

34<sup>èmes</sup> JOURNÉES NATIONALES  
DE SANTÉ AU TRAVAIL DANS LE BTP

# Actualités sur les affections liées à l'amiante

**Jean-Claude PAIRON**

Unité de Pathologie Professionnelle,  
Service de Pneumologie et de Pathologie professionnelle, CHI Créteil  
Institut Santé-Travail Paris-Est  
INSERM U955, Equipe 4, Créteil

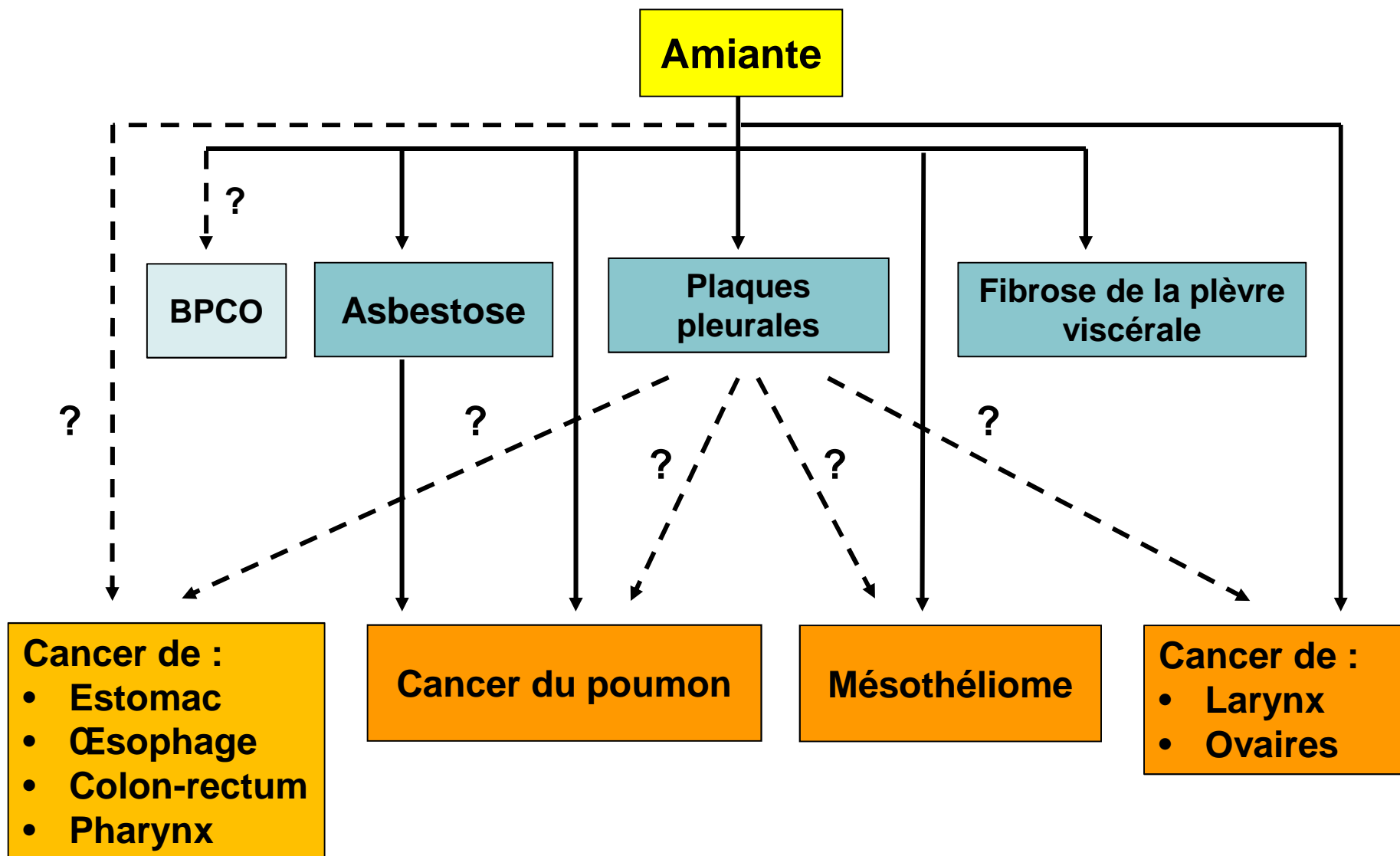


Institut Santé -Travail Paris-Est



**Dijon, 17-19 mai 2017**

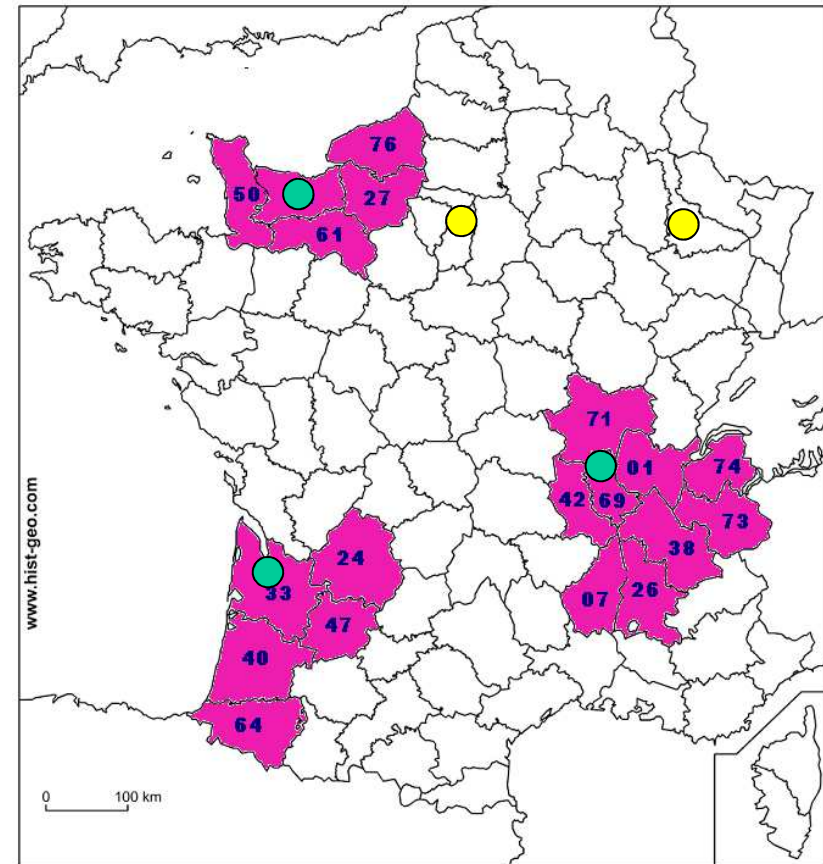
# Amiante et maladies liées à l'amiante



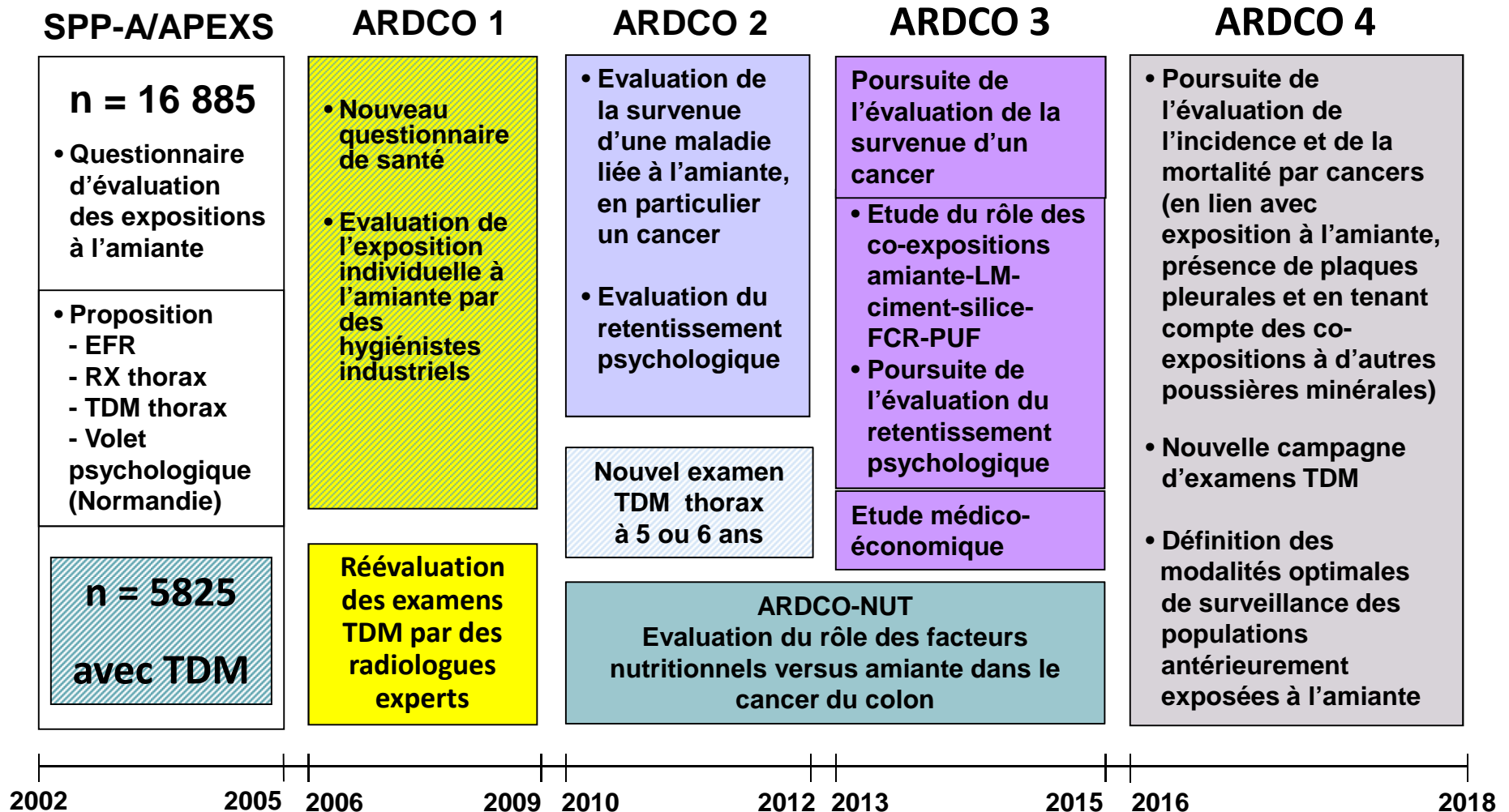
# Le programme ARDCO en France

(Asbestos related diseases cohort)

- **Conférence de consensus sur le suivi médical des personnes ayant été exposées à l'amiante (janvier 1999)**  
→ recommandations (évaluation de l'exposition à l'amiante, TDM thoracique)
- **Etude expérimentale multirégionale à la demande de la Direction des Relations du Travail du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité et la Direction des Risques Professionnels de la CNAM-TS (programme [SPP-AAPEXS](#), poursuivi par [ARDCO](#))**
- **Janvier 2010 : Commission d'Audition (HAS) sur « le Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante »**



# Synopsis des programmes SPP-A/APEXS (2002-2005), ARDCO 1 (2006-2009) ARDCO 2 (2010–2012), ARDCO 3 (2013-2015), ARDCO 4 (2016-2018)

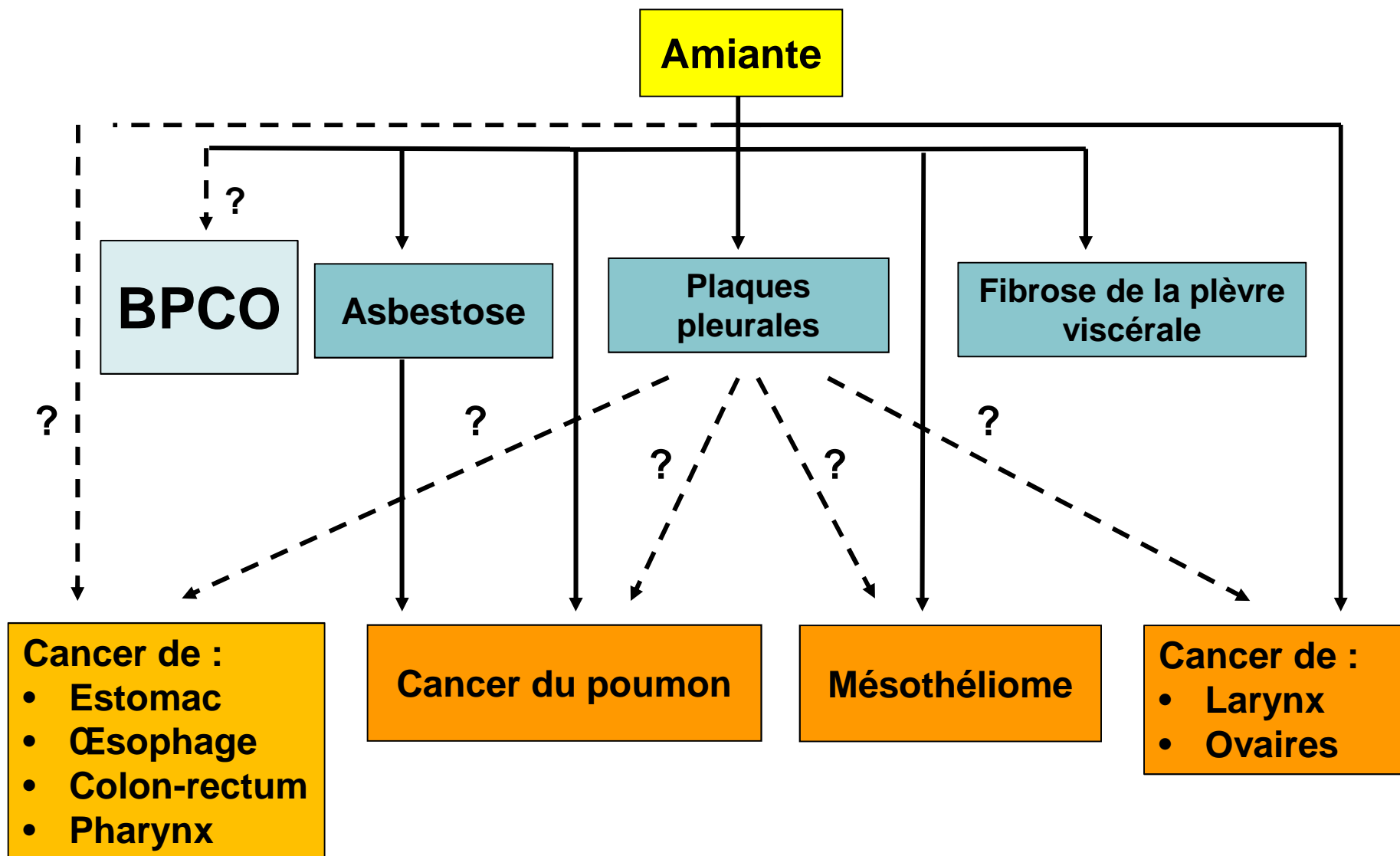


- Paris et al, *Eur Respir J* 2009 ; 34:72-79
- Ameille et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2010 ; 182:526-530

- Clin et al, *Occup Environ Med*, 2011;68:832-6.
- Clin et al, *Thorax* 2011; 66:985-991.
- Gislard et al, *Rev Epidemiol Santé Publ* 2013;61:11-20

- Pairon et al, *J Natl Cancer Inst.* 2013; 105: 293-301.
- Pairon et al, *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1413-20
- Laurent et al, *Occup Environ Med* 2014 ; 71 :865-70.
- Paris et al, *Environ Health Perspect* 2016; 125:409-415

# Amiante et maladies liées à l'amiante



## SPP-A / APEXS (2002-2005)

### Analyse de la fonction respiratoire en relation avec l'exposition cumulée à l'amiante

**Contexte:** responsabilité controversée de l'amiante dans le développement de BPCO

- ***Official statement of the American Thoracic Society (Am J Respir Crit Care Med 2004)***
  - « **Epidemiological studies have demonstrated a significant association between exposure or asbestosis category and reduction in FEV1, FEV1/FVC ratio, and midexpiratory flow rates** »
- **Affirmation contestée par plusieurs auteurs :**
  - **absence de démonstration de relation dose-effet**
  - **mauvaise prise en compte des facteurs de confusion (tabac, anomalies radiographiques et co-expositions à d'autres particules minérales)**

## SPP-A / APEXS (2002-2005)

### Analyse de la fonction respiratoire en relation avec l'exposition cumulée à l'amiante

#### Population étudiée

3660 sujets (91% avec scanner thoracique, 84% avec mesure du VR et de la CPT)

- âge :  $63 \pm 6$  ans; hommes : 96%, fumeurs et ex-fumeurs : 75%
- durée d'exposition :  $28 \pm 11$  ans

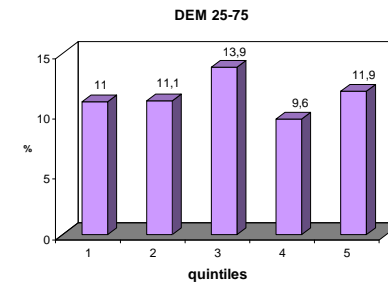
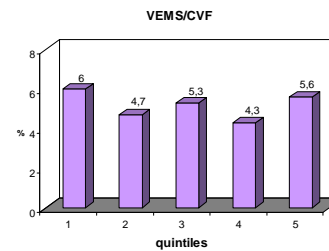
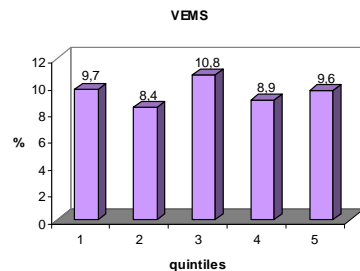
#### Effets de l'exposition cumulée à l'amiante étudiés selon 3 modalités

- comparaison des paramètres fonctionnels dans 5 sous-groupes d'exposition cumulée croissante (quintiles)
- corrélations entre index d'exposition cumulée (IEC) et paramètres fonctionnels
- comparaison de la proportion des résultats anormaux dans les différents quintiles d'exposition

# Analyse de la fonction respiratoire en relation avec l'exposition cumulée à l'amiante

## Résultats

- Les valeurs du VEMS / CVF et du DEM 25-75 ne diffèrent pas selon les 5 sous-groupes d'exposition cumulée croissante (quintiles)
- Pas de corrélation significative entre l'exposition cumulée à l'amiante (IEC) et les paramètres fonctionnels respiratoires après ajustement sur le sexe, le tabac, l'IMC et le centre où a été réalisé l'examen.
- La proportion de résultats anormaux ne diffère pas selon les sous-groupes d'exposition cumulée.



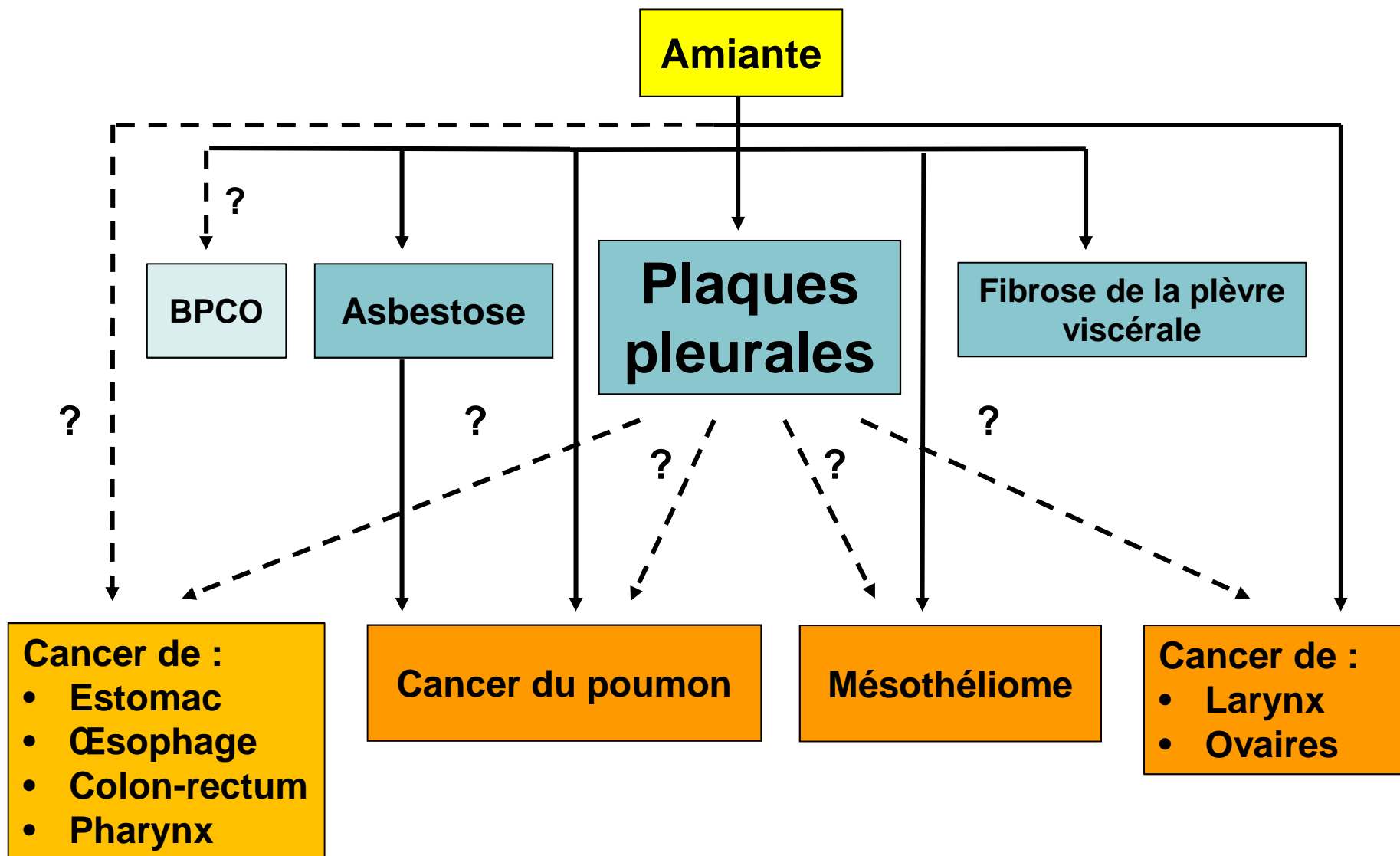
**Conclusion :** Les résultats ne sont pas en faveur de l'existence d'une relation causale entre exposition à l'amiante et trouble ventilatoire obstructif

Toutefois,

- la participation des sujets reposait sur le volontariat
- Les sujets ayant des maladies liées à l'amiante préalablement diagnostiquées ont probablement peu participé à l'étude
- Les sujets ayant les IEC les plus élevés pourraient représenter une catégorie de sujets plus « résistants »



# Amiante et maladies liées à l'amiante



# ARDCO1 (2006-2009)

## Ré-évaluation des examens TDM par des radiologues experts

Population source : sujets de l'étude SPP-A 2003-2005 avec données TDM, cliniques et professionnelles disponibles

Région	Nombre de CD rom	Nombre de films	Total
Aquitaine	739	245	984
Basse Normandie	799	161	960
Haute Normandie	857	402	1259
Rhône-Alpes	2557	65	2622
Total	4952	873	5825

95.6% hommes, âge moyen :  $64.5 \pm 5.9$  ans, 80% de sujets > 60 ans

Mise en place d'un circuit de 7 radiologues spécialisés pour relecture à visée épidémiologique, n = 5825 TDM (coordination : Pr F Laurent)

- Double lecture indépendante aveugle vis-à-vis du niveau d'exposition à l'amiante (3ème lecture si discordance)
  - Guide d'interprétation / codage des anomalies
  - Bordereau standardisé

# ARDCO1 (2006-2009) – Résultats

## Relecture des TDM thoraciques

(double ou triple lecture indépendante, aveugle vis-à-vis du niveau d'exposition à l'amiante, 7 radiologues spécialisés)

Concordance entre lecture initiale des examens TDM et relecture par les experts pour les plaques pleurales (médiane des experts pour la relecture)

			Relecture par les experts		Total
			Plaques pleurales		
			NON	OUI	
Lecture initiale	Plaques pleurales	NON	4056	519	4575
		OUI	227	596	823 (15,2%)
Total			4283	1115 (20,6 %)	5398

Kappa (lecture initiale / relecture experts) = 0.53

Légende Kappa :

0 - 0.2 = mauvaise, 0.2 - 0.4 = médiocre,  
0.4 - 0.6 = modérée, 0.6 - 0.8 = bonne,  
0.8 - 1 = excellente

# ARDCO1 (2006-2009) - Résultats

## Relecture des TDM thoraciques

(double ou triple lecture indépendante, aveugle vis-à-vis du niveau d'exposition à l'amiante, 7 radiologues spécialisés)

Concordance entre lecture initiale des examens TDM et relecture par les experts pour l'asbestose (médiane des experts pour la relecture)

			Relecture par les experts		Total
			Asbestose		
			NON	OUI	
Lecture initiale	Asbestose	NON	5165	11	5176
		OUI	309	26	335 (6,1%)
Total			5474	37 (0,67%)	5511

Kappa (lecture initiale / relecture experts) = 0.13

Légende Kappa :

0 - 0.2 = mauvaise, 0.2 - 0.4 = médiocre,  
0.4 - 0.6 = modérée, 0.6 - 0.8 = bonne,  
0.8 - 1 = excellente

# ARDCO

## Discussion-conclusion de l'étude de ré-évaluation des examens TDM par des radiologues experts

1. **Fréquence des plaques pleurales à l'examen TDM dans les populations antérieurement exposées** : environ 20 % des sujets après relecture par des experts
  - 27,6 % des sujets classés « plaques » lors de la lecture initiale = sans anomalie à la relecture
  - 46,5 % des « plaques » retenues par les experts = non signalées lors de la lecture initiale
2. **Enjeux médico-sociaux importants pour les pathologies liées à l'amiante**
  - **Importance d'un compte-rendu standardisé de l'examen TDM thoracique** s'appuyant sur une définition consensuelle des anomalies témoignant d'une affection asbestosique bénigne (cf guide spécifique : Beigelman et al. Rev Mal Respir 2007, 24:759-781)
  - **Utilité d'un circuit de relecture (double interprétation du TDM), au moins lors des demandes médico-sociales**

**Utilisation de ces résultats par la Commission d'Audition réunie par la HAS pour l'élaboration des recommandations de 2010**

# Analyse des relations entre plaques pleurales pariétales et fonction respiratoire

(2743 sujets avec TDM+EFR)

**Contexte** : relations entre plaques pleurales pariétales et altération de la fonction respiratoire actuellement controversées

- Nombreuses études ne mettant pas en évidence d'effet significatif des plaques pleurales pariétales sur la fonction respiratoire
- Affirmation contestée par quelques auteurs : constatation d'une réduction de la capacité vitale forcée chez les sujets porteurs de ce type de lésions bénignes

**MAIS** : ensemble des études basées sur la radiographie pulmonaire et non sur le scanner thoracique pour analyser l'existence d'anomalies pleuro-pulmonaires liées à l'amiante

# Analyse des relations entre plaques pleurales pariétales et fonction respiratoire

## Méthodes:

### - Comparaison des paramètres fonctionnels respiratoires :

- groupe “plaques pleurales”: “plaques pleurales isolées” (Groupe 1A) et “plaques pleurales et autres anomalies” (Groupe 1B);
- groupe “épaississements pleuraux diffus” (Groupe 2)
- groupe “CT-scan normal” (Groupe 0)

À l'aide d'une régression logistique multiniveaux, avec ajustement sur l'âge, le sexe, le tabagisme, le centre de réalisation des EFR et l'exposition cumulée à l'amiante

### - Intégration de l'étendue et de l'épaisseur des anomalies pleurales dans l'analyse

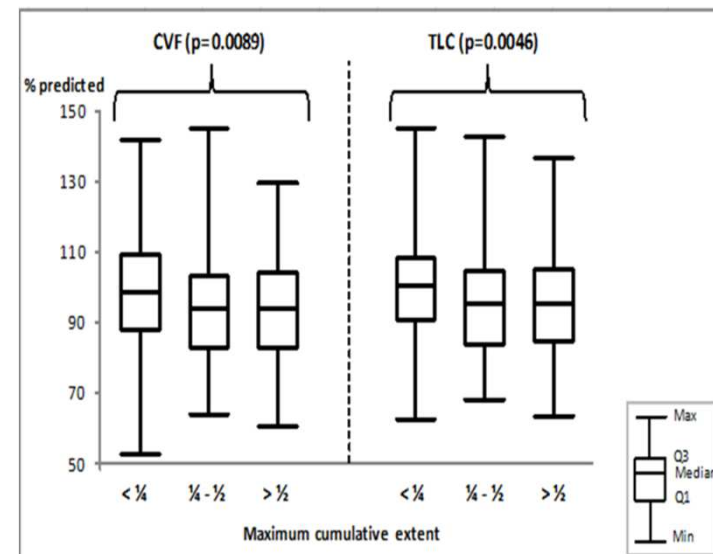
# ARDCO

## Données plaques pleurales et fonction respiratoire

### Résultats :

	Group 1A Isolated pleural plaques	Group 1B Pleural plaques and other abnormalities	Group 0 Normal CT- scan	p- value* group1A/group0	p- value group1B/group0
<b>Pulmonary function (a)</b>					
- FVC: mean (SD)	96.6 (16.6)	95.9 (19.6)	100.4 (16.6)	<0.0001	0.0004
- FEV1: mean (SD)	97.9 (19.4)	93.5 (22.9)	101.9 (19.2)	0.0032	<0.0001
- FEV1/FVC: mean (SD)	79.2 (9.0)	75.9 (9.8)	80.0 (7.9)	0.27	0.0025
- FEF25-75: mean (SD)	91.8 (36.2)	79.5 (37.1)	95.9 (35.5)	0.53	0.0005
- RV : mean (SD)	106.5 (28.9)	112.6 (36.7)	109.1 (35.4)	0.8838	0.30
- TLC: mean (SD)	98.1 (14.2)	99.3 (14.0)	101.2 (16.0)	0.0494	0.20

**Chez les sujets avec plaques pleurales isolées : diminution de la CPT et de la CVF liée à l'étendue des plaques, mais pas à leur épaisseur**





# ARDCO

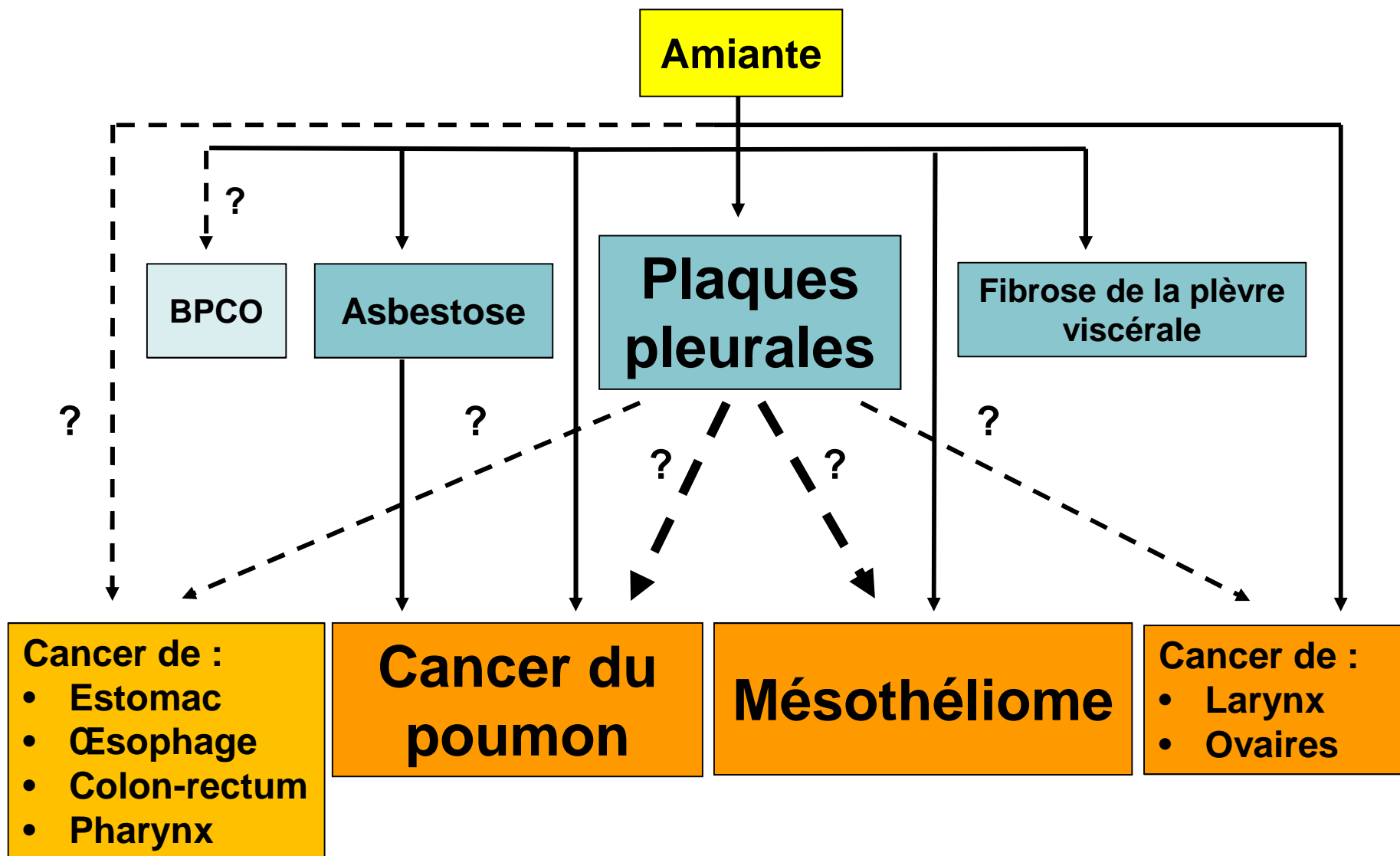
## Données plaques pleurales et fonction respiratoire

### Conclusion

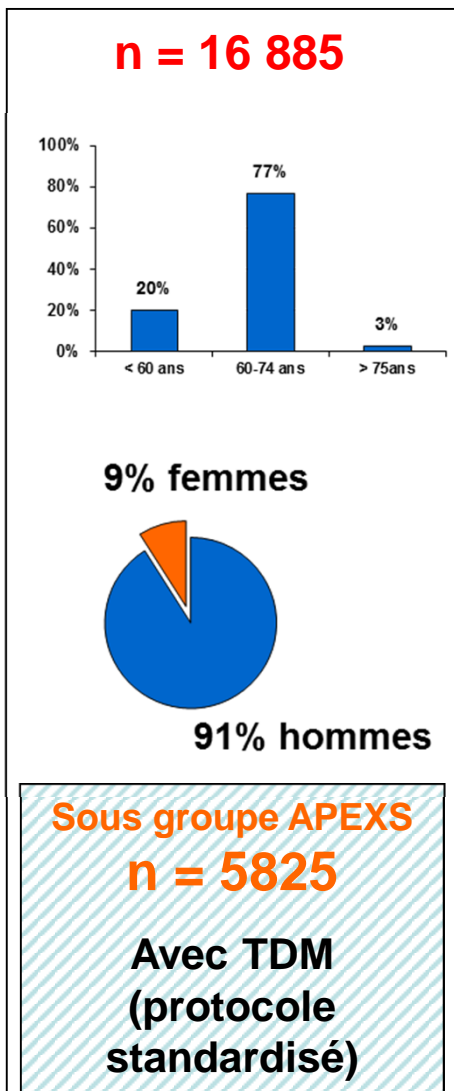
- Résultats montrant une relation entre plaques pleurales isolées diagnostiquées par le TDM thoracique et fonction respiratoire : tendance restrictive, augmentant significativement avec l'étendue des plaques pleurales.
- Cependant diminution de la CPT et de la CVF sans signification clinique pour la majorité des sujets

*Clin et al, Thorax 2011 ; 66:985-991*

# Amiante et maladies liées à l'amiante



# ARDCO



- **Suivi (toutes populations)**

- **Etude d'incidence** (ALD/MP, registre des cancers, données 2005-2013 pour cancers respiratoires, et 2005-2014 pour cancers du colon)

- **Etude de mortalité** (identification des causes de décès. (dernières données disponibles : avril 2015))

- **Analyse statistique**

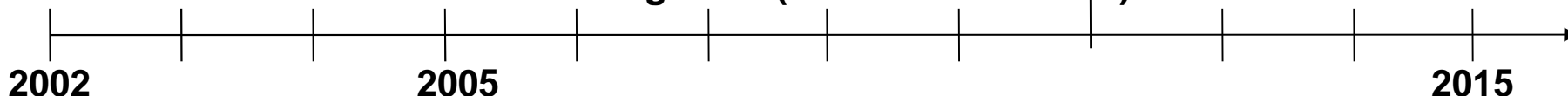
- Analyse de survie par modèle de Cox

- Age = variable principale d'intérêt ; index d'exposition cumulée (IEC) à l'amiante, statut tabagique et présence de plaques pleurales = variables indépendantes

- Pour chaque sujet, utilisation de la date de diagnostic de cancer ou la date de la dernière mise à jour

- Calcul des Hazard ratios (HRs) ajustés sur l'IEC, le statut tabagique, la présence de plaques pleurales pour le risque de cancer. Les données sont calculées uniquement pour les hommes

- Facteurs de risque et données alimentaires (médiane) pour cancers digestifs (étude ARDCO-NUT)



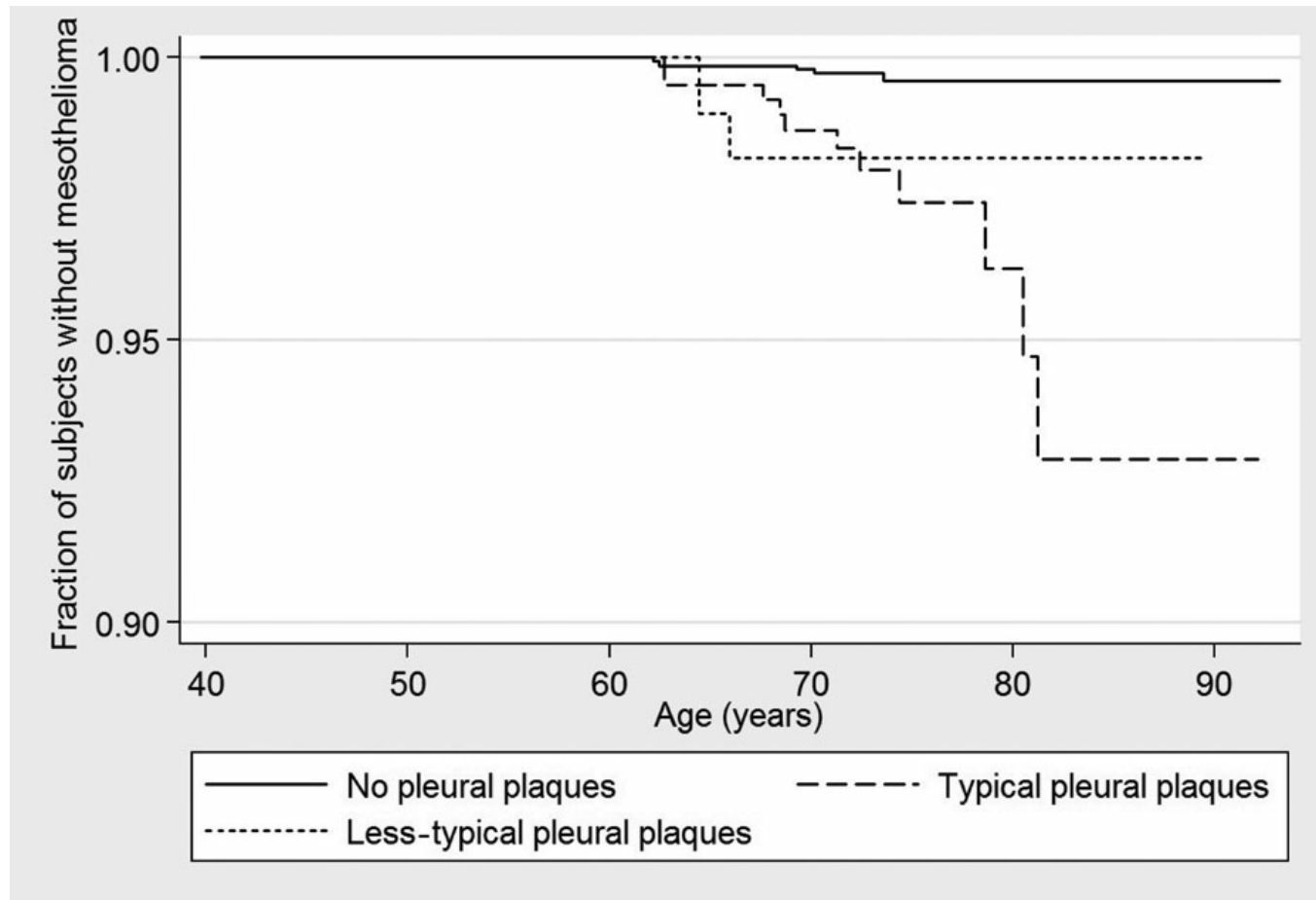
# ARDCO

## A. Exposition à l'amiante, plaques pleurales et risque de mésothéliome pleural

- Population APEXS : 5 287 sujets de sexe masculin, avec TDM thoracique interprétable et suivis depuis TDM jusqu'au 31-03-2011
- 20,4 % ont des plaques pleurales  
71,2% plaques pleurales « typiques » (bilatérales, épaisseur > 2 mm et étendue > 1 cm)
- 17 cas incidents de mésothéliome pleural (14 confirmés par Mésopath, 3 incertains, ou inclassables, aucun exclu)

# ARDCO

## A. Exposition à l'amiante, plaques pleurales et risque de mésothéliome pleural



# ARDCO

## A. Exposition à l'amiante, plaques pleurales et risque de mésothéliome pleural

	n	Hazard Risk [IC 95%]	
		brut	Ajusté sur la latence et l'IEC à l'amiante
Absence de plaques	5	1 (réf)	1 (réf)
Plaques pariétales typiques ou diaphragmatiques	10	8,9 [3,0-26,5]	<b>6,8 [2,2-21,4]</b>
Autres plaques moins typiques	2	4,9 [0,9-25,5]	4,0 [0,7-21,2]

**Etude d'incidence : La présence de plaques pleurales apparaît être un facteur de risque indépendant pour la survenue du mésothéliome pleural**

# ARDCO

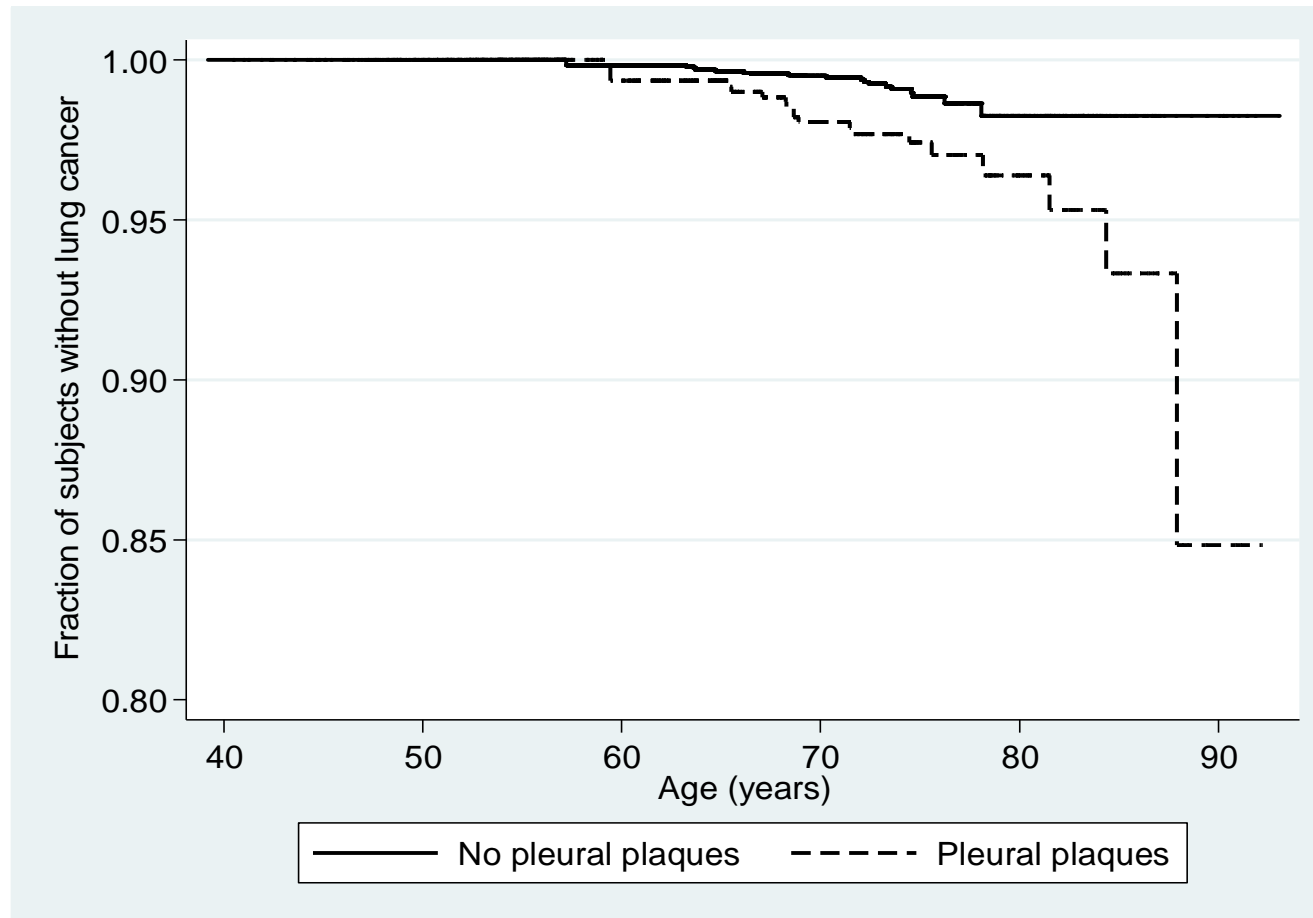
## B. Exposition à l'amiante, plaques pleurales et risque de décès par cancer du poumon

### Population APEXS (avec TDM)

n		5 564
Statut tabagique	Non fumeurs	25,6%
	Ex fumeurs	59,6%
	Fumeurs	7,2%
	Données manquantes	7,6%
Age (en années)	< 60	21,9%
	60-75	74,5%
	≥ 75	3,6%
	Moyenne ± SD	63,1 ± 5,7
Exposition à l'amiante	Moyenne IEC ± SD	65,7 ± 101,8
	Médiane IEC (« f/ml x années »)	26,1
Nombre de cancers du poumon incidents	(entre le 01-01-2003 et le 30-06-2013)	110
Nombre de décès par cancer du poumon	(entre le 01-01-2003 et le 31-12-2010)	37

# ARDCO

## B. Exposition à l'amiante, plaques pleurales et risque de décès par cancer du poumon





# ARDCO

## B - Exposition à l'amiante, plaques pleurales et risque de décès par cancer du poumon

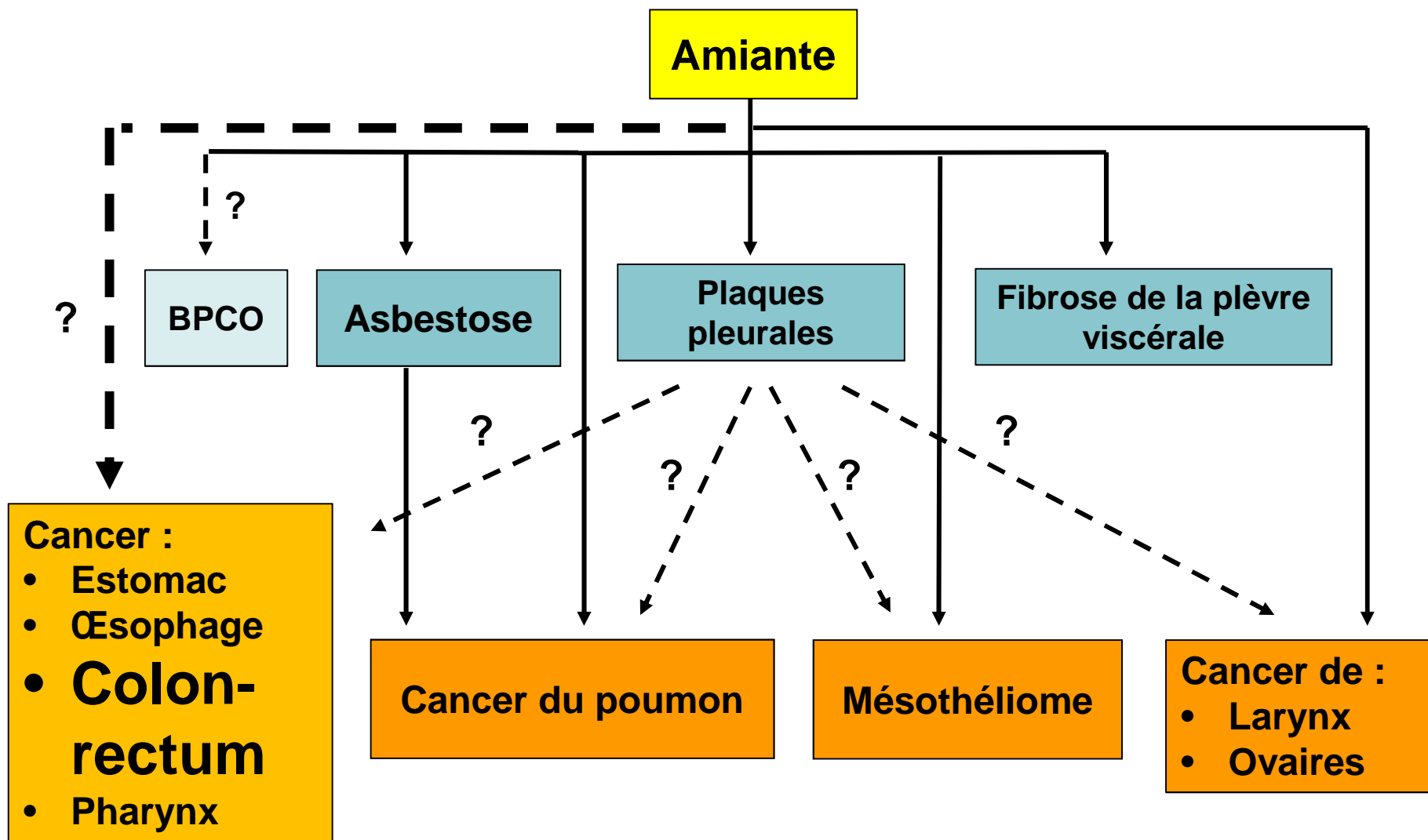
Population APEXS. Risque de cancer du poumon (hommes)\*

	n	Hazard Risk [IC 95%]	
		brut	Ajusté sur le tabac et l'IEC à l'amiante
Absence de plaques	19	1 (réf)	1 (réf)
Ex fumeurs	24	-	2,23 [0,77-6,49]
Fumeurs	5	-	5,89 [1,56-22,26]
Données tabagiques manquantes	3	-	2,77 [0,62-12,36]
Log IEC	-	-	1,14 [0,93-1,41]
Plaques pleurales pariétales ou diaphragmatiques	17	2,91 [1,49-5,70]	<b>2,41 [1,21-4,85]</b>

\* Analyse de survie par modèle de Cox (âge = variable principale)

**Etude de mortalité : Lien entre plaques pleurales et décès par cancer du poumon (ajusté sur l'exposition à l'amiante et le tabac)**

# Amiante et maladies liées à l'amiante



# ARDCO

## Exposition à l'amiante et risque de cancer colorectal

**Cancer du colon** : Analyse stratifiée sur la latence. Données d'incidence, Chez les hommes, analyse de survie par modèle de Cox

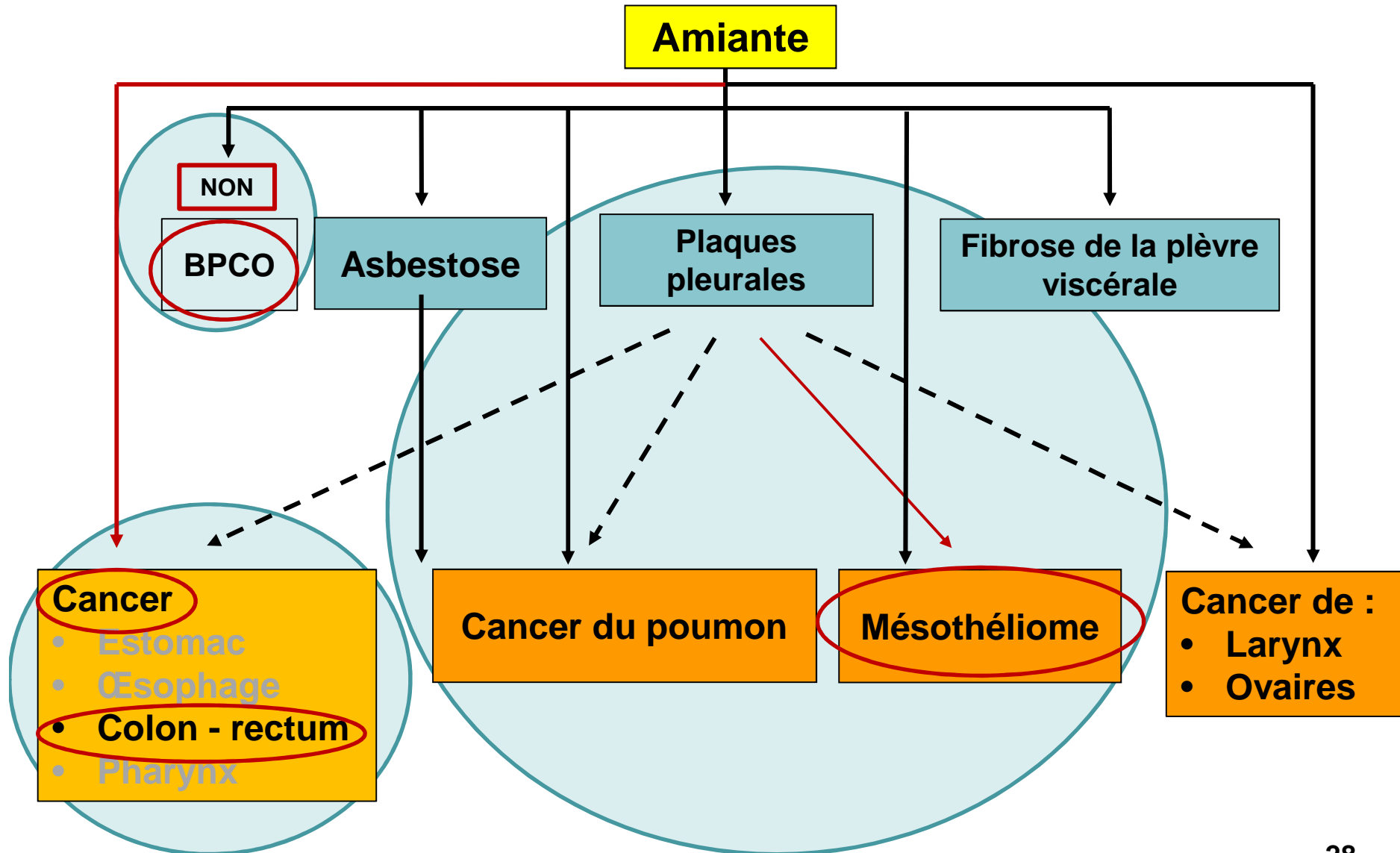
Population	Latence 20-< 40 ans	p	Latence 40-<60 ans	p	Latence ≥ 60 ans	p
ARDCO <sup>1</sup>						
IEC (Ln[IEC+1])	<b>4.67 [1.92-11.46]</b>	<b>0.0007</b>	1.02 [0.45-2.31]	0.972	<b>0.26 [0,10-0,70]</b>	<b>0,0076</b>
ARDCO-NUT <sup>2</sup>						
IEC (Ln[IEC+1])	<b>11.45 [1.21-108.44]</b>	<b>0.034</b>	2.46 [0.30-20.19]	0.402	0.69 [0.07-7.03]	0,753

1. N=14515, 181 cancers du colon, ajusté sur la tabagisme

2. N= 3579, 41 cancers du colon, ajusté sur l'IMC, les antécédents familiaux de polypose adénomateuse ou de cancer colorectal, la consommation de viande rouge, d'alcool, l'activité physique et le tabagisme

**Lien entre exposition à l'amiante et incidence du cancer colorectal, lorsque la latence est < 40 ans**

# Amiante et maladies liées à l'amiante



# Les enseignements d'ARDCO

- Fréquence des plaques pleurales (environ 20% des sujets avec plaques pleurales lors du TDM initial). Incidence : **7,8% de nouveaux cas** entre TDM initial et ARDCO2 (5 à 6 ans plus tard)
- Rôle pronostique des plaques pleurales :
  - ❖ Lien entre **plaques pleurales et incidence du mésothéliome** après ajustement sur le niveau cumulé d'exposition à l'amiante
  - ❖ Lien entre **plaques pleurales et décès par cancer du poumon** après ajustement sur tabac et exposition à l'amiante
- Lien entre **exposition à l'amiante et cancer colorectal** lorsque la latence < 40 ans
- Impact psychologique important
  - ❖ rôle important de **l'auto-évaluation** de l'exposition à l'amiante.
  - ❖ Importance d'une **information adaptée** en amont et en aval de l'examen TDM

# Conclusion

- **Programme de surveillance post-professionnelle après exposition à l'amiante mis en place par les Pouvoirs Publics en 2001 (SPP-A puis ARDCO)**
  - **Nombreux enseignements pour la définition des modalités de surveillance post-exposition ou post-professionnelle après exposition à l'amiante, et les facteurs de risque de survenue de différents cancers (mésothéliome, cancer bronchopulmonaire, cancer du colon).**
- **Rôle-clé de l'examen TDM thoracique +++ avec respect des conditions techniques spécifiques + modalités d'interprétation (Cf guide HAS 2011) pour la mise en évidence des affections thoraciques bénignes (plaques pleurales +++). Nouvelle campagne de TDM thoracique en cours (ARDCO4).**
- **Dépistage du CBP ? Nécessité d'une expérimentation initiale sur un nombre limité de départements, sur des populations à très haut risque de CBP. Pas de dépistage préconisé en dehors de l'expérimentation en 2017**

**Consortium ARDCO actuel: P Brochard, S Chamming's, C Chouaid, B Clin,  
A Gislard, A Lacourt, F Laurent, G Ogier, JC Pairon, C Paris, I Thaon**

## **Remerciements**

**Participants du programme SPP-A/APEXS, ARDCO ou de son exploitation  
A Abboud, J Ameille, B Aubert, Y Badachi, S Bara, J Baron, H Beauvais-March,  
C Beigelman-Aubry, J Benichou, J Benoist, A Bergeret, C Buisson, A Caillet, P Catilina,  
F Conso, CES de Normandie et Aquitaine, E Chenet, G Christ de Blasi, B Christophe,  
F Colombani, M Colonna, F Conso, M Coulomb, G Coureau, G Ferretti, M Garin, E Guichard,  
AV Guizard, E Imbernon, Ingénieurs des Services Prévention des CRAM (Aquitaine, Haute et  
Basse Normandie, Rhône-Alpes), A Jankowski, P Lagoutte, V Latrabe, G Launoy,  
N Le Stang, M Letourneux, G Limido, A Luc, P Malherbe, B Marchand, MF Marquignon,  
M Maurel, Médecins conseil des ELSM et ERSM de l'Assurance Maladie (Aquitaine, Haute et  
Basse-Normandie, Rhône-Alpes), MESOPATH (F Galateau-Sallé, I Abd-Al-Samad,  
H Begueret, E Brambilla, F Capron, MC Copin, C Danel, AY de Lajartre, A Foulet Roge,  
L Garbe, O Groussard, V Hofman, S Lantuejoul, JM Picquenot, I Rouquette, C Sagan,  
F Thivolet-Bejui, JM Vignaud), B Millet, MIRTMO (Aquitaine, Haute et Basse Normandie,  
Rhône Alpes), M Montaudon, C Mouchet, L Mouchot, A Perdrix, M Pinet, A Porte, JL Rehel,  
P Reungoat, R Ribeiro, M Savès, E Schorlé, Services AT-MP des CPAM, A Sobaszek,  
A Stoufflet, V Tainturier, FX Thomas, L Thorel**

**Ce travail a été soutenu par le Ministère du travail (DGT),  
la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS-CRAMIF),  
l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail  
(ANSES APR EST 2006-1-43, CRD 2007-51, APR EST 2009-1-68)**