détaillé du PNSM pendant la nouvelle phase (de trois à cinq ans). Il considère cependant qu'une fois le nouveau programme lancé, il n'y aura plus besoin de surveiller ses activités d'aussi près, comme c'était le cas pendant les cinq premières années.

Le caractère interdisciplinaire et interinstitutionnel du Comité de Coordination Technique et la bonne qualité du travail accompli jusqu'ici sont une garantie suffisante du niveau élevé du travail futur. Une évaluation faite à la fin de chaque cycle par un groupe d'experts externes devrait suffire.

Adopté le 3 septembre 2003

Les expositions à l'amiante d'origine professionnelle sont responsables de l'importante augmentation régulière de l'incidence du mésothéliome pleural dans les pays industriels. Les projections disponibles montrent qu'en France, l'incidence du mésothéliome va augmenter pendant encore au moins 2 à 3 décennies.

Le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) a été mis en place en 1998 par l'Institut de veille sanitaire. Ses objectifs sont d'estimer les tendances de l'incidence du mésothéliome pleural et de la fraction attribuable aux expositions professionnelles, de contribuer à la recherche et à l'amélioration des techniques diagnostiques, et d'évaluer sa prise en charge médico-administrative.

En 2005, le PNSM enregistre les cas incidents de mésothéliome pleural dans 18 départements couvrant une population de 16 millions d'habitants. Une procédure standardisée de certification diagnostique anatomopathologique et clinique est mise en œuvre pour chaque cas. L'exposition vie entière à l'amiante et à d'autres facteurs de risque (fibres artificielles, rayonnements ionisants, virus SV40) est reconstituée, et une étude cas-témoins a été mise en place. Une étude spécifique de la reconnaissance du mésothéliome au titre des maladies professionnelles est également réalisée.

Ce rapport présente les principaux résultats acquis par le PNSM concernant le nombre annuel de cas incidents de mésothéliome, les secteurs industriels et les professions présentant le plus haut risque, ainsi que la fraction de risque de mésothéliome attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante. On trouvera aussi les résultats de l'expertise anatomopathologique et de l'expertise clinique, et de l'évaluation du processus d'indemnisation au titre des maladies professionnelles.

Le PNSM est un système de surveillance à grande échelle présentant plusieurs aspects originaux, produisant d'importantes informations pour l'amélioration de la connaissance du mésothéliome pleural telles que le suivi de l'évolution de son incidence, des professions et secteurs industriels à risque, l'amélioration des techniques diagnostiques anatomopathologiques et de la prise en charge médico-administrative.

Occupational exposure to asbestos is responsible for the substantial and regular increase in the incidence of pleural mesothelioma in industrialized countries. In France, the frequency of pleural mesothelioma will probably continue to increase for at least two or three more decades.

The French National Mesothelioma Surveillance Program (PNSM) was established in 1998 by the national Institute for health surveillance (InVS). Its objectives are to estimate the trends in mesothelioma incidence and the proportion attributable to occupational asbestos exposure, to contribute to the research, to improve its pathology diagnosis and to assess its compensation as an occupational disease.

The PNSM records incident pleural tumors in a population of approximately 16 million people. A standardized procedure of pathologic and clinical diagnosis ascertainment is used. Lifetime exposure to asbestos and to other factors (man made mineral fibers, ionizing radiations, SV40 virus) is reconstructed, and a case-control study was conducted. We also assessed the proportion of mesothelioma compensated as an occupational disease.

The main results from the PNSM are presented here regarding the estimated number of annual incident cases in France, the highest risks industries and occupations, the attributable risk fraction for occupational asbestos exposure, the pathology and clinical review of the registered cases, and the compensation procedures.

The PNSM is a large scale epidemiologic surveillance system with several original aspects, providing important information to improve the knowledge of malignant pleural mesothelioma, such as monitoring the evolution of its incidence, of high risk occupations and economic sectors. It also contributes to the improvement of pathology techniques and of the compensation procedures.



INSTITUT DE
VEILLE SANITAIRE

Département santé travail