

8 EVOLUTION DE L'INCIDENCE DU MESO- THELIOME DANS DIFFERENTS PAYS	154
1. Intérêt	154
2. Le développement de la pandémie de mésothéliome	155
2.1. L'incidence de base dans les populations sans exposition connue	155
2.2. L'augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les hommes dans plusieurs pays industrialisés (France excep- tée)	156
2.3. Evolution de l'incidence de mésothéliome chez les femmes dans plusieurs pays industrialisés (France exceptée)	159
2.3.1. Considérations méthodologiques	159
2.3.2. Evolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés	159
2.4. Evolution récente de l'incidence du mésothéliome chez les sujets jeunes des pays industrialisés	168
2.4.1. Considérations méthodologiques	168
2.4.2. Données concernant l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces dans les pays industria- lisés	170
2.5. La situation en France	172
2.5.1. Considérations méthodologiques	173
2.5.2. Evolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre (1968-1992)	175
2.5.3. Estimation de l'incidence du mésothéliome de la plèvre et de son évolution récente (1979-1990) ...	175
2.5.4. Estimation du nombre actuel de décès attribuables à l'amiante en France	178
3. Synthèse des données concernant l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans différents pays	180
3.1. Apports et limites de l'analyse de l'évolution de l'inci- dence du mésothéliome	180
3.2. La situation française	184
Références bibliographiques	185

8

Evolution de l'incidence du mésothéliome dans différents pays

1. Intérêt

Le mésothéliome, surtout dans sa forme pleurale qui est la plus fréquente, est considéré comme un « marqueur » de l'exposition à l'amiante. A ce titre, l'analyse de son évolution temporelle, associée à celle de l'usage de l'amiante, peut apporter des informations importantes dans deux domaines complémentaires :

- elle peut confirmer le rôle majeur de l'amiante dans le développement de ces tumeurs ;
- elle peut permettre d'évaluer, de façon indirecte, le risque potentiellement attaché à diverses situations d'exposition à l'amiante, professionnelles et non-professionnelles (voir Chapitre 5).

L'étude du mésothéliome, de ce point de vue, est un outil précieux (malgré de nombreuses difficultés que nous envisagerons), plus aisé à utiliser dans cette optique que les autres pathologies induites par l'amiante, pour plusieurs raisons :

- hormis l'exposition à l'amiante (et à d'autres fibres, comme l'ériionite (Baris *et al.*, 1979), aucun autre facteur causal n'est établi, ni même soupçonné de façon convaincante ;
- sa fréquence « spontanée » est très faible, comme on le verra plus loin ;
- il est soupçonné de pouvoir être provoqué par des expositions faibles (voire très faibles) et sporadiques (Chapitre 7), ce qui constitue un sujet d'inquiétude majeur du fait de sa quasi-ubiquité dans l'environnement des pays industrialisés ;
- l'interprétation de son évolution n'est pas, du fait de son étiologie mono-factorielle, gênée par l'existence d'autres facteurs causaux, comme pour le cancer du poumon ;
- son enregistrement, malgré de nombreuses difficultés, est certainement plus fiable que celui de l'asbestose ; de plus cette dernière pathologie est plutôt considérée comme associée à des expositions élevées ;
- on ne dispose pas, pour les autres marqueurs (radiologiques et biologiques) d'exposition à l'amiante de données suffisamment fiables, standardisées et représentatives sur une période suffisante dans différentes régions du monde.

Dans ce chapitre, nous rappellerons les faits essentiels qui caractérisent la véritable pandémie de mésothéliome dans les pays industrialisés, en association avec l'usage massif de l'amianté dans ces pays. Nous tenterons également d'analyser ce que ces données permettent de comprendre concernant les risques attachés aux diverses situations d'exposition, notamment non professionnelles, dans ces pays. Nous préciserons aussi la situation de la France concernant le développement de l'épidémie de mésothéliomes (on peut considérer que les termes de « pandémie » et « d'épidémie » sont pleinement justifiés eu égard à la rapidité de l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans tous les pays où on dispose de données raisonnablement fiables avec un recul suffisant pour pouvoir en juger, comme on le verra dans ce chapitre).

2. Le développement de la pandémie de mésothéliome

2.1. L'incidence de base dans les populations sans exposition connue

Bien qu'un enregistrement relativement fiable de l'incidence des mésothéliomes n'existe que dans peu de pays et seulement depuis une époque récente pour la plupart d'entre eux, diverses indications semblent montrer que cette pathologie a toujours existé, avant même le début de l'utilisation industrielle de l'amianté à la fin du XIX^{ème} siècle (et qui est restée à un faible niveau jusqu'à la Première Guerre mondiale). Comme le fait remarquer McDonald (1993), la question de savoir s'il existe une incidence « de fond » (« background incidence »), et de quel niveau, est primordiale, non pas pour estimer le risque associé à des conditions spécifiques d'exposition à l'amianté, mais pour évaluer le « risque attribuable » à l'exposition à l'amianté au niveau populationnel. En effet, pour pouvoir quantifier une éventuelle augmentation de l'incidence des mésothéliomes dans une population, il faut pouvoir comparer cette incidence à un moment donné à un taux de référence considéré comme le taux de base.

McDonald (1993) a colligé des éléments historiques montrant que ce qui serait aujourd'hui reconnu comme des cas de mésothéliome de la plèvre, ont été rapportés à partir de 1767 où Lieutaud a décrit deux tumeurs de la plèvre dans une série de 3 000 autopsies. De nombreux cas et d'importantes séries autopsiques ont été régulièrement publiées dans des journaux médicaux à partir de 1870. Selon McDonald (1993), durant cette période, on signale environ 1 cas de mésothéliome de la plèvre pour 1 000 autopsies en Europe et en Amérique du Nord ; le ratio hommes-femmes est de 1,8 et une augmentation régulière de la fréquence avec l'âge est rapportée (McDonald et McDonald, 1991). Malheureusement ces données historiques, si elles permettent de considérer que le mésothéliome a vraisemblablement toujours existé, ne donnent pas d'indication sur les taux d'incidence.

Plusieurs auteurs, en se basant sur des méthodes différentes [extrapolation rétrospective de l'évolution des taux de mortalité en Europe et en Amérique

(McDonald *et al.*, 1989), analyse des taux d'incidence estimés à partir de programme de surveillance des cancers aux USA (McDonald et McDonald, 1991b), analyse des données du Registre des Cancers de Los Angeles (Peto *et al.*, 1981)], arrivent à des résultats concordants, qui n'ont pas fait, à notre connaissance, l'objet d'une remise en cause. L'incidence annuelle « de base », c'est-à-dire dans les populations sans exposition connue à l'amiante, serait d'environ 1 cas par million d'habitants dans les pays industrialisés, la fréquence étant égale chez les hommes et les femmes. Ce résultat est particulièrement important pour l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome en relation avec l'exposition à l'amiante.

Dans ce qui suit, nous avons séparé l'analyse de l'incidence du mésothéliome chez les hommes et chez les femmes. En effet, tous les auteurs considèrent que le poids des expositions professionnelles à l'amiante est tellement élevé chez les hommes des pays industrialisés, qu'il est impossible de pouvoir discerner dans les données d'incidence qui les concernent une composante qui pourrait être liée aux expositions environnementales passives intra-murales et urbaines. Par contre, comme on le verra, certains auteurs (HEI-AR, 1991 ; McDonald, 1985) considèrent qu'il est possible parmi les femmes, moins fréquemment exposées dans des circonstances professionnelles, de tenter d'évaluer l'impact d'une composante environnementale passive intra-murale et urbaine. Nous tenterons à notre tour un tel exercice, en le complétant par l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome parmi les sujets jeunes.

2.2. L'augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les hommes dans plusieurs pays industrialisés (France exceptée)

La production et l'utilisation à large échelle de l'amiante à des fins industrielles a commencé dans les pays industrialisés à partir des années 20 (McDonald, 1993). Il a donc fallu, en raison du temps de latence [médiane située entre 30 et 40 ans (McDonald et McDonald, 1991a)] attendre les années 50 pour que l'élévation de l'incidence attribuable à cette utilisation soit détectable. C'est de fait à cette période que les premiers cas attribués à l'amiante ont été rapportés (McDonald, 1985), la publication de Wagner *et al.* en 1960 qui montrait une forte sur-incidence de mésothéliomes associée à l'exploitation de mines de crocidolite en Afrique du Sud marquant une étape décisive dans la reconnaissance internationale du phénomène.

Si on veut évaluer le rôle de l'amiante dans l'évolution globale de l'incidence des mésothéliomes, l'analyse de l'augmentation de celle-ci parmi la population masculine des pays industriels est l'indicateur le plus pertinent. En effet, comme on l'a vu (Chapitre 7), l'immense majorité des mésothéliomes attribués à une exposition connue à l'amiante concerne des situations d'exposition professionnelle, qui correspondent vraisemblablement à des métiers majoritairement masculins, du moins pour les périodes considérées. Se restreindre

aux pays industrialisés, outre le fait que c'est dans ceux-ci que l'amiante a été massivement utilisé, et qu'ils sont les seuls à disposer des données adéquates (du moins certains d'entre eux), évite pour l'essentiel le problème des expositions environnementales « naturelles » d'origine géologique, qui correspond à des situations très particulières (Chapitre 7).

Globalement, on considère que l'incidence parmi les hommes des pays industrialisés augmente de 5 à 10 % par an depuis les années 50, et peut-être plus précocement (McDonald, 1993). Ce résultat a été établi par plusieurs auteurs, et une synthèse très complète des données qui ont permis cette évaluation a été réalisée dans le cadre de rapport de l'HEI-AR (1991), dont nous rappellerons les éléments essentiels. Nous compléterons plus loin (2.5) ces données par celles qui concernent spécifiquement la France.

Le Tableau 1, qui est compilé à partir des données présentées dans le rapport de l'HEI-AR (1991) synthétise les principales données concernant l'évolution des taux d'incidence chez les hommes dans plusieurs pays ou régions où des données sont disponibles avec un recul suffisant.

Tableau 1 : Augmentation de l'incidence des mésothéliomes chez les hommes dans plusieurs pays ou régions industrialisés (d'après HEI-AR 1991).

Référence	Pays/ Région	Périodes	Age	Incidence par million	Site anatomique	Incidence/ Mortalité
McDonald 1985	USA	1970 1980	Tous	5,0 15,0	Tous	Incidence
Connelly <i>et al.</i> 1987	USA	1973 1982	Tous	5,1 11,0	Plèvre	Incidence
Spiras <i>et al.</i> 1986	USA	1973-80	15 +	accroissement moyen annuel de 12 %	Plèvre	Incidence
Jones <i>et al.</i> 1988	Grande- Bretagne	1968-71 1980-83	Tous	4,9 15,3	Tous	Incidence
Anderson & Olsen 1985	Danemark	1943-47 1978-80	Tous	1,5 14,7	Tous	Incidence
Mowe 1982	Norvège	1970-74 1975-79	15 +	4,5 7,4	Tous	Incidence
Meijers <i>et al.</i> 1990	Pays-Bas	1970-78 1979-87	Tous	10,8 20,8	Plèvre	Mortalité
Musk <i>et al.</i> 1989	Australie	1947-59 1979-80	35 +	< 1,0 28	Tous	Incidence
Ferguson 1989	Australie	1982 1986	20 +	23,1 28,9	Tous	Incidence
NIOSH 1990	Australie	1982 1988	20 +	22,2 32,5	Tous	Incidence
Armstrong <i>et al.</i> 1984	Western Australia	1960-64 1980-82	35 +	6,0 66,0	Tous	Incidence
Zwi <i>et al.</i> 1989	Af. Sud (« blancs »)	1976 1982	15 +	27,6 40,5	Tous	Incidence

Les données présentées dans le Tableau 1 présentent quelques différences de nature : les périodes et les âges pris en compte varient d'une étude à l'autre, de même que les populations de référence utilisées pour calculer les taux standardisés ; certaines données concernent tous les sites de mésothéliomes (plèvre, péritoine, autres), d'autres uniquement la plèvre ; enfin, si toutes proviennent de données d'incidence (à l'exception des données des Pays-Bas, qui reposent uniquement sur les certificats de décès), la qualité du processus de certification du diagnostic de mésothéliome, dont on sait combien il est difficile, est variable d'une étude à l'autre. Enfin, il faut interpréter avec prudence des différences faibles de taux, en raison de fluctuations aléatoires dans le contexte d'un événement qui, même dans les régions de forte incidence, reste rare.

Il se dégage cependant des données réunies un profil remarquablement comparable d'un pays à l'autre : les taux d'incidence qui ont pu être établis avant 1950 étaient tous bas (1,5/million/an au Danemark en moyenne pour la période 1943-47 ; inférieur à 1/million/an en Australie en moyenne pour la période 1947-59), même s'il est vraisemblable que la détection de cette tumeur au diagnostic difficile était alors moins efficace que dans les périodes plus récentes. L'augmentation relative dans tous les pays a été jusqu'aux années 80 comparable, de l'ordre de 5 à 10 % environ par an. Il est donc justifié de parler de véritable « pandémie » quand on parle de l'évolution du mésothéliome, même si certains auteurs (McDonald, 1993) considèrent qu'une partie de l'accroissement observé est liée à une meilleure détection des cas du fait d'une plus grande attention portée à ces tumeurs et de l'amélioration des techniques diagnostiques.

Diverses observations complémentaires peuvent être faites. En premier lieu, il faut signaler que dans plusieurs des études utilisées par cette analyse, il a été observé dans les années 70 et 80, une incidence ou une mortalité par mésothéliome particulièrement élevée dans les régions côtières industrielles (notamment du fait de la présence d'une industrie de la construction et de la réparation navale, forte utilisatrice d'amiante) et les régions possédant une industrie de l'amiante (Connelly *et al.*, 1987 ; Meijers *et al.*, 1990 ; McDonald et McDonald, 1977 ; Enterline et Henderson, 1987), ce qui conforte l'attribution de la pandémie aux expositions d'origine professionnelle, et celles qui en sont directement dérivées (expositions para-professionnelles et environnementales liées à une source industrielle).

La seconde observation concerne les taux particulièrement élevés observés en Australie et en Afrique du Sud, de loin les plus importants parmi les pays industrialisés, qui s'expliquent vraisemblablement par l'utilisation généralisée de crocidolite dont ces deux pays sont producteurs, et dont la puissance étiologique est très élevée vis-à-vis du mésothéliome (McDonald, 1993 ; McDonald et McDonald, 1991a ; HEI-AR, 1991 ; McDonald *et al.*, 1983a ; Peto *et al.*, 1985 ; McDonald *et al.*, 1983b ; Newhouse et Thompson, 1965 ;

Bohlig *et al.*, 1970) (Remarque : les taux élevés des Pays-Bas sont d'interprétation difficile, car ils reposent uniquement sur les certificats de décès, dont on sait qu'ils surestiment systématiquement l'incidence de mésothéliome, dans des proportions variant d'un pays à l'autre ; voir plus loin : 2.5.1).

Enfin, il faut noter que la dynamique de l'accroissement de l'incidence du mésothéliome parmi les hommes des pays industrialisés est globalement en relation étroite, avec un décalage d'environ 30 à 40 ans, avec les quantités d'amiante importées et/ou utilisées dans ces pays, malgré certaines différences concernant les périodes et la nature des fibres concernées (Chapitre 2).

Des projections ont été faites par plusieurs auteurs pour différents pays, afin d'apprécier l'évolution future de la pandémie de mésothéliome. Dans l'ensemble, elles considèrent que l'impact des expositions passées à l'amiante continuera à provoquer l'augmentation de l'incidence et de la mortalité par mésothéliome parmi les hommes des pays industrialisés pendant plusieurs décennies (HEI-AR, 1991 ; Peto *et al.*, 1995 ; Gilg et Valleron, 1996 ; Goldberg *et al.*, 1996).

2.3. Evolution de l'incidence de mésothéliome chez les femmes dans plusieurs pays industrialisés (France exceptée)

2.3.1. Considérations méthodologiques

Comme cela a été souligné dans le Chapitre 7, il n'existe aucune donnée épidémiologique directe qui permette actuellement de juger d'un effet cancérigène des expositions à l'amiante de type « intra-mural » et dans l'environnement urbain, pour des raisons méthodologiques qui ont été détaillées dans ce chapitre.

Faute de données « directes », on peut utiliser les données disponibles concernant l'évolution de l'incidence des mésothéliomes dans les pays industrialisés (du moins ceux qui possèdent de telles données), qui sont ceux qui sont concernés le plus fortement et depuis le plus longtemps par de telles expositions, pour tenter de vérifier l'existence (et l'ampleur, le cas échéant), d'un risque qui y serait associé. S'il s'agit d'une démarche classique en épidémiologie, il n'en faut pas moins attirer l'attention sur les limites d'un tel exercice. En effet, outre la validité intrinsèque de telles données, l'analyse de l'évolution du taux d'incidence ou de mortalité (c'est-à-dire de données « agrégées » au niveau d'une population), ne permet qu'une analyse « écologique » et ne peut remplacer, comme cela a été souligné à plusieurs reprises, l'observation au niveau individuel, qui seule permet de tenir compte de divers facteurs de variabilité, notamment pour ce qui concerne les différentes sources d'exposition à l'amiante (professionnelles, para-professionnelles, etc.). Néanmoins, les analyses écologiques peuvent permettre d'établir, ou de réfuter, avec plus ou moins d'assurance, des hypothèses : on peut mettre à l'épreuve ces hypothèses en regardant s'il existe, au niveau de populations considérées dans leur ensemble, des observations qui les renforcent ou, au contraire, les infirment.

Dans le problème qui nous occupe ici, l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés est sans doute une démarche appropriée dans ce sens, malgré ses limites sur lesquelles nous reviendrons.

Cette démarche repose sur les données suivantes, qui sont toutes considérées comme fermement établies :

- en l'absence d'expositions spécifiques à l'amiante, il existe dans tous les pays une incidence de base du mésothéliome, estimée à environ 1 cas par million d'habitants (voir : 2.1) ;

- on ne trouve pas, pour une fraction plus ou moins importante des cas de mésothéliome (Gardner et Saracci, 1989), de notion d'exposition à une source identifiée d'amiante (professionnelle ou autre) ; ceci peut être interprété de deux façons : - il s'agit d'une exposition « occulte » à une source spécifique non reconnue (voir Chapitre 5) ; - il s'agit d'un mésothéliome occasionné par une exposition environnementale passive intra-murale et urbaine ;

- il n'existe pas de différence de « susceptibilité » au mésothéliome entre hommes et femmes, ni spontanément, ni en cas d'exposition à l'amiante, et dans des circonstances d'expositions purement environnementales, l'incidence est identique dans les deux sexes (le sex-ratio est de 1) ;

- le temps de latence du mésothéliome occasionné par une exposition à l'amiante ne dépend pas de l'âge où est survenue celle-ci, et se situe entre 30 et 40 ans en moyenne (seul 5 à 10 % des cas ont un temps de latence inférieur à 20 ans, et pratiquement aucun un temps de latence inférieur à 14 ans (McDonald et McDonald, 1991a).

Les deux derniers points sont établis notamment par les résultats des études concernant le risque de mésothéliome associé aux expositions environnementales « naturelles » (voir Chapitre 7) et on peut les résumer en disant que l'on considère que l'observation dans une population d'un sex-ratio proche de 1 et d'un âge moyen d'incidence faible (comprenant notamment des cas survenant avant l'âge de 40 ans), est la signature d'une exposition environnementale non occasionnée par des expositions professionnelles.

Par contre, on ignore si des expositions précoces sont susceptibles d'augmenter le risque de mésothéliome, et si des expositions de niveau « faible » sont susceptibles d'augmenter le temps de latence moyen ; ces deux points ont une importance considérable pour l'interprétation de l'évolution des taux d'incidence, comme on le verra.

Considérant certains de ces faits, et en se fondant sur la fréquence beaucoup plus faible des expositions d'origine professionnelles chez les femmes comparativement aux hommes dans les pays industrialisés, McDonald (1985) a proposé un modèle conceptuel formalisé, destiné à évaluer diverses hypothèses concernant le rôle des différentes sources potentielles d'exposition à l'amiante dans l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés (Figure 1).

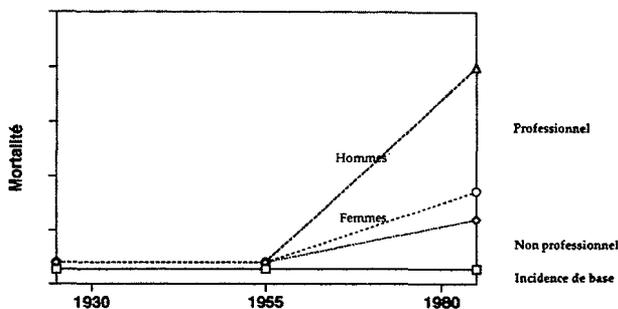


Figure 1 : Modèle de Mc Donald concernant l'évolution de la mortalité par mésothéliome selon le rôle de différentes sources d'exposition à l'amiante

Ce modèle a été proposé pour l'interprétation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome : cependant, pour des raisons analysées plus loin, on peut considérer que, malgré les écarts importants concernant la valeur absolue des taux entre mortalité évaluée par les certificats de décès et incidence véritable, les tendances temporelles de mortalité sont un bon reflet de la dynamique de l'épidémie de mésothéliome associée à l'amiante (voir plus loin, 2.5.1) ; c'est pourquoi le modèle de McDonald peut être utilisé pour interpréter l'évolution des taux d'incidence.

Ce modèle propose des prédictions fondées sur le constat d'une très forte augmentation de l'utilisation de l'amiante dans les pays industrialisés entre les années 20 et les années 50, et sur le rôle respectif sur la survenue de mésothéliome de diverses sources d'expositions, regroupées en quatre catégories : expositions à l'amiante d'origine professionnelle, d'origine para-professionnelle et domestique, d'origine environnementale, le quatrième groupe correspondant à l'incidence de base (mésothéliomes de cause inconnue, non attribuables à l'exposition à l'amiante).

Certaines prédictions basées sur le modèle de McDonald ont été vérifiées de façon bien établie :

- avant l'exploitation commerciale de l'amiante, l'incidence du mésothéliome est faible (voir Tableau 1 pour les hommes) et d'un niveau comparable dans les deux sexes (voir plus loin) : ceci est représenté partie gauche de la courbe ;
- en relation avec le développement de l'utilisation de l'amiante à partir des années 20, l'incidence du mésothéliome augmente chez l'homme du fait des expositions professionnelles avec un décalage de trente à quarante ans du fait de la latence, c'est-à-dire à partir des années 50 environ (voir Tableau 1).
- au fur et à mesure que l'effet des expositions professionnelles se réalise (à partir des années 50), les taux d'incidence chez l'homme augmentent progressivement par rapport à celui des femmes, beaucoup moins fréquemment exposées dans des circonstances professionnelles (voir plus loin les données correspondantes) ; c'est ce qui est représenté par l'évolution des courbes du modèle à partir de 1955.

Parmi les prédictions qu'il est possible de faire à partir du modèle de McDonald, trois sont d'un intérêt particulier ici :

- un effet éventuel des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines devrait se traduire par une augmentation des taux d'incidence chez les femmes, en relation avec l'utilisation intensive de l'amiante dans la construction des bâtiments à partir des années 60 et des expositions urbaines associées (auxquelles s'ajoutent les autres sources d'exposition urbaine), ces expositions concernant vraisemblablement les femmes autant que les hommes ;

- les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines se produisant, pour beaucoup d'entre elles, à un âge plus précoce que les expositions d'origine professionnelle (exposition urbaine, fréquentation de locaux scolaires, voire habitation dans des bâtiments contenant de l'amiante : voir Tableau 1, Chapitre 5), on devrait observer à partir des années 90, la survenue de mésothéliomes à un âge plus précoce.

- un effet des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines devrait se traduire par une augmentation graduelle de la fréquence des mésothéliomes pour lesquels aucune notion d'exposition à des sources spécifiques n'est retrouvée ; un tel phénomène serait la traduction de l'élévation de l'incidence des cas « non professionnels » de la Figure 1. On peut cependant, provisoirement, mettre de côté cette hypothèse qui est à l'heure actuelle invérifiable, faute de données adéquates. Ainsi, Gardner et Saracci (1989), qui ont compilé les études cas-témoins et les études de cas publiées jusqu'en 1987 qui fournissaient des informations sur la proportion de cas sans exposition à l'amiante connue après enquête individuelle, montrent que celle-ci varie de 3 à 94 % selon les études, sans aucune relation avec la période d'observation correspondante. Cette très forte variabilité s'explique essentiellement par la différence de qualité de la procédure de recherche de la notion d'exposition dans les études comparées, ainsi que par l'hétérogénéité de la distribution des expositions professionnelles et para-professionnelles au sein des populations où ces études ont pris place. Depuis la publication de Gardner et Saracci, aucune série de données suffisamment comparables pour juger de l'évolution de la fréquence des mésothéliomes sans exposition à l'amiante connue n'a été publiée, à notre connaissance. De plus, en raison du temps de latence du mésothéliome, il est certainement encore trop tôt pour déceler une éventuelle tendance à l'augmentation de cette fréquence (voir plus loin).

Soulignons d'emblée que les deux premières hypothèses (que nous allons tenter d'évaluer) sont discutables et présentent certaines difficultés : (i) on ne peut pas considérer que les femmes, ni dans les décennies écoulées, ni aujourd'hui ne sont exposées à l'amiante que du fait de circonstances environnementales passives intra-murales et urbaines : une fraction d'entre elles a travaillé (et travaille encore) dans des professions exposées, sans même évoquer les expositions féminines para-professionnelles ; malheureusement, on ne dispose pas de données fiables, à notre connaissance, sur la proportion de

femmes exposées dans des circonstances professionnelles et para-professionnelles dans les 30 à 40 dernières années (à titre d'illustration, une étude cas-témoins française en population, non encore publiée, indique une proportion de 4 % de témoins femmes, d'une moyenne d'âge de 64 ans, ayant été exposées professionnellement dans leur vie ; mais ce chiffre repose sur un très petit nombre de sujets (Iwatsubo *et al.*, 1996)), alors qu'une augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les femmes est attendue dans le cadre du modèle de Mc Donald du fait de ce type d'exposition. Une augmentation modeste de l'incidence chez les femmes sera donc difficile à interpréter, en l'absence d'une estimation raisonnablement valide de la composante de cette augmentation attribuable aux expositions professionnelles et para-professionnelles ; (ii) les données d'incidence ou de mortalité par mésothéliome les plus récentes datent du début des années 90, ce qui représente un recul vraisemblablement insuffisant pour que l'impact éventuel des expositions passives intra-murales et urbaines puisse déjà être observé sur l'incidence ou la mortalité par mésothéliome chez les femmes, d'autant plus qu'on ne peut exclure l'hypothèse d'un temps de latence plus long dans le cas d'expositions de faible intensité, comme cela a été rappelé plus haut ; de plus, il est raisonnable de penser (malgré toutes les incertitudes concernant l'effet des faibles niveaux d'exposition), que le risque de mésothéliome est moins élevé lorsque les expositions sont faibles, rendant encore plus difficile l'observation d'un effet éventuel des expositions passives intra-murales et urbaines.

Malgré ces difficultés, le groupe d'experts ayant rédigé le rapport HEI-AR déjà cité (1991), a analysé l'évolution de l'incidence chez les femmes dans différents pays, afin de valider ces hypothèses. Nous en présentons les éléments essentiels.

2.3.2. Evolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés

Le Tableau 2, tout comme le Tableau 1 concernant les hommes, est compilé à partir de données présentées dans le rapport HEI-AR.

Les données présentées ici appellent les mêmes remarques que celles du Tableau 1 concernant les différences de périodes, d'âge, de population, de référence, les fluctuations aléatoires d'un événement encore plus rare que parmi les hommes, etc. On peut d'autre part penser que l'incidence du mésothéliome est sous-estimée comparativement à celle des hommes, du fait d'un moins bon diagnostic, comme cela a été observé en France (Iwatsubo *et al.*, 1995) ; cependant ceci ne devrait pas influencer sensiblement l'étude des tendances temporelles.

A ces nuances près, on peut remarquer que globalement, le tableau d'ensemble est remarquablement cohérent pour ce qui concerne le ratio hommes/femmes, qui augmente partout pendant les périodes concernées, confirmant ainsi l'hypothèse du rôle majeur des expositions professionnelles dans le cadre du modèle de Mc Donald (voir plus haut). On note deux

exceptions à cette règle : en Australie pendant la période 1982-1986, où le ratio passe de 8.2 à 6.1, mais ceci n'est pas confirmé quand on considère deux années supplémentaires, le ratio remontant alors à 9.8 ; en Afrique du Sud, pendant la période 1976-1982, où le ratio diminue de moitié : cette observation est difficilement explicable, et tient peut-être à la brièveté de la période d'observation, qui prend mal en compte les fluctuations aléatoires de la survenue d'une tumeur rare, notamment chez les femmes.

Tableau 2 : Evolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes, et comparaison avec l'incidence chez les hommes, dans plusieurs pays ou régions industrialisés (HEI-AR, 1991).

Référence	Pays/Région	Périodes	Age	Incidence par million	Ratio H/F	Site	Incidence/Mortalité
McDonald 1985	USA	1970 1980	Tous	< 2.0 2.5	> 2 6	Tous	Incidence
Connelly <i>et al.</i> 1987	USA	1973 1982	Tous	< 2.0 < 2.0	> 2 > 5.5	Plèvre	Incidence
Spirtas <i>et al.</i> 1986	USA	1973-80	15 +	pas d'augmentation	-	Plèvre	Incidence
Jones <i>et al.</i> 1988	Grande-Bretagne	1968-71 1980-83	Tous	1.5 3.2	3.3 4.8	Tous	Incidence
Anderson & Olsen, 1985	Danemark	1943-47 1978-80	Tous	< 1.0 7.0	> 1.5 2.1	Tous	Incidence
Mowe 1982	Norvège	1970-74 1975-79	15 +	1.1 1.3	4.1 5.7	Tous	Incidence
Meijers <i>et al.</i> 1990	Pays-Bas	1970-78 1979-87	Tous	2.5 3.6	4.3 5.8	Plèvre	Mortalité
Musk <i>et al.</i> 1989	Australie	1947-59 1979-80	35 +	< 1.0 4.0	1 7	Tous	Incidence
Ferguson 1989	Australie	1982 1986	20 +	2.8 4.7	8.2 6.1	Tous	Incidence
NIOSH 1990	Australie	1982 1988	20 +	2.6 3.3	8.5 9.8	Tous	Incidence
Armstrong <i>et al.</i> 1984	Western Australia	1960-64 1980-82	35 +	0 7	~ 6 9.4	Tous	Incidence
Zwi <i>et al.</i> 1989	Af. Sud (« blancs »)	1976 1982	15 +	3.9 12.7	7 3.2	Tous	Incidence

Concernant les tendances évolutives de l'incidence du mésothéliome féminin, on constate une discordance entre l'Amérique du Nord, où aucune augmentation n'est observée depuis 1970 (une étude canadienne dont les données ne figurent pas dans le Tableau 2, ne montre pas non plus d'augmentation de l'incidence du mésothéliome chez les femmes pendant la période 1966-1983 au Canada (McDonald *et al.*, 1989), et les pays européens où l'incidence a partout augmenté (sauf en Norvège pendant la période 1970-1979). Une des explications possibles de cette discordance serait que la fréquence des expositions d'origine professionnelle est différente chez les

femmes américaines, qui travailleraient moins fréquemment que les européennes dans des emplois exposés à l'amiante ; cette hypothèse n'est pas étayée par les données globales concernant la démographie professionnelle, comme le montre le Tableau 3, qui fait apparaître que la proportion des femmes qui ont une activité professionnelle est plus élevée aux USA que dans les pays de la CEE : ainsi cette proportion est plus élevée qu'en Grande-Bretagne et qu'en France (où la mortalité par mésothéliome a également augmenté entre 1968 et 1992, voir plus loin). Nous n'avons pu, dans le délai imparti pour la préparation de ce rapport, rechercher s'il existe des données plus détaillées pour vérifier cette hypothèse.

Tableau 3 : Taux d'activité des femmes dans divers pays occidentaux (Bouvier-Colle, 1996).

Pays	Part des femmes dans la population active (p. 100)	Taux d'activité ¹	
		Femmes (p. 100)	Hommes (p. 100)
Suède	48.0	80.1	84.4
Etats-Unis	44.5	66.9	85.5
France	42.5	55.7	75.4
Royaume-Uni	42.1	63.5	87.2
Japon	40.1	58.4	87.1
CEE	39.4	52.1	80.3
RAF	39.1	54.4	82.6
Italie	36.2	43.9	78.8
Espagne	33.8	39.4	77.3

1. Rapport de la population active à la population de 15 à 64 ans

Une autre explication possible pourrait être que les niveaux d'exposition dans les bâtiments contenant de l'amiante sont plus élevés en Europe, et/ou que ceux-ci contiendraient proportionnellement plus de fibres de type amphibole ; là non plus, nous n'avons pas eu le temps de rechercher s'il existe des données confortant cette hypothèse.

Dans l'ensemble, on peut dire que le modèle de Mc Donald est globalement confirmé pour ce qui concerne les femmes, chez lesquelles l'incidence du mésothéliome a augmenté durant les dernières décennies, mais de façon nettement moindre que chez les hommes. Le Danemark et l'Australie, qui disposent des données sur les périodes les plus anciennes apportent des informations complémentaires : au Danemark, l'incidence chez les femmes a augmenté de façon nette à partir de la période 1963-67, alors que l'augmentation s'accélère fortement chez les hommes dès la période 1958-1962 (Anderson et Olsen, 1985) ; en Australie l'accélération se produit dans la période 1974-1978 chez les femmes, et dès la période 1969-1973 chez les hommes (Musk et al., 1989).

Un point d'intérêt particulier est d'essayer d'évaluer la part de l'augmentation des mésothéliomes féminins, quand elle est observée, qui serait attribuable à des expositions professionnelles et para-professionnelles, et celle qui pourrait être mise au compte des expositions passives intra-murales et urbaines. Ceci n'est pas évidemment possible de façon directe, mais on peut s'appuyer sur des arguments indirects provenant de la synthèse des données du Tableau 2.

Dans le Tableau 4, on a résumé les informations des Tableaux 1 et 2, en rappelant les périodes d'observation, et en calculant pour les hommes et les femmes, le facteur multiplicatif entre les bornes de ces périodes (taux d'incidence en fin de période divisé par le taux en début de période) ainsi que le pourcentage moyen d'accroissement annuel (facteur multiplicatif de la période à la puissance $1/n$, où n est le nombre d'années de la période ; on soustrait 1 du résultat). Les données danoises et australiennes ont été découpées en plusieurs périodes pour faciliter les comparaisons d'un pays à l'autre pour des périodes voisines.

Tableau 4 : Evolution comparée de l'incidence du mésothéliome chez les hommes et les femmes dans plusieurs pays ou régions industrialisés

Référence	Pays/Région	Périodes	Facteur multiplicatif pour la période		Pourcentage moyen accroissement annuel	
			Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
McDonald 1985	USA	1970-80	3	1	11.6	0
Connelly <i>et al.</i> 1987	USA	1973-82	2.1	1	8.5	0
Jones <i>et al.</i> 1988	Grande-Bretagne	1968-83	3.1	2.1	7.8	5
Anderson & Olsen 1985	Danemark	1943-80	9.8	7	6.3	5.3
		1943-67	6.6	3.2	8.1	4.9
		1968-80	1.13	1.4	1	2.8
Mowe 1982	Norvège	1970-79	1.65	1	5.7	0
Meijers <i>et al.</i> 1990	Pays-Bas	1970-87	1.9	1.4	3.8	2
Musk <i>et al.</i> 1989	Australie	1947-80	28	4	10	4.3
		1947-63	1	1	0	0
		1969-80	5.6	4	17	13.4
Armstrong <i>et al.</i> 1984	Western Australia	1960-82	11	7	11.5	9.2
Zwi <i>et al.</i> 1989	Af. Sud (« blancs »)	1976-82	1.47	3.2	6.6	21.4

Hormis l'absence d'augmentation de l'incidence des mésothéliomes féminins aux USA et Norvège, déjà notée, les données résumées dans le Tableau 4, montrent dans l'ensemble un remarquable parallélisme de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes et chez les hommes dans chaque pays. A l'exception des « blancs » d'Afrique du Sud (mais nous avons déjà souligné la fragilité de ces données du fait de la brièveté de la période d'observation), les pourcentages annuels d'accroissement sont moins élevés chez les femmes. Mais globalement, les différences entre hommes et femmes

sont moins importantes dans le même pays, qu'elles ne le sont entre pays (pour les hommes comme pour les femmes). Une telle similitude de l'évolution pour les deux sexes dans chaque pays est indiscutablement le reflet de sources d'exposition similaires chez les hommes et chez les femmes. On peut donc considérer que, comme chez les hommes, la très forte majorité des cas de mésothéliome des femmes est attribuable à des expositions professionnelles, ainsi qu'aux expositions para-professionnelles qui leur sont très étroitement associées.

On dispose d'ailleurs d'autres indications en ce sens. Ainsi Gardner *et al.* (1985) notent une augmentation nette de l'incidence du mésothéliome péritonéal chez les femmes en Grande-Bretagne entre la période 1968-1971 et la période 1980-1982 : or on considère que cette localisation est associée à de fortes expositions de type professionnel (HEI-AR, 1991). L'accroissement moins rapide de l'incidence du mésothéliome parmi les femmes est très vraisemblablement expliqué par la plus faible proportion d'entre elles qui occupent des emplois exposant à l'amiante, comparativement aux hommes.

Une autre observation intéressante est que la dynamique de l'épidémie de mésothéliome varie d'un pays à l'autre, dans l'ampleur comme dans les périodes considérées. Ainsi, on retrouve, pour la période 1969-1980, un accroissement annuel moyen particulièrement rapide en Australie, vraisemblablement dû à l'utilisation massive de la crocidolite après la deuxième guerre mondiale dans ce pays (une indication de même type est donnée pour l'évolution très forte du mésothéliome féminin en Afrique du Sud, autre « pays de crocidolite », pour la période 1976-1982, malgré les réserves déjà citées concernant ces données). Enfin, il est d'un intérêt particulier de remarquer qu'au Danemark, après une forte augmentation pendant la période 1943-1967, on observe un très net ralentissement de cette augmentation pour la période 1968-1980, qui ne peut s'expliquer que par une diminution de la fréquence et de l'intensité des expositions professionnelles du fait de mesures de protection des travailleurs dans ce pays.

Il est clair que la dynamique de l'épidémie de mésothéliomes masculins et féminins, est dans chaque pays, liée de façon étroite aux périodes de début de l'utilisation massive de l'amiante, comme l'ont noté de nombreux auteurs (McDonald, 1993 ; McDonald et McDonald, 1991b). L'exemple du Danemark montre également qu'il est possible de prendre des mesures permettant d'en diminuer fortement les conséquences pour la santé. Ceci a également été observé pour la période récente, dans d'autres pays : Australie, Afrique du Sud, notamment (HEI-AR, 1991).

Au total, l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés ne permet en aucune façon de distinguer une éventuelle composante environnementale passive intra-murale et urbaine. Il apparaît, comme pour les hommes, que la composante professionnelle et para-professionnelle représente un tel poids qu'un éventuel surcroît de cas imputables aux expositions passives intra-murales et urbaines est totalement

indiscernable dans l'évolution de l'incidence du mésothéliome. Ceci ne signifie aucunement qu'un tel surcroît n'existe pas : il faut ainsi vigoureusement combattre l'idée que le ralentissement récent de l'augmentation de l'incidence du mésothéliome féminin dans certains pays serait une indication de l'absence de risque associé aux expositions intra-murales et urbaines : il est totalement impossible, en effet, comme nous l'avons dit, de distinguer une composante de ce type, ni dans l'interprétation de l'augmentation de l'incidence du mésothéliome féminin, ni dans l'interprétation de sa diminution.

2.4. Evolution récente de l'incidence du mésothéliome chez les sujets jeunes des pays industrialisés

2.4.1. Considérations méthodologiques

Comme on l'a vu, l'étude de l'évolution de l'incidence globale du mésothéliome féminin ne permet pas de juger d'une éventuelle composante liée aux expositions à l'amiante passives intra-murales et urbaines, le fait du poids écrasant des expositions professionnelles et para-professionnelles dans l'explication de la dynamique de l'épidémie de mésothéliome.

Une autre méthode peut être utilisée, en tenant compte du fait que le temps de latence du mésothéliome se situe entre 30 et 40 ans, exceptionnellement moins (McDonald et McDonald, 1991a). On peut faire l'hypothèse que les expositions passives intra-murales et urbaines à l'amiante pouvant commencer très tôt dans la vie (dès la naissance dans diverses situations : voir Chapitre 5), et que ce type d'exposition a commencé de façon importante dans les pays industrialisés dans les années 60, on pourrait commencer à observer une augmentation des cas de mésothéliome survenant à un âge précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ou 45 ans, chez les hommes comme chez les femmes. Cette hypothèse est d'autant plus intéressante qu'il semble fermement établi que le mésothéliome est tout à fait exceptionnel dans l'enfance (moins de 1 cas pour 10 millions avant l'âge de 20 ans) et que les cas survenant avant cet âge ne sauraient être attribués à une exposition à l'amiante (McDonald, 1993) : une augmentation décelable de l'incidence du mésothéliome sans exposition connue à l'amiante avant l'âge de 45 ans, dans les pays industrialisés, serait donc un argument convaincant en faveur du rôle des expositions passives intra-murales et urbaines.

On peut en effet penser, en considérant la généralisation de l'utilisation de l'amiante dans la construction des bâtiments et pour divers usages pouvant entraîner le relargage de fibres d'amiante dans l'atmosphère urbaine, qu'une proportion importante de la population des pays industrialisés est soumise à des expositions de type passive intra-murale et urbaine depuis au moins le début des années 60 ; dans ces conditions, on peut espérer que le grand nombre de personnes exposées dans de telles circonstances pourrait compenser la faiblesse de l'excès de risque attendu du fait du bas niveau d'exposition, permettant ainsi de détecter une augmentation de l'incidence de mésothéliome précoce.

On dispose d'indications semblant montrer que des expositions à l'amianté ont pu exister de façon fréquente dans la population générale des pays industrialisés depuis au moins le début des années 60. Dans plusieurs séries d'autopsies « tout venant » réalisées dans les années 60 dans différents pays, on a observé des corps asbestosiques chez 20 à 50 % des sujets. Benarde (1991) dans une revue de littérature récente, rapporte que dès 1963, on a retrouvé des corps asbestosiques dans 26.4 % des poumons d'une série de 500 autopsies réalisées chez des personnes décédées à Cape Town (Afrique du Sud) d'une cause non associée à l'exposition à l'amianté (30 % chez les hommes, 20 % chez les femmes). Il cite d'autres résultats comparables obtenus en 1961 à Miami, et dans les années 60 à Montréal, Milan, Londres, Newcastle, Glasgow, Belfast, Dresde, Pittsburgh et Jérusalem. Um, en comparant des séries autopsiques réalisées à Londres entre 1936 et 1966 observe une proportion des échantillons de tissu pulmonaire contenant des corps asbestosiques augmentant progressivement chaque décennie, cette proportion étant de 0.3 % en 1936 et de 20 % en 1966 (Um, 1971).

Il faut cependant interpréter prudemment ces données. En effet, Langer *et al.* (1971, 1979), Selikoff et Hammond (1970), qui, dans la plus importante étude de ce type, ont trouvé des corps asbestosiques dans les poumons d'environ 45 % des sujets d'une série de 3000 autopsies concernant des sujets décédés à New York entre 1966 et 1968, observent que la fréquence et le nombre de corps asbestosiques sont étroitement associés à l'âge des sujets, augmentant régulièrement avec celui-ci (ainsi, un seul sujet parmi les 78 décès avant l'âge de 10 ans présente des corps asbestosiques), et à l'existence d'expositions professionnelles : ils n'observent aucune différence entre les sujets sans exposition professionnelle et les femmes sans profession ; la prévalence des corps asbestosiques est plus élevée chez les hommes (51.5 %) que chez les femmes (39 %).

Outre le fait que la présence de corps asbestosiques dans les séries autopsiques des années 60 semble donc surtout refléter des expositions d'origine essentiellement professionnelles, il faut également considérer que les corps asbestosiques sont un marqueur très grossier de l'exposition (chapitre 4).

Finalement, il faut insister sur les limites de l'étude de l'évolution de l'incidence de mésothéliome précoce sans exposition connue à l'amianté. Tout d'abord rappelons qu'on ne dispose pas de données fiables permettant d'évaluer l'évolution de la fréquence des mésothéliomes pour lesquels aucune notion d'exposition à l'amianté n'a pu être retrouvée, ainsi que le manque de validité de cette notion pour ce qui concerne une véritable exposition à une source identifiée (voir Chapitre 4). Rappelons également qu'on ignore totalement si l'exposition à des niveaux faibles (impliquant éventuellement des expositions sporadiques à des niveaux plus élevés) est susceptible d'augmenter le temps de latence ; si cela était le cas, la logique même de l'hypothèse à tester serait remise en cause, car les éventuels cas de mésothéliomes occasionnés par les expositions environnementales passives intra-murales et urbaines

ne pourraient alors être distingués, par leur âge de survenue, de ceux attribuables aux autres types d'exposition. Enfin, même si le temps de latence n'est pas affecté par le niveau de l'exposition, il est peut être encore trop tôt pour observer une augmentation de l'incidence du mésothéliome précoce, qui serait plutôt attendue à partir de la dernière décennie de ce siècle ou la prochaine du siècle suivant.

Enfin, rappelons les limites inhérentes à toute étude purement « écologique » : sans vérification individuelle de la notion d'exposition à une source identifiée d'amiante, on ne peut exclure qu'un mésothéliome précoce soit occasionné par une exposition spécifique survenue dans l'enfance.

2.4.2. Données concernant l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces dans les pays industrialisés

Le Tableau 5 présente les taux d'incidence par million d'habitant des mésothéliomes survenant avant l'âge de 45 ans. Il est extrait du rapport HEI-AR (1991), complété par des données australiennes plus récentes (Leigh *et al.*, 1996), et les données françaises de mortalité de la période 1968-1992 (Goldberg *et al.*, 1996).

Tableau 5 : Evolution de l'incidence des mésothéliomes survenant entre 0 et 45 ans dans plusieurs pays industrialisés (taux par million d'habitants).

Référence	Pays/ Région	Périodes	Hommes	Femmes	Site	Incidence/ mortalité
Enterline & Anderson 1982	USA	1968-70	> 1	< 1	Plèvre	Mortalité
		1979-81	0.3	< 1		
Jones <i>et al.</i> 1988	Grande-Bretagne	1968-71	< 2	< 2	Tous	Incidence
		1980-83	< 2	< 2		
Anderson & Olsen 1985	Danemark	1948-51	< 1	< 1	Tous	Incidence
		1978-80	2	2		
Mowe 1982	Norvège	1970-74	0.6	0.2	Tous	Incidence
		1975-79	0.3	0.2		
Meijers <i>et al.</i> 1990	Pays-Bas	1970	< 2	< 1	Plèvre	Mortalité
		1987	< 2	< 1		
NIOSH 1990 Leigh <i>et al.</i> 1996	Australie	1986	< 2 18	< 2 4.5	Tous	Incidence
		1994				
Zwi <i>et al.</i> 1989	Af. Sud (« blancs »)	1976	11	4	Tous	Incidence
		1984	15	10		
Goldberg <i>et al.</i> 1996	France	1968	0.25	0.35	Plèvre	Mortalité
		1992	1.5	0.3		

Il apparaît de façon claire que pour tous les pays (hormis l'Australie et l'Afrique du Sud sur lesquels nous reviendrons), on note chez les hommes comme chez les femmes, une remarquable stabilité de l'incidence du mésothéliome précoce sur la période étudiée. Les taux d'incidence sont très bas,

voisins du taux « de base » d'un cas par million (voir 2.1.). Les variations observées doivent être interprétées avec beaucoup de précaution, en raison des fluctuations aléatoires liées au très faible nombre de cas dans la plupart des pays (en général moins d'une dizaine par an). Concernant les « blancs » d'Afrique du Sud, où les taux semblent augmenter, notamment chez les femmes entre 1976 et 1984, la même remarque s'impose.

Par ailleurs, dans les cas où on dispose des séries annuelles complètes, les courbes ne montrent habituellement aucune tendance, ni à l'augmentation, ni à la diminution. Ainsi, la Figure 2 présente les courbes de l'évolution du taux de mortalité par « tumeur primitive de la plèvre » (Code CIM 163), en France, entre 1968 et 1992 chez les moins de 45 ans. Outre le fait que ces données surestiment l'incidence véritable du mésothéliome (voir 2.5.1.), il n'apparaît aucune tendance décelable chez les femmes ; chez les hommes, la courbe semble légèrement ascendante, mais elle repose sur des effectifs annuels très faibles (étendue : 4-32).

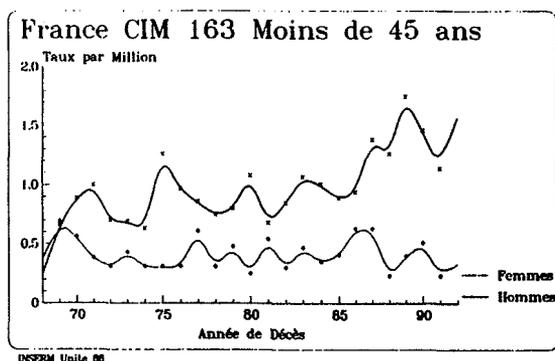


Figure 2 : Evolution des taux de mortalité annuels codés « tumeur primitive de la plèvre (code CIM 163) chez les moins de 45 ans en France - 1968-1992 (Goldberg et al. 1996).

Le cas le plus intéressant est celui de l'Australie (pays où l'incidence du mésothéliome est particulièrement élevée du fait de l'usage préférentiel de la crocidolite), car nous avons pu disposer de données d'incidence jusqu'en 1994 (Leigh et al., 1996). Sur la période étudiée (1986-1994), on observe une augmentation spectaculaire du taux d'incidence du mésothéliome précoce, notamment chez les hommes où il est multiplié par 9 en moins de 10 ans. Il faut cependant là aussi être prudent dans l'interprétation de ces données, pour plusieurs raisons : (i) le nombre de cas est faible : 12 cas parmi les hommes et 3 cas parmi les femmes en 1994 ; cependant, les données de 1993 sont très voisines, ce qui suggère une certaine stabilité ; (ii) dans le contexte d'exposition à l'amiante d'origine environnementale, on s'attendrait à une augmentation du même ordre de grandeur chez les hommes et les femmes : or le rapport

hommes/femmes est d'environ 4, suggérant des sources d'exposition différentes selon le sexe ; (iii) pendant la même période, l'incidence du mésothéliome a augmenté, non seulement parmi les plus jeunes, mais pour tous les âges confondus (le taux d'incidence par million est passé d'environ 15 en 1986 à environ 30 en 1994 : de 22 à 45 chez les hommes et de 4 à 5 chez les femmes) : dans ces conditions, on peut s'interroger sur l'origine des expositions à l'amiante occasionnant les cas précoces, en l'absence du résultat des enquêtes individuelles, dont nous n'avons pu disposer. Malgré ces réserves, on ne peut exclure que les données australiennes reflètent, au moins partiellement, l'apparition de mésothéliomes précoces occasionnés par des expositions environnementales passives intra-murales et urbaines.

Au total, en dehors de la situation australienne qui semble isolée et dont les données ne sont pas totalement cohérentes avec l'hypothèse environnementale (et qu'il faut donc interpréter avec prudence), l'étude de l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces ne permet pas de montrer l'indication d'un risque associé aux expositions environnementales passives intra-murales et urbaines. Répétons cependant, que pour les raisons méthodologiques citées plus haut, notamment le manque d'un recul suffisant par rapport à l'époque de la généralisation de ces expositions dans les pays industrialisés et de la faiblesse du risque attendu, l'absence d'une augmentation de l'incidence du mésothéliome précoce dans les pays industrialisés pour les périodes considérées ne peut, en aucune façon, être interprétée comme l'absence d'un risque réel associé aux expositions environnementales passives intra-murales et urbaines.

Malgré toutes les difficultés d'interprétation d'une telle approche, il semble que l'analyse de l'évolution de l'incidence des mésothéliomes précoces sans exposition connue à l'amiante soit la méthode la moins mauvaise pour juger de l'existence d'un tel risque. Ceci est également vrai pour l'ensemble des mésothéliomes, mais une analyse plus spécifique des mésothéliomes précoces apporterait des informations plus aisées à interpréter, la durée du temps de latence de cette pathologie permettant dans ce cas d'exclure le rôle des expositions professionnelles d'une façon plus assurée. Il serait donc important d'organiser une surveillance prospective, reposant sur le recueil de données d'incidence de qualité, associé à une recherche systématique et standardisée des expositions à l'amiante, ce qui permettrait d'évaluer l'évolution de la fréquence des mésothéliomes sans exposition connue (ce qui n'a pu être fait ici, faute de données adéquates).

2.5. La situation en France

Jusqu'à une date extrêmement récente, aucune analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome n'a été publiée, si on excepte les nombreuses citations de l'évolution des décès codés « tumeurs malignes de la plèvre » (code CIM 163). On dispose aujourd'hui, outre les données de mortalité par cause, de deux études très récentes dont l'une a été publiée (Ménégoz *et al.*,

1996), et l'autre n'a encore pas fait l'objet de publication (Iwatsubo *et al.*, 1997), mais a pu être utilisée pour ce rapport. Ces deux études permettent une estimation de l'incidence des mésothéliomes en France et de son évolution pour une période récente.

2.5.1. Considérations méthodologiques

Il n'existe pas en France, contrairement à d'autres pays, de système de surveillance systématique de l'incidence des mésothéliomes. On peut à défaut, utiliser les statistiques de causes de décès, qui présentent un double intérêt : le mésothéliome de la plèvre est de pronostic très sombre, et on peut considérer que la mortalité pour cette cause est un bon reflet de son incidence ; ces statistiques sont exhaustives et couvrent toute la population vivant en France. Cependant, la codification des décès utilisée dans les versions françaises de la CIM (versions 8 et 9, qui couvrent la période analysée ici) ne permet pas de préciser la notion de « mésothéliome », mais englobe sous le code 158 les tumeurs malignes du péritoine, et sous le code 163, toutes les « tumeurs de la plèvre ». Par ailleurs, on sait que le diagnostic formel de mésothéliome est difficile. Les difficultés pour estimer l'incidence du mésothéliome en France découlent de ces considérations, et sont pour l'essentiel les suivantes (nous ne considérons ici que le problème du mésothéliome de la plèvre, qui est le mieux documenté) :

- *surestimation du nombre de mésothéliomes de la plèvre par les certificats de décès.* Selon les habitudes nationales, le pourcentage de décès codés comme des tumeurs primitives de la plèvre et qui ne sont pas des mésothéliomes varie de 10 à 54 % (Jones *et al.*, 1988 ; Meijiers *et al.*, 1990 ; Gardner *et al.*, 1982 ; Selikoff *et al.*, 1977). En France, Iwatsubo *et al.* (1995), à partir de 133 décès codés 163 survenus pendant 12 mois (1992-93), en Ile de France, PACA et Corse, pour lesquels des informations complémentaires ont été recueillies auprès des médecins ayant rempli les certificats de décès, estiment à 45.5 % le pourcentage de décès codés 163 qui sont des mésothéliomes certains ou probables (56 % chez les hommes et 25 % chez les femmes). Le réseau FRANCIM des Registres du Cancer (Ménégoz *et al.*, 1996), a confronté aux données de mortalité le nombre de cas de tumeurs primitives de la plèvre enregistrés de 1978 à 1993 dans sept Registres départementaux : Bas-Rhin (1979-91), Doubs (1979-93), Calvados (1978-90), Hérault (1986-92) Isère (1979-92), Somme (1982-92), Tarn (1982-92). Ces sept Registres couvrent une population de 9.5 millions d'habitants, soit 9.5 % de la population française. Pour la période couverte, 357 décès ont été codés 163 dans les départements concernés, alors que les Registres n'en comptent que 281, soit 79 %.

- *sous-estimation du nombre de mésothéliomes de la plèvre par les certificats de décès.* Il est clair qu'une fraction des mésothéliomes échappe au diagnostic médical, et n'est donc pas codé en 163. Pour la France, cette fraction a été estimée dans l'étude de Iwatsubo *et al.* déjà citée (1995). Les cas de mésothéliome de la plèvre recensés dans l'étude de type cas-témoins menée dans les trois régions citées pendant la période 1987-91, ont été certifiés par le Collège

National des Anatomopathologistes à partir de critères stricts. Pour ces cas (n = 178), la cause portée sur le certificat de décès a été retrouvée grâce à la collaboration du SC8 de l'INSERM. Au total, 75 % des cas de mésothéliomes certifiés ont été codés 163 parmi les hommes, et 70 % des cas féminins. A ce déficit dû à une mauvaise codification des cas reconnus (soit du fait du médecin ayant rempli le certificat de décès, soit du fait du codage), il faut ajouter tous les cas pour lesquels le diagnostic n'a été évoqué à aucun moment de l'histoire de la maladie. Ce nombre est inconnu, mais on peut penser qu'il ne doit pas être négligeable, en raison de la difficulté du diagnostic, particulièrement chez les personnes les plus âgées ; or, du fait du très long temps de latence de la maladie, la majorité des cas se produisent chez des personnes âgées. Le Tableau 6, extrait des statistiques des causes de décès pour la France en 1990 (INSERM, 1993), montre que la plupart des cas se produisent après 75 ans, surtout chez les hommes. Or, on observe une diminution du taux de mortalité par tumeur maligne de la plèvre dans la classe d'âge 85 ans et plus par rapport à la classe 80-84 ans, ce qui est certainement une indication de ce phénomène de sous-reconnaissance des mésothéliomes chez les plus âgés.

Tableau 6 : Décès codés « Tumeurs malignes de la plèvre » (code CIM 163). France entière - 1990 (Taux pour 100 000 par classes d'âge) (extrait de INSERM, 1993).

Sexe	20-24 ans	25-29 ans	30-34 ans	35-39 ans	40-44 ans	45-49 ans	50-54 ans	55-59 ans	60-64 ans	65-69 ans	70-74 ans	75-79 ans	80-84 ans	85 ans et plus
M	0.1	0.1	0.1	0.3	0.6	1.7	1.4	3.9	6.5	7.0	9.3	15.8	18.7	18.4
F	0.0	-	0.0	0.1	0.2	0.5	0.9	1.1	1.7	2.2	3.7	3.2	7.4	5.3
T	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4	1.1	1.2	2.5	4.0	4.4	6.1	8.1	11.3	8.8

La Figure 3 résume les causes de sur- et sous-estimation qui peuvent se produire quand on utilise les causes de décès codées 163 pour évaluer l'incidence du mésothéliome.

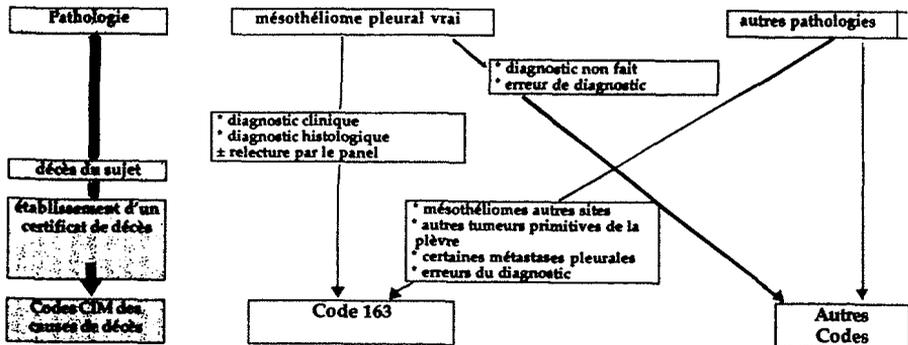


Figure 3 : Sources de sur et sous-estimation de l'incidence du mésothéliome pleural à partir des causes de décès (extrait de Iwatsubo et al. 1995).

2.5.2. Evolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre (1968-1992).

Les données disponibles, codées par le SC8 de l'INSERM couvrent la période 1968-1992. Malgré les incertitudes concernant l'exactitude de ces données, que nous venons d'examiner, l'analyse de l'évolution des décès codés 163 pendant ces 25 années est utile pour connaître la dynamique de l'épidémie de mésothéliome en France. En effet (comme on le verra plus loin), il est vraisemblable que la nature et l'ampleur des différentes sources d'erreur dans la codification des causes de décès concernant le mésothéliome n'a que peu varié pendant cette période.

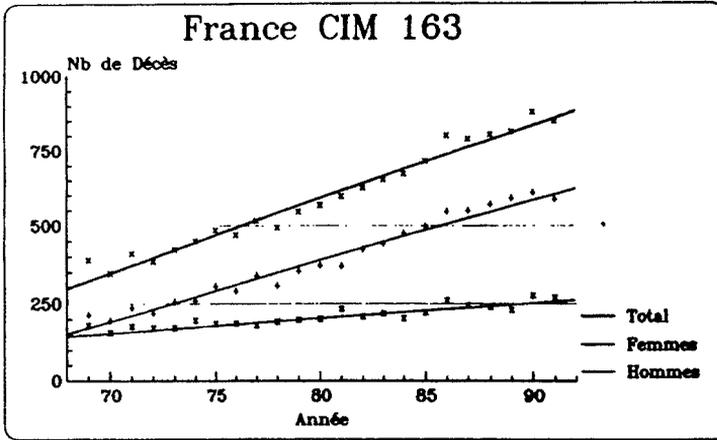
En 1968, l'INSERM avait enregistré 320 décès codés 163 (199 chez les hommes, et 121 chez les femmes) ; en 1992, ce chiffre est de 902 (630 chez les hommes, 272 chez les femmes). Exprimé en cas par million et par an, l'évolution est de 8.2/million/an à 22.5/million/an chez les hommes, de 4.7/million/an à 9.2/million/an chez les femmes, et de 6.4/million/an à 15.7/million/an pour l'ensemble. Le pourcentage annuel moyen d'accroissement est globalement de 3.8 % (4.3 % chez les hommes, 2.8 % chez les femmes), du même ordre de grandeur, pour les hommes, que ce qui a été observé dans les autres pays industrialisés (voir plus haut). La Figure 4 représente cette évolution, en nombre et en taux.

Un aspect des courbes présentées est à souligner : l'augmentation de la mortalité codée 163 est remarquablement constante et stable, comme montre l'excellent ajustement des droites sur les points observés. On ne note pas, pendant la période considérée, d'augmentation de la pente des courbes, qui pourrait laisser penser, soit à une accélération du phénomène épidémique, soit qu'une meilleure attention portée au mésothéliome, ou une amélioration des techniques diagnostiques, explique une partie de l'augmentation observée à partir des statistiques de décès. On doit également noter que la pente de la courbe des hommes est nettement plus forte que pour les femmes (rapport des taux 1968/1992 : hommes : 2.75 ; femmes : 1.95). Le sex-ratio, qui était de 1.64 en 1968 est passé à 2.31 en 1992, indiquant une prédominance des expositions professionnelles chez les hommes (voir 2.3.1).

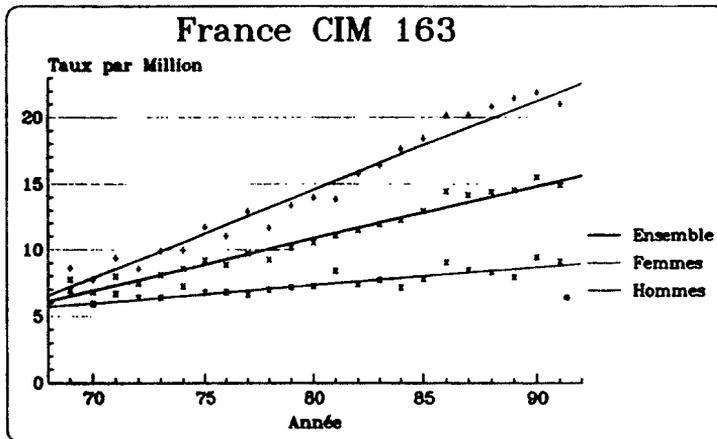
2.5.3. Estimation de l'incidence du mésothéliome de la plèvre et de son évolution récente (1979-1990)

Les auteurs de deux études citées plus haut (voir 2.4.1.), ont évalué l'incidence du mésothéliome pleural en France grâce aux estimations des pourcentages d'erreur, par excès et par défaut, ces estimations étant appliquées aux données de mortalité France entière qui viennent d'être présentées.

Iwatsubo *et al.* (1995) estiment ainsi à 531 (437 hommes et 94 femmes) le nombre de cas de mésothéliome en France en 1992, pour 902 décès codés 163. Pour la même année, Ménégot *et al.* (1996) (réseau « FRANCIM ») estiment l'incidence à 600 cas (480 hommes et 120 femmes). La proximité de ces



INSERM Unite 86



INSERM Unite 86

Figure 4 : Evolution de la mortalité codée CIM 163 entre 1968 et 1992 (Source : INSERM 1993).

estimations est remarquable, bien qu'elles reposent sur des méthodes différentes et l'utilisation de données d'incidence ne se recouvrant pas : données des registres de sept départements dans un cas, données extraites d'une étude cas-témoins dans trois régions qui ne se recoupent pas avec les départements des registres, dans l'autre cas. Le fait que l'estimation du réseau FRANCIM soit supérieure de 11.5 % s'explique vraisemblablement par une certification plus stricte des cas par le Collège National des Anatomopathologistes utilisée par Iwatsubo *et al.* (il est vraisemblable qu'une fraction des cas de mésothéliome enregistrés par les registres serait rejetée en utilisant les critères du

Collège National). Rappelons que les deux estimations proposées sont sous-évaluées, du fait de la méconnaissance d'une proportion inconnue de cas non diagnostiqués par les circuits médicaux (voir plus haut : 2.5.1).

Notons par ailleurs que les données de FRANCIM montrent que 89 % des mésothéliomes ont une localisation pleurale, 6 % concernent le péritoine, les autres sites étant beaucoup plus rares. Cette répartition est sensiblement différente selon le sexe : chez l'homme, 8 % de mésothéliomes ont une localisation autre que la plèvre, ce pourcentage étant de 26 % chez la femme.

L'ancienneté des registres utilisés par l'étude FRANCIM a permis d'étudier l'évolution de l'incidence du mésothéliome de la plèvre chez l'homme pendant la période 1979-1990 (les cas féminins sont trop peu nombreux pour permettre une modélisation fiable).

Pour l'ensemble des registres, l'augmentation observée est de 25 % tous les 3 ans. Le risque relatif ajusté sur l'âge et le département est, par comparaison à la période 1979-81 de référence, de 1.7 en 1982-84, et de 2.2 en 1988-90. Il est intéressant de souligner que l'accroissement observé est indépendant du département, ce qui semble montrer qu'il n'y aurait pas d'effet de sur ou de sous-diagnostic lié à des pratiques médicales diversifiées. La Figure 5 présente cette évolution, avec un taux d'environ 7/million/an pour la période 1979-81, atteignant environ 16/million/an en 1991-93 (ce dernier chiffre reposant sur des données provisoires).

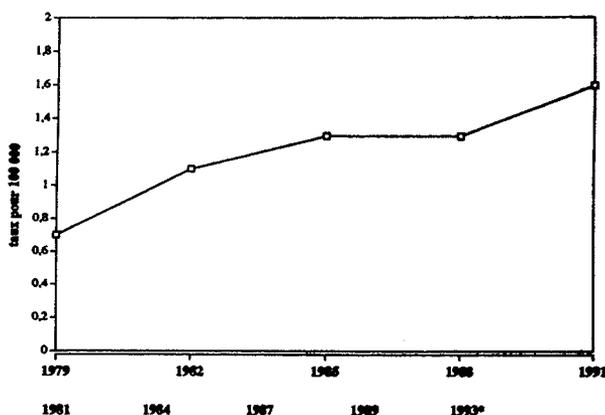


Figure 5 : Evolution de l'incidence du mésothéliome pleural chez les hommes. France 1979-1983 (estimation extraite de Ménégoz et al. 1996).

L'incidence du mésothéliome chez l'homme est actuellement en France, d'après les estimations présentées, relativement faible par comparaison avec la plupart des pays industrialisés (voir Tableau 1 plus haut). Pour des périodes comparables, le taux par million estimé pour la France est de 7 en 1979-81,

alors qu'il est de 11 aux USA en 1982 (Connelly *et al.*, 1987), de 15.3 en Grande-Bretagne pour la période 1980-83 (Jones *et al.*, 1988), de 14.7 au Danemark pour la période 1978-80 (Anderson et Olsen, 1985), sans même évoquer les taux extrêmement élevés de l'Australie et de l'Afrique du Sud, « pays de crocidolite ».

Ceci est très vraisemblablement associé au fait que la France a utilisé plus tardivement et moins d'amiante que d'autres pays, et sans doute proportionnellement moins de fibres de type amphibole. La différence de taux d'incidence entre la France et la Grande-Bretagne, qui semble être de l'ordre du simple au double au début des années 90, peut certainement être interprétée par l'ensemble de ces facteurs. Du fait de ces différences, il n'est pas possible de transposer simplement les résultats des projections faites récemment pour la Grande-Bretagne (Peto *et al.*, 1995) à la France. Les projections britanniques prévoient une augmentation de la mortalité par mésothéliome, culminant entre 2700 et 3300 décès par an, selon les hypothèses retenues, en 2020, ce nombre décroissant ensuite (sous réserve de l'effet de nouvelles expositions dans les périodes à venir). Cependant, le modèle retenu par Peto montre un pic de risque pour la génération née dans le milieu des années 40, et un début de diminution de ce risque pour les générations suivantes. Ce n'est pas le cas pour les données françaises, qui montrent (vraisemblablement du fait du décalage dans le temps de la généralisation de l'utilisation industrielle de l'amiante en France par rapport à la Grande-Bretagne), que le risque par génération est toujours dans une phase ascendante. Cette différence dans la dynamique de l'épidémie entre les deux pays ne permet pas d'appliquer directement les projections britanniques à la France, et rend complexes les tentatives de projection de l'évolution de la mortalité par mésothéliome dans notre pays (Gilg et Valleron, 1996 ; Goldberg *et al.*, 1996).

2.5.4. Estimation du nombre actuel de décès attribuables à l'amiante en France

Pour estimer le nombre de décès attribuables à l'amiante, on peut considérer que les données d'incidence de mésothéliome sont, du fait de la létalité de cette tumeur, un bon reflet de la mortalité (aux réserves près concernant la sous-estimation, vraisemblablement systématique, mais d'ampleur non évaluable).

Concernant le cancer du poumon, du fait de la pluri-factorialité de cette maladie, on ne dispose pas de données aussi précises. Cependant, on peut utiliser le « pourcentage de risque attribuable », qui mesure la proportion de cas d'une maladie qu'on peut attribuer à un facteur (ici l'exposition à l'amiante) dans l'ensemble d'une population, en tenant compte du « risque relatif » (rapport du risque de cancer du poumon chez les sujets exposés à l'amiante sur le risque des personnes non exposées), et du pourcentage de personnes exposées à l'amiante dans la population. Ce dernier chiffre n'est actuellement pas connu en France, (notons qu'il faudrait disposer de données

sur les expositions cumulées vie entière concernant la population française) ; il n'est donc pas possible aujourd'hui de calculer le pourcentage de risque attribuable à l'amiante à partir de données françaises. On peut cependant considérer que toutes les estimations de la fraction de risque de cancer du poumon attribuable à l'amiante dans les pays industrialisés sont voisines (Vineis et Simonato, 1991)(voir Tableau 3, Chapitre 1), et sont proches du pourcentage de 5 % proposé par Doll et Peto dès 1981.

On peut dans ces conditions tenter d'évaluer un ordre de grandeur à partir des données de pays comparables au notre, comme la Grande-Bretagne, bien qu'il ne soit pas évident que le pourcentage des personnes exposées soit similaire dans les deux pays : ainsi, les statistiques d'importation d'amiante montrent que le nombre cumulé de tonnes d'amiante importées jusqu'en 1990 en Grande-Bretagne atteignaient environ 6900 milliers de tonnes, pour 4400 milliers de tonnes jusqu'en 1994 en France (AFA, 1996 ; voir annexe 1). Il est malgré tout réaliste, pour évaluer un ordre de grandeur, d'utiliser les données britanniques récentes. En Grande-Bretagne, Wilkinson *et al.* (1995) estiment que sur les 35 000 nouveaux cas annuels de cancer du poumon 5.7 % sont, de nos jours, attribuables à une exposition professionnelle à l'amiante, soit 2000 cas par an environ. Cette estimation est inférieure à la valeur de 7 % proposée par McDonald *et al.* dix ans plus tôt (McDonald et McDonald, 1986) ; elle tient compte de la réduction du niveau des expositions professionnelles rencontrées dans les pays industrialisés au cours des dernières années. En France, 21617 décès par cancer du poumon ont été enregistrés par l'INSERM en 1990 (INSERM, 1993). Si le pourcentage de 5.7 % établi par Wilkinson *et al.* pour la Grande-Bretagne est transposable à notre pays, 1200 nouveaux cas de cancer du poumon seraient dus, chaque année, à une exposition professionnelle à l'amiante. On peut noter que l'ordre de grandeur de cette estimation, à rapprocher de celle concernant le nombre de mésothéliomes (voir plus loin) est tout à fait compatible avec les données disponibles sur la relation de proportionnalité observée dans les études de cohortes professionnelles, malgré diverses difficultés méthodologiques, entre l'excès de risque de cancer du poumon et l'excès de risque de mésothéliome dans les populations exposées à l'amiante (voir Chapitre 9, point 2.3.). Le chiffre de 1200 est largement supérieur au nombre de cas qui font chaque année l'objet d'une compensation financière : ainsi, en 1993 en France, 21 nouveaux cas de cancers broncho-pulmonaires primitifs ont été pris en charge dans le cadre du Tableau 30E des maladies professionnelles (Bastide, 1995) [annexe 2].

Du fait de la réduction des niveaux d'exposition à l'amiante ces dernières décennies, on n'observe pratiquement plus de décès par asbestose (dans les statistiques de mortalité de l'INSERM en 1990) (INSERM, 1993), on comptait 26 décès pour cette cause en France : 24 hommes et 2 femmes. Même si on admet que l'asbestose est sous-diagnostiquée (bien qu'on ne dispose d'aucune étude pour étayer cette hypothèse), le nombre de décès attribuable à l'asbestose est, de façon évidente, très faible par rapport à la mortalité par

mésotéliome et par cancer du poumon. L'estimation proposée ne concerne donc que les décès par mésotéliome et par cancer du poumon.

Cette estimation implique trois hypothèses :

- la pente de la courbe d'évolution de la mortalité codée 163 est la même que celle de l'incidence du mésotéliome de la plèvre pour la période récente ;
- le facteur de proportionnalité entre incidence et mortalité est constant pour la période récente ;
- la létalité du mésotéliome de la plèvre et du cancer du poumon est de 100 %.

On a vu plus haut (2.5.2 et 2.5.3) que les deux premières hypothèses peuvent être considérées comme très vraisemblables, et la troisième, si elle n'est pas exacte, est suffisamment proche de la réalité pour ne pas introduire de biais sensible dans l'estimation proposée.

Pour le mésotéliome, les deux estimations disponibles (voir plus haut) proposent les chiffres de 531 et de 600 cas incidents en 1992. En prenant la moyenne de ces deux estimations et considérant les pourcentages d'augmentation annuelle de cette tumeur, on peut proposer un nombre de décès par mésotéliome d'environ 750 en 1996. Pour le cancer du poumon, on ne dispose pas de données fiables permettant d'évaluer une augmentation de la mortalité attribuable à l'amiante ces toutes dernières années. Nous proposons donc de retenir le nombre de 1 200 décès correspondant à l'estimation de 1990.

On peut donc considérer qu'en 1996, il y aurait environ 1 950 décès attribuables aux expositions à l'amiante en France.

Il faut rappeler que ce nombre est certainement une borne inférieure du véritable nombre de décès en France, car :

- nous avons retenu une hypothèse conservatrice concernant l'évolution de la mortalité par cancer du poumon ;
- l'incidence du mésotéliome est très vraisemblablement sous-évaluée dans les estimations retenues (voir 2.5.1).

3. Synthèse des données concernant l'évolution de l'incidence du mésotéliome dans différents pays

3.1. Apports et limites de l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésotéliome

L'analyse de l'évolution dans les pays industrialisés de l'incidence du mésotéliome, qui est le meilleur marqueur épidémiologique de l'exposition à l'amiante, permet d'étudier l'impact de celle-ci sur la santé des populations et

de tenter de juger de façon « indirecte » du rôle d'une éventuelle composante des expositions environnementales de type intra-mural et urbain.

On considère qu'en dehors d'exposition à des sources connues d'amiante, professionnelles ou non, l'incidence de base du mésothéliome est très faible (environ 1 cas par million d'habitants et par an), et de fréquence égale chez les hommes et les femmes.

L'analyse de 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, est en liaison étroite avec l'introduction et le développement de l'usage massif de l'amiante dans les pays industrialisés, qui a commencé à partir de la fin de la première guerre mondiale dans la plupart des pays. 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 mésothéliomes s'observe dans tous les pays. On note quelques différences dans la dynamique de l'épidémie selon les pays, en relation avec la période du début de l'introduction de l'amiante, ainsi qu'avec la nature des fibres utilisées (l'Australie et l'Afrique du Sud, qui ont utilisé préférentiellement la crocidolite, ont atteint dans la période récente, les taux d'incidence les plus élevés des pays industrialisés, allant de 40 à presque 70 fois le taux attendu en l'absence d'exposition à l'amiante).

Tous les arguments convergent pour attribuer aux expositions professionnelles l'étiologie de la quasi-totalité des cas de mésothéliome parmi les hommes dans les pays industrialisés, rendant impossible, parmi ceux-ci, l'identification d'une éventuelle composante environnementale intra-murale ou urbaine. Une importante évolution des professions touchées par l'épidémie s'est produite depuis le début de celle-ci, la majorité des mésothéliomes se rencontrant aujourd'hui dans des métiers très variés, notamment ceux du bâtiment, qui représentent vraisemblablement plus du quart des cas de mésothéliome survenant dans la période actuelle dans les pays industrialisés. Pour illustrer cette évolution, on peut rapporter les principaux résultats de deux études, l'une concernant la période 1960-1972, l'autre la période 1979-1990. Une étude cas-témoins incluant des décès survenus au Canada de 1960 à 1972, et aux USA en 1972, a permis de comparer de nombreuses professions (McDonald et McDonald, 1980). A cette époque, par comparaison aux professions pour lesquelles on n'observait pas d'association avec des expositions à l'amiante, le risque relatif était de 46 pour les travailleurs du secteur de l'isolation, de 6.1 pour les professions de la production et de la transformation de l'amiante, de 4.4 pour les chauffagistes, de 2.8 pour les travailleurs des chantiers navals, et de 2.6 pour les professions du bâtiment ; aucun excès de risque n'était mis en évidence parmi les garagistes, les ouvriers de maintenance de bâtiment, les charpentiers ou dans l'industrie des transports. Par contraste, dans une analyse des décès par mésothéliome chez les hommes en Grande-Bretagne, pour les

périodes 1979-1980 et 1982-1990, Peto *et al.* (1995) montrent que le risque le plus élevé concerne les tôliers-chaudronniers (catégorie incluant les travailleurs des chantiers navals), et les carrossiers industriels, ces deux catégories représentant 2.3 % de tous les décès par mésothéliome ; les professions les plus touchées sont ensuite les plombiers, les charpentiers et les électriciens. A eux seuls, les métiers du bâtiment représentent 24 % de tous les décès par mésothéliome, proportion considérée par Peto comme sous-estimée pour plusieurs raisons méthodologiques. Actuellement, les expositions à l'amiante se rencontrent dans des professions extrêmement variées ; à titre d'exemple, on peut citer parmi les métiers à risque élevé de mésothéliome, des professions aussi diverses que les soudeurs, les dockers, les techniciens de laboratoire, les peintres et décorateurs, les bijoutiers, les ajusteurs, les mécaniciens automobile, les travailleurs des chemins de fer, etc. (Brochard *et al.*, 1995). Les niveaux d'exposition sont vraisemblablement moins élevés que dans le passé, mais ces professions occupent des effectifs importants, ce qui explique le grand nombre de cas de mésothéliome qu'on y rencontre. De plus, ces professions n'étant habituellement pas considérées comme « à risque », elles font moins l'objet de surveillance et de mesures de protection adéquates. Du fait de l'origine professionnelle des expositions à l'amiante, on commence à observer, dans quelques pays qui ont mis précocement en œuvre des mesures strictes de protection des travailleurs, une stagnation de l'évolution de l'incidence du mésothéliome.

L'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome chez les femmes des pays industrialisés montre que celle-ci est, dans l'ensemble, remarquablement parallèle à l'évolution de l'épidémie chez les hommes, suggérant très fortement que l'étiologie du mésothéliome féminin est très majoritairement à mettre au compte des expositions professionnelles et para-professionnelles qui leur sont étroitement associées. Cependant, la proportion des femmes subissant des expositions professionnelles étant bien moindre, dans les pays industrialisés, que celle des hommes, les taux d'incidence de mésothéliome sont partout nettement inférieurs, et le ratio hommes/femmes s'est beaucoup élevé depuis les années 50 (alors même qu'on sait qu'il n'existe pas de différence de susceptibilité au mésothéliome entre les sexes, ni en l'absence d'exposition à l'amiante, ni en fonction du niveau d'exposition à l'amiante : dans des circonstances sans exposition, ou en présence d'expositions purement environnementales, le ratio hommes/femmes est toujours proche de 1). Le poids, à l'évidence déterminant, des expositions d'origine professionnelle et para-professionnelle dans la dynamique de l'épidémie de mésothéliomes féminins rend impossible, à l'instar de ce qui concerne les hommes, l'identification d'une éventuelle composante environnementale d'origine intra-murale et urbaine. Le fait que dans certains pays (Amérique du Nord, Norvège), on n'observe pas d'augmentation de l'incidence du mésothéliome féminin depuis le début des années 70 (à l'opposé des pays européens), n'apporte pas non plus d'argument en faveur du rôle d'une telle composante.

L'analyse de l'évolution récente de l'incidence du mésothéliome précoce (survenant avant l'âge de 45 ans) pourrait théoriquement permettre d'observer un effet des expositions environnementales passives d'origine intramurale ou urbaine. En effet, du fait que les expositions de ce type peuvent commencer dès l'enfance et qu'on ne connaît pas d'autre facteur étiologique que l'amiante, une augmentation de l'incidence du mésothéliome précoce serait un argument convaincant. L'analyse des données disponibles ne permet de mettre en évidence une telle augmentation dans aucun pays, excepté l'Australie pour les toutes dernières années ; cependant les données australiennes sont fragiles et d'interprétation complexe pour diverses raisons, et leur caractère isolé ne permet pas de tirer de conclusion fiable. On peut donc considérer, du moins provisoirement, que dans l'ensemble, l'évolution de l'incidence du mésothéliome précoce n'apporte pas d'argument en faveur d'un effet des expositions environnementales intra-murales ou urbaines.

Au total, l'analyse de l'évolution de l'incidence du mésothéliome dans les pays industrialisés confirme le rôle majeur des expositions d'origine professionnelle et para-professionnelle à l'amiante, chez les hommes comme chez les femmes. Il faut cependant affirmer avec vigueur qu'elle ne permet en aucune façon d'exclure le rôle complémentaire des expositions environnementales intra-murales et urbaines, chez les femmes comme chez les hommes. En effet, diverses considérations méthodologiques doivent être prises en compte, qui toutes peuvent expliquer qu'un tel rôle, s'il existe, n'a qu'une très faible probabilité d'être détecté à partir des données étudiées :

- « dilution » des cas potentiellement occasionnés par les expositions environnementales parmi les cas d'origine professionnelle, chez les hommes comme chez les femmes ;
- trop faible recul temporel pour observer, sur les données disponibles, l'apparition de cas dus aux expositions environnementales : un délai de 30 à 40 ans est en effet nécessaire, éventuellement plus important si l'exposition à des niveaux faibles entraîne l'allongement du temps de latence du mésothéliome (ce dernier point est actuellement purement hypothétique, aucune donnée épidémiologique ne permettant d'en juger) ;
- manque de données fiables permettant de juger d'un éventuel accroissement de la fréquence des mésothéliomes sans exposition connue à l'amiante ;
- difficultés inhérentes à toute analyse « écologique » de données d'incidence pour juger de l'imputabilité des cas observés aux diverses sources d'exposition potentielles.

A ces considérations, qui concernent spécifiquement l'analyse de l'évolution des taux d'incidence, il faut ajouter l'inaccessibilité d'un effet « faible » à l'observation directe par les méthodes épidémiologiques usuelles (études de cohorte ou de type cas-témoins : voir Chapitre 7). Au total, seule la mise en place d'une surveillance prospective à très large échelle de l'incidence du mésothéliome, couplée à une recherche systématique, approfondie et standardisée des circonstances d'exposition à l'amiante, particulièrement pour les cas

précoces (avant l'âge de 45 ans), serait susceptible de pouvoir juger d'un rôle éventuel des expositions d'origine environnementales intra-murales et urbaines.

Un point particulièrement important à considérer est l'apport de l'analyse de l'évolution des données d'incidence du mésothéliome pour la compréhension d'un rôle éventuel des expositions à l'amiante à des niveaux faibles, correspondant aux expositions environnementales intra-murales et urbaines. Comme on vient de le voir, cette approche (pas plus que l'observation épidémiologique « directe » : Chapitre 7), ne permet, à partir des données actuellement disponibles, de tirer aucune conclusion quant à l'existence d'un risque de mésothéliome associé à de telles expositions. Elle ne permet évidemment pas, a fortiori, de tenter la moindre quantification ou d'évaluer une quelconque relation niveau d'exposition-effet.

3.2. La situation française

Dans l'ensemble, la situation française est comparable à celle des autres pays industrialisés, avec certaines particularités.

Si on ne dispose d'aucune donnée fiable concernant le mésothéliome du péritoine et la mortalité qui lui est associée, il n'en est pas de même pour le mésothéliome de la plèvre, ainsi que pour le cancer du poumon. A partir des données de mortalité de la période 1968-1992, des estimations concernant les relations entre nombre de décès codés « tumeurs primitives de la plèvre » (code CIM 163) et incidence du mésothéliome provenant de deux études très récentes (Iwatsubo *et al.*, 1995 ; Ménégos *et al.*, 1996), on a pu estimer l'incidence du mésothéliome en France et son évolution depuis environ 25 ans.

Pendant la période 1968-1992, l'augmentation de l'incidence du mésothéliome a été constante et stable, chez les hommes comme chez les femmes, mais avec une vitesse d'accroissement supérieure pour les hommes : le pourcentage annuel moyen d'accroissement est de 3.8 % pour l'ensemble de la population, (4.3 % chez les hommes et 2.8 % chez les femmes) ; le ratio hommes/femmes est passé de 1.64 en 1968 à 2.31 en 1992, indiquant une composante étiologique majoritairement professionnelle. Sur une période plus courte (1979-1990), les données d'incidence en provenance des Registres du Cancer du Réseau FRANCIM (Ménégos *et al.*, 1996) montrent, pour les hommes, une augmentation moyenne de l'incidence de 25 % tous les trois ans, le facteur d'augmentation par rapport à la période 1979-81 étant de 1.7 en 1982-84 et de 2.2 en 1988-90.

L'incidence est actuellement en France relativement faible par rapport à celle de la plupart des autres pays industrialisés : elle était estimée en moyenne, pour la période 1991-93, à environ 16 par million chez les hommes (données non disponibles pour les femmes). Ceci est à mettre au compte d'une généralisation plus tardive de l'utilisation industrielle de l'amiante dans notre pays ;

cependant, l'incidence continue d'y progresser de façon constante, contrairement à ce qu'on observe dans certains pays où est déjà visible un ralentissement, voire une stagnation de l'augmentation de l'incidence du mésothéliome, du fait de mesures de protection des travailleurs, qui n'ont été prises en France que plus tardivement.

En tenant compte de l'estimation de l'incidence du mésothéliome et de son évolution, et de la fraction des cancers du poumon qui est attribuable à l'amiante (donnée non disponible pour la France, mais qui a été estimée à 5.7 % pour la période actuelle en Grande-Bretagne et qu'on a utilisé ici), on a estimé à environ 1950 le nombre de décès attribuables à une exposition à l'amiante en 1996 en France. Il faut souligner que cette estimation est une borne inférieure du véritable nombre de décès attribuable à l'amiante, une fraction non évaluable des mésothéliomes échappant à tout diagnostic médical.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

AFA. Association Française de l'Amiante : Comparaison des importations d'amiante brut France-Royaume Uni. Paris : AFA, 1996.

ANDERSON M, OLSEN J. Trend and distribution of mesothelioma in Denmark. *Br J Cancer*. 1985, 51 : 699-705.

ARMSTRONG BK, MUSK AW, BAKER J. Epidemiology of malignant mesothelioma in Western Australia. *Med J Aust*. 1984, 141 : 86-88.

Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knowledge. Cambridge, MA. Health Effects Institute, 1991.

BARIS YI, ARTVINLI M, SAHIN AA. Environmental mesothelioma in Turkey. *Ann N Y Acad Sci*. 1979, 330 : 423-432.

BASTIDE JC. Dossier Amiante : 544 nouveaux cas réglés en 1993. *Travail et Sécurité*. 1995, 12 : 651.

BENARDE MA. Assessment of low level asbestos exposure in the urban environment. *J Roy Soc Health*. 1991, 111 : 54-56.

BOHLIG H, DABBERT AF, DALQUEN P, HAIN E, HINZ I. Epidemiology of malignant mesothelioma in Hamburg. Preliminary report. *Environ Res*. 1970, 3 : 365-372.

BOUVIER-COLLE MH. Des femmes dans la société française. In : *La Santé des femmes*, Saurel-Cubizolles MJ, Blondel B. (Eds). Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1996, pp 3-13.

BROCHARD P, ORLOWSKI E, CREAU Y. Evaluation et prévention du risque amiante lors de l'utilisation professionnelle de matériaux contenant de l'amiante (à l'exclusion des industries d'extraction et de transformation). Rapport au Réseau National de Santé Publique, Avril 1995.

- CONNELLY R, SPIRTAS R, MYERS M, PERCY C, FRAUMENI J. Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *JNCI*. 1987, **78** : 1053-1060.
- DOLL R, PETO R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. Oxford : Oxford University Press, 1981.
- ENTERLINE PE, HENDERSON VL. Geographic patterns for pleural mesothelioma deaths in United States. *J Natl Cancer Inst*. 1987, **79** : 31-37.
- FERGUSON D. Malignant mesothelioma : The rising epidemic. *Med J Aust*. 1989, **150** : 233-235.
- GARDNER MJ, ACHESON ED, WINTER PD. Mortality from mesothelioma of the pleura during 1968-78 in England and Wales. *Br J Cancer*. 1982, **46** : 81-88.
- GARDNER MJ, JONES R, PIPPARD E, SAITO N. Mesothelioma of the peritoneum during 1967-82 in England and Wales. *Br J Cancer*. 1985, **51** : 121-126.
- GARDNER MJ, SARACCI R. Effects on health of non-occupational exposure to airborne mineral fibers. In : *Non-occupational Exposure to Mineral Fibers*, Bignon J, Peto J, Saracci R. (Eds). Lyon, France : IARC Scientific Publications, 1989, pp 375-397.
- GILG A, VALLERON AJ. Prévision du nombre de mésothéliomes en France et comparaison avec les données anglaises. *Communication personnelle*, 1996.
- GOLDBERG M, GOLDBERG S, GUEGUEN A, LUCE D. Estimation du nombre de décès par mésothéliome en France dans les années à venir. Premiers résultats provisoires : le modèle de base. *Communication personnelle*, 1996.
- INSERM. Statistiques des causes médicales de décès. Paris : INSERM, 1993.
- IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C, MARTINET Y, CAILLAUD D, BIGNON J, BROCHARD P. Pleural mesothelioma : dose-response relationship at low level of asbestos exposure in a population-based case-control study. *Communication personnelle*, 1996.
- IWATSUBO Y, PAIRON JC, PIERRE N, BIGNON J, HATTON F, BROCHARD P. Evaluation de l'incidence du mésothéliome pleural en France. Rapport au Ministère du Travail, 1995.
- JONES JSP, SMITH D, THOMAS P. Mesothelioma in Great Britain in 1968-1983. *Scand J Work Environ Health* 1988, **14** : 145-152.
- LANGER AM, BADEN V, HAMMOND EC, SELIKOFF IJ. Inorganic fibers, including chrysotile, in lung at autopsy : Preliminary report. In : *Inhaled Particles*, Walton WH. (Ed). London, England : Unwin Brothers, 1971, pp 683-694.
- LANGER AM, SELIKOFF JL, ROSENBERG C. Defining new asbestos high-risk groups. In : *Proceedings of International Conference on the Critical Current Issues in Environmental Health Hazards* (Tel Aviv, Israel, March 4-7, 1979), Chwat M, Drow K. (Eds). Israel Medical Association, Society of Occupational Health, Haifa, Israel. 1979 :50.

LEIGH J, HULL B, DAVIDSON P. The incidence of mesothelioma in Australia 1992 to 1994. Australian Mesothelioma Register Report, National Institute of Occupational Health and Safety. Sydney, Australia 1996.

MCDONALD AD, FRY JS, WOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American chrysotile textile plant. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 361-367.

MCDONALD AD, FRY JS, WOOLLEY AJ, MCDONALD JC. Dust exposure and mortality in an American factory using chrysotile, amosite and crocidolite in mainly textile manufacture. *Br J Ind Med.* 1983, **40** : 368-374.

MCDONALD AD, MCDONALD JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer.* 1980, **46** : 1650-1656.

MCDONALD JC. Epidemiology of pleural cancer. In : *Prevention of respiratory diseases*, Hirsch A, Goldberg M, Martin JP, Masse R. (Eds). (Lung biology in health and disease series). Marcel Dekker, New York : 1993, pp65-79.

MCDONALD JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environ Health Perspect.* 1985, **62** : 319-328.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of asbestos-related lung cancer. In : *Asbestos-related malignancy*. Grune and Stratton 1986, pp 57-79.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. *Prev Med.* 1977, **6** : 426-446.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Epidemiology of mesothelioma. In : *Mineral fibers and health*, Liddell DK, Miller K. (Eds). Boca Raton FL. CRC Press, 1991, pp 143-164.

MCDONALD JC, MCDONALD AD. Mesothelioma : is there a background ? In : *Proceeding of the International Conference, Mesothelial Cell and Mesothelioma : Past, Present and Future*, Paris, 1991. *Eur Respir Rev* 1991.

MCDONALD JC, SEBASTIEN P, MCDONALD AD, CASE BW. Epidemiological observations on mesothelioma and their implications for non-occupational exposure. In : *Minerals fibres in non-occupational environment*, Davis N. (Ed). IARC Ed. Lyon, France : 1989, pp 420-427.

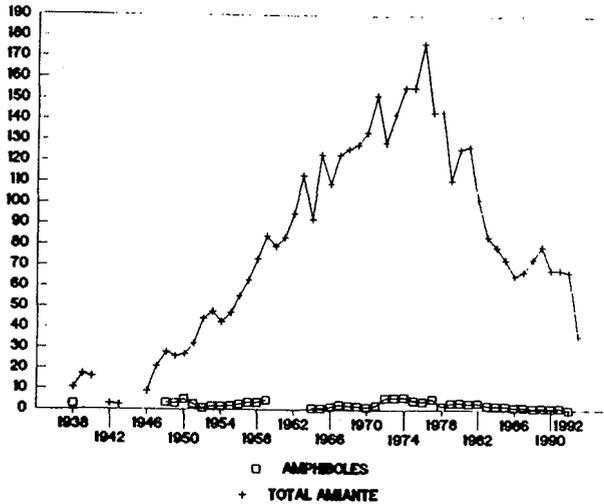
MEIJERS JMM, PLANTEYDT HT, SLANGEN JJM, SWAEN GMH, VAN VLIET C, STRUMANS F. Trends and geographic patterns of pleural mesotheliomas in the Netherlands 1970-1987. *Br J Cancer.* 1990, **47** : 775-781.

MENEGOZ 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. *B.E.H.* 1996, **12**.

MOWE G. Time trend in the incidence of malignant mesothelioma in Norway : 1970-1979. In : *Prevention of Occupational Cancer*. International Symposium on Occupational Safety and Health. Geneva, Switzerland : International Labour Office, 1982, pp 213-219.

- MUSK A, DOLIN P, ARMSTRONG B, FORD J, DE KLERK N, HOBBS M. The incidence of malignant mesothelioma in Australia, 1947-1980. *Med J Aust.* 1989, 150 : 242-246.
- NEWHOUSE ML, THOMPSON H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. *Br J Ind Med.* 1965, 22 : 261-269.
- NIOSH. National Institute of Occupational Safety and Health. The incidence of mesothelioma, Australia, 1986-1988. The Australian Mesothelioma Register. AGPS, Canberra, Australia 1990.
- PETO J, DOLL R, HERMON C, BINNS W, CLAYTON R, GOFFE T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg.* 1985, 29 : 305-355.
- PETO J, HENDERSON BE, PIKE MC. Trends in mesothelioma incidence and the forecast epidemic due to asbestos exposure during World War II. In : *Quantification of occupational cancer*, Peto R, Schneiderman M. (Eds). Bandury Report 9. Cold Spring Harbor Laboratory, 1981, pp 51-72.
- PETO J, HODGSON JT, MATTHEWS FE, JONES JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995, 345 : 535-539.
- SELIKOFF IJ, HAMMOND EC. Asbestos bodies in the New York City population in two periods of time. In : *Pneumoconiosis : Proceedings of the International Conference Johannesburg, 1969*. Cape Town South Africa, Shapiro HA. (Ed). Oxford University Press, 1970, pp 99-105.
- SELIKOFF IJ, HAMMOND EC, SEIDMAN H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Ann NY Acad Sci.* 1979, 330 : 91-116.
- SPIRTAS R, BEEBE GW, CONNELLY RR, WRIGHT WE, PETERS JM, SHERWIN RP, HENDERSON BE, STARK A, KOVASZNY BM, DAVIES JND, VIANNA N, KEEHN RN, ORTEGA LG, HOCHHOLZER L, WAGNER JC. Recent trends in mesothelioma incidence in the United States. *Am J Ind Med.* 1986, 9 : 397-407.
- UM CH. Study of the secular trends in asbestos bodies in lungs in London : 1936-66. *Br Med J.* 1971, 2 : 248-252.
- VINEIS P, SIMONATO L. Proportion of lung and bladder cancers in males resulting from occupation : a systematic approach. *Arch Environ Health* 1991, 46 : 6-15.
- WAGNER JC, SLEGGES CA, MARCHAND P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960, 17 : 260-271.
- WILKINSON P, HANSELL DM, JANSSENS J, RUBENS M, RUDD RM, NEWMAN TA, McDONALD C. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph ? *Lancet* 1995, 345 : 1074-1078.
- ZWI A, REID G, LANDAU S, KIELOWSKI D, SITAS F, BECKLAKE MR. Mesothelioma in South Africa, 1976-84, incidence and case characteristics. *Int J Epidemiol.* 1989, 18 : 320-329.

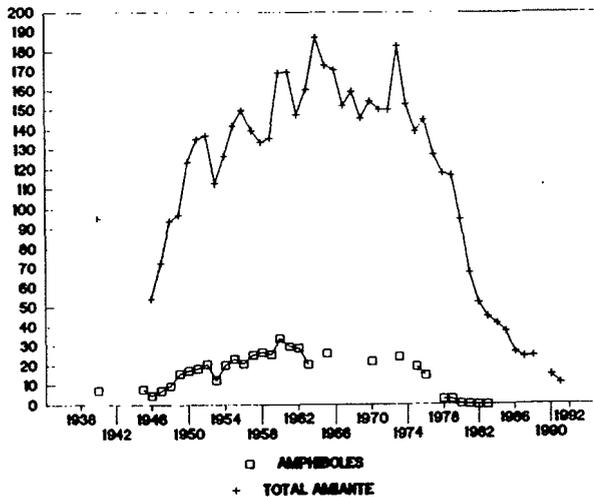
IMPORTATIONS D'AMIANTE
France (1938-1992)



ANNEXE 1

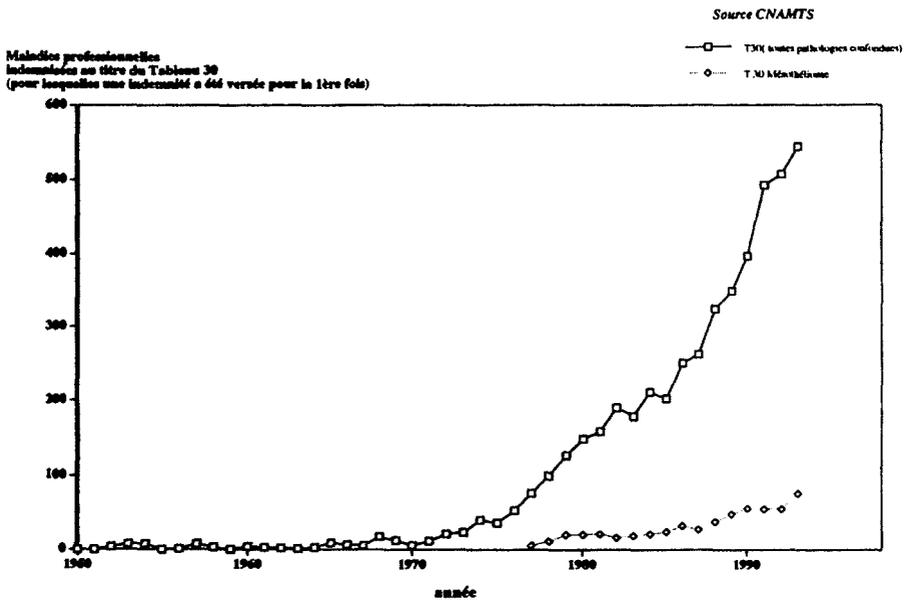
Comparaison des importations d'amiante en France et en Grande-Bretagne (en millier de tonnes) 1938-1992 (source AFA, 1996).

IMPORTATIONS D'AMIANTE
Royaume Uni (1938-1992)



ANNEXE 1 (suite)

Comparaison des importations d'amiante en France et en Grande-Bretagne (en millier de tonnes) 1938-1992 (source AFA, 1996).



ANNEXE 2

Evolution du nombre d'affections indemnisées au titre du Tableau 30 des maladies professionnelles (source CNAMTS, 1996).