

Relation dose-effet entre faibles niveaux d'exposition à l'amiante et mésothéliome pleural :

Etude cas-témoins en population
générale française

Commentaire invité :

Est-il possible d'étudier une relation
quantitative entre amiante et
mésothéliome à partir d'une étude
cas-témoins en population générale ?

Cet article est paru en 1998, en langue anglaise, dans la revue
American Journal of Epidemiology.

Le sujet étant d'actualité et présentant un intérêt certain pour nos
lecteurs, l'INRS a décidé d'en publier la traduction.

→ Y. Iwatsubo (1,2),
J.C. Pairon (1,3), C. Boutin (4),
O. Menard (5), N. Massin (6),
D. Caillaud (7), E. Orłowski (1,2),
F. Galateau-Salle (8), J. Bignon (1,3),
P. Brochard (9).

(1) INSERM Unité 139, EA2345 Créteil (94).
(2) Institut Interuniversitaire de Médecine
du Travail de Paris, Ile-de-France (75).
(3) CHI de Créteil, Créteil (94).
(4) Hôpital de la Conception, Marseille (13).
(5) Hôpital de Brabois, Vandœuvre (54).
(6) INRS, Vandœuvre (54).
(7) Hôpital de Sabourin, Clermont-Ferrand (63).
(8) Collège national français d'anatomopa-
thologistes spécialistes de mésothéliome
(groupe MESOPATH), Caen (14).
(9) Université Bordeaux II, Bordeaux (33).

**PLEURAL MESOTHELIOMA :
DOSE-RESPONSE RELATION
AT LOW LEVELS
OF ASBESTOS EXPOSURE
FRENCH POPULATION BASED CASE-
CONTROL STUDY**

A hospital-based case-control study of the association between past occupational exposure to asbestos and pleural mesothelioma was carried out in five regions of France. Between 1987 and 1993, 405 cases and 387 controls were interviewed. The job histories of these subjects were evaluated by a group of experts for exposure to asbestos fibres according to probability, intensity, and frequency. A cumulative exposure index was calculated as the product of these three parameters and the duration of the exposed job, summed over the entire working life. Among men, the odds ratio increased with the probability of exposure and was 1.2 (95% confidence interval (CI) 0.8-1.9) for possible exposure and 3.6 (95% CI 2.4-5.3) for definite exposure. A dose-response relation was observed with the cumulative exposure index : The odds ratio increased from 1.2 (95% CI 0.8-1.8) for the lowest exposure category to 8.7 (95% CI 4.1-18.5) for the highest. Among women, the odds ratio for possible or definite exposure was 18.8 (95% CI 4.1-86.2). We found a clear dose-response relation between cumulative asbestos exposure and pleural mesothelioma in a population-based case-control study with retrospective assessment of exposure. A significant excess of mesothelioma was observed for levels of cumulative exposure that were probably far below the limits adopted in most industrial countries during the 1980s.

● asbestos ● pleural mesothelioma
● cancer ● occupational exposure
● epidemiology

Relation dose-effet entre faibles niveaux d'exposition à l'amiante et mésothéliome pleural :

Etude cas-témoins en population générale française (1)

Une étude cas-témoins, réalisée en population hospitalière de cinq régions françaises, s'est intéressée à la relation entre antécédents d'exposition professionnelle à l'amiante et mésothéliome pleural. Entre 1987 et 1993, 405 cas et 387 témoins ont ainsi été interrogés. L'exposition aux fibres d'amiante au cours de la carrière professionnelle de ces sujets a fait l'objet d'une évaluation par un groupe d'experts, qui ont statué sur la probabilité, l'intensité et la fréquence de l'exposition. Un indice d'exposition cumulée a été calculé en multipliant ces trois paramètres par la durée de l'emploi exposé, sommé sur l'ensemble de la vie professionnelle des sujets. Chez les hommes, l'odds ratio (OR) augmente avec la probabilité d'exposition ; il est de 1,2 (intervalle de confiance à 95 % (IC) : 0,8 - 1,9) pour une exposition possible, et de 3,6 (IC : 2,4 - 5,3) pour une exposition certaine. Une relation dose-effet est observée avec l'indice d'exposition cumulée : l'odds ratio passe de 1,2 (IC : 0,8 - 1,8) pour la catégorie d'exposition la plus faible à 8,7 (IC : 4,1 - 18,5) pour la catégorie la plus élevée. Chez les femmes, l'odds ratio est de 18,8 (IC : 4,1 - 86,2) pour les expositions possibles et certaines. Cette étude cas-témoins en population générale, pour laquelle l'exposition a été évaluée de façon rétrospective, a ainsi permis de mettre en évidence l'existence d'une relation nette entre exposition cumulée à l'amiante et mésothéliome pleural. Un excès significatif de mésothéliomes a été observé pour des niveaux d'exposition cumulée probablement très inférieurs aux limites adoptées dans la plupart des pays industriels au cours des années 1980.

● amiante ● mésothéliome pleural ● cancer ● exposition professionnelle
● épidémiologie

Le mésothéliome est un cancer rare, essentiellement provoqué par l'exposition professionnelle ou extra-professionnelle à l'amiante (2). On admet que la prévalence est faible, de 1 à 2 cas par million d'habitants [1]. Au cours des dernières décennies, toutefois, la prévalence a augmenté dans la plupart des pays industrialisés [2, 3].

Dans les cohortes de travailleurs exposés professionnellement à l'amiante qui ont été suivis depuis les années 1960, le risque de mésothéliome augmente avec le niveau ou la durée de l'exposition, ou encore les deux [4 à 14]. L'absence de mesures précises concernant les faibles niveaux d'exposition limite la fiabilité de toutes les évaluations quantitatives actuelles du risque. De plus, du fait du petit nombre de sujets faiblement exposés,

la puissance statistique est insuffisante pour démontrer l'existence d'une association significative avec le mésothéliome.

Les études cas-témoins conduites dans la population générale - avec la variété de catégories professionnelles et les niveaux d'exposition différents qu'on y rencontre - sont vraisemblablement plus à même d'inclure des sujets faiblement exposés. Malgré l'évolution récente en matière d'évaluation rétrospective des expositions [15, 16], la quantification des faibles niveaux reste difficile, car on ne dispose bien souvent pas de mesures de concentration en poussière au cours des périodes considérées.

Des études antérieures sur le mésothéliome [4 à 14] se sont intéressées à différents paramètres de l'exposition - dose cumulée et délai depuis la première expo-

(1) Article paru dans la revue *American Journal of Epidemiology*, 1998, 148, 2, pp. 133-141.

(2) L'INRS a publié une fiche toxicologique sur cet ensemble de produits : FT 145 - Amiante. Paris, INRS, 1999 (disponible également sur CD-Rom, réf. CD 613).

sition ou âge au moment de la première exposition, notamment. D'autres paramètres d'exposition, notamment le caractère intermittent ou continu de l'exposition, peuvent être utiles. Bien que l'exposition à l'amiante soit surtout une exposition intermittente, les données actuellement disponibles ne permettent pas de dire si les pics d'exposition contribuent au risque de mésothéliome.

L'objet de la présente étude cas-témoins, conduite en France à large échelle depuis 1987, est d'examiner la relation dose-effet à l'aide de plusieurs modèles d'exposition et notamment d'étudier le rôle de l'exposition intermittente ou continue à l'amiante.

Matériel et méthodes

Cette étude se rapporte au mésothéliome pleural malin (désigné ci-après par mésothéliome) et s'appuie sur des données recueillies dans une étude cas-témoins en population hospitalière. Elle se poursuit actuellement, et la présente analyse est limitée à la période comprise entre le 1^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 1993. Cinq régions administratives françaises y participent. L'étude a débuté en Ile-de-France en 1987 et s'est étendue à la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur et à la Corse en 1989, puis à la Lorraine et à l'Auvergne en 1992. Les services des maladies respiratoires, de chirurgie thoracique et d'oncologie de tous les hôpitaux publics et des principales cliniques privées ont été informés de l'étude et invités à y participer.

Les patients atteints de mésothéliome pris en compte dans l'étude satisfaisaient aux critères suivants :

- 1) consultation, quelle que soit la phase de la maladie, dans un des hôpitaux participant à l'étude ;
- 2) diagnostic confirmé par l'histologie ;
- 3) personne résidant dans une des régions participant à l'étude ;
- 4) personne vivante au moment de l'interview (interview de la personne elle-même).

Le diagnostic de mésothéliome a été confirmé par le collège français des anatomo-pathologistes du mésothéliome [17, 18]. Ce collège a exclu les dossiers de 46 sujets (10 %) parmi ceux recrutés initialement : chez ceux-ci, l'expertise anatomo-pathologique a porté le plus souvent le diagnostic d'adénocarcinome. Chez 125 sujets (soit 31 % des 405 cas restants), toutefois, le collège n'a pas pu conclure parce

que le matériel histologique prélevé était insuffisant ou parce que les lames ne lui avaient pas été envoyées. Le diagnostic probable a alors été établi après relecture des données cliniques (histoire clinique, données radiologiques), des rapports de laboratoire et des conclusions des anatomo-pathologistes locaux. Les témoins recrutés dans la population hospitalière ont été appariés sur le sexe, l'âge (+/- 5 ans), le lieu de résidence (département), l'origine raciale ou ethnique (Noir, Blanc, Afrique du Nord, Asie ou autre) et ont été choisis dans les services de médecine interne, d'ophtalmologie et de chirurgie des établissements considérés. Les témoins ayant ou ayant eu une pathologie maligne ou des maladies liées à l'amiante (asbestose et cancer pulmonaire) ont été exclus. Dans la mesure du possible, les témoins ont été choisis dans le même hôpital que les cas appariés.

Recueil des données

Un enquêteur expérimenté a interrogé les patients au cours de leur hospitalisation. Dans quelques rares cas, l'interview a été effectuée au domicile du sujet.

Un questionnaire standardisé a été utilisé pour recueillir les informations sur la carrière professionnelle : emplois successifs, avec indication des dates de début et de fin pour chacun des emplois ayant duré au moins 6 mois, secteur d'activité de l'entreprise et description des tâches accomplies. Ceci a permis de classer les emplois occupés par les sujets selon la profession (classification type des professions du Bureau international de travail (BIT)) [19] et selon l'activité industrielle de l'entreprise (classification internationale type, par industrie, pour toutes les branches d'activité économique) [20]. Pour chaque emploi, cinq questions spécifiques concernant l'exposition à l'amiante - exposition directe (manipulation) et indirecte (travail à proximité immédiate de collègues manipulant de l'amiante) - ont été posées à chaque sujet.

Évaluation de l'exposition

Un groupe de cinq experts en hygiène industrielle a évalué l'exposition professionnelle à l'amiante de la manière suivante :

- 1) les emplois des sujets (cas et témoins) ont tous été classés par secteur d'activité (codes ISIC) et par profession (codes BIT) ;
- 2) ils ont été sélectionnés sur la base d'une

exposition vraisemblable à partir des intitulés des emplois, classés par codes ISIC et BIT ;

- 3) ont été retenus les emplois pour lesquels les sujets ont fait état d'une exposition ;
- 4) l'exposition professionnelle à l'amiante a été évaluée pour tous les emplois retenus à l'étape 2 ou à l'étape 3, classés dans l'ordre des codes ISIC et BIT. Pour chaque sujet, les différents emplois ont ainsi été évalués de manière indépendante. Cette procédure a été retenue afin de limiter au maximum les erreurs d'évaluation dues à la connaissance des expositions au cours de la vie des sujets.

Les experts ignoraient le statut, cas ou témoin, des sujets pour chaque emploi et les décisions étaient prises à la majorité. Les experts avaient accès à toutes les informations du questionnaire, telles que carrière professionnelle, tâches exécutées et déclaration, par les sujets eux-mêmes, d'une exposition directe ou indirecte à l'amiante.

Cette évaluation a permis de classer chaque emploi en fonction de la probabilité, de l'intensité et de la fréquence de l'exposition. Des catégories d'intensité et de fréquence avaient été établies auparavant par les experts, à l'aide des échelles semi-quantitatives suivantes :

■ Probabilité d'exposition :

- Non exposé
- Exposition possible
- Exposition certaine

■ Fréquence :

- Sporadique (moins de 5 % du temps de travail)
- Discontinue (5 à 50 % du temps de travail)
- Continue (plus de 50 % du temps de travail)

■ Intensité :

- Faible (moins de 1 fibre/ml)
- Moyenne (1-2 fibres/ml)
- Forte (2-10 fibres/ml)
- Très forte (> 10 fibres/ml)

Pour le calcul de l'indice d'exposition, un coefficient de pondération a été attribué a posteriori à chacune des catégories d'exposition :

■ Probabilité :

- Nulle = 0
- Possible = 0,5
- Certaine = 1

■ Fréquence :

- Sporadique = 0,025
- Discontinue = 0,25
- Continue = 0,75

■ Intensité :

- Faible = 0,1 fibre/ml
- Moyenne = 1 fibre/ml
- Forte = 10 fibres/ml
- Très forte = 100 fibres/ml

Le temps de latence de la maladie étant très long, nous n'avons pas considéré l'exposition à l'amiante au cours des 20 années précédant le diagnostic de mésothéliome [1, 21, 22].

Pour chacun des sujets, les paramètres d'exposition suivants ont été utilisés :

■ **Probabilité, intensité et fréquence maximales** : la probabilité maximale d'exposition attribuée à l'individu est celle la plus élevée rencontrée au cours d'un emploi sur la totalité de la vie professionnelle. L'intensité et la fréquence maximales ont été définies de la même façon.

■ **Durée des emplois exposés** : la durée des emplois exposés (années) est définie comme la durée totale des emplois pour lesquels il y a eu exposition possible ou certaine.

■ **Indice d'exposition cumulée (IEC)** : pour estimer l'IEC, le produit de la pro-

babilité de la fréquence, de l'intensité et de la durée de l'exposition a été calculé pour chaque emploi. La somme de ces produits sur l'ensemble de la vie professionnelle fournit un score : l'IEC. Aucune mesure des niveaux de concentration de l'amiante dans l'air n'étant disponible, des coefficients de pondération ont été attribués, a posteriori, à chaque type de paramètre déterminé par l'expertise. L'indice d'exposition cumulée ainsi obtenu a été exprimé en « fibres/ml-années », les guillemets étant utilisés à dessein pour rappeler le caractère subjectif du jugement d'expert.

■ **Exposition intermittente ou continue** : nous avons examiné le risque relatif associé à l'exposition, en faisant la distinction entre les sujets qui n'avaient subi qu'une exposition intermittente et ceux pour lesquels l'exposition était considérée comme continue.

L'exposition des sujets était classée comme intermittente si elle était sporadique ou discontinue et si les sujets n'avaient jamais travaillé à un poste pour lequel l'exposition était continue. La catégorie « exposition continue » était réservée aux sujets qui avaient occupé au moins un emploi pour lequel l'exposition avait été continue.

L'âge des sujets au moment de la première exposition, ainsi que le délai depuis la première exposition, ont également été pris en compte.

Analyse statistique

Nous avons calculé les odds ratios en utilisant les régressions logistiques et la méthode du maximum de vraisemblance inconditionnelle, à l'aide du logiciel BMDP [23]. Cette technique nous a permis d'inclure les cas non appariés à un témoin. L'analyse a pris en compte les variables d'appariement. La relation entre exposition à l'amiante et mésothéliome a été étudiée séparément pour les hommes et pour les femmes.

Les paramètres quantitatifs ont été classés par percentiles. Pour nous permettre de prendre en considération l'effet de certains niveaux d'exposition utilisés précédemment, nous avons utilisé des catégories supplémentaires pour l'exposition cumulée (5 et 10 « f/ml-années »).

L'effet du caractère intermittent ou continu de l'exposition a été analysé après prise en compte de l'exposition cumulée.

Résultats

L'étude a porté sur 405 cas et 387 témoins (*tableau I*). Près de 70 % (69,9 %) des cas proviennent de la région parisienne. Les cas et les témoins ne diffèrent pas de manière significative pour ce qui est du sexe (82 % et 81 % d'hommes respectivement) ou de l'âge au moment de l'interview (63,5 et 63,9 ans respectivement).

TABLEAU I

PRINCIPALES CARACTÉRISTIQUES DES CAS ET DES TÉMOINS SELON LEUR RÉGION D'ORIGINE.
ÉTUDE CAS-TÉMOINS FRANÇAISE DU MÉSOTHÉLIOME, 1987-1993

- MAIN CHARACTERISTICS OF CASES AND CONTROLS BY STUDY AREA. FRENCH MESOTHELIOMA CASE-CONTROL STUDY, 1987-1993

RÉGION D'ORIGINE ET PÉRIODE D'ÉTUDE	Cas					Témoins				
	N	HOMMES (%)	ÂGE (ANNÉES)			N	HOMMES (%)	ÂGE (ANNÉES)		
			MOYENNE	(SD) (*)	MIN-MAX			MOYENNE	(SD) (*)	MIN-MAX
Région parisienne (1987-1993)	283	78	62,9	(10,8)	25 - 88	279	78	63,4	(11,2)	29 - 93
Provence-Alpes-Côte-d'Azur (1989-1993)	82	92	64,5	(8,9)	44 - 55	73	89	65,2	(9,4)	43 - 84
Corse (1989-1993)	8	75	67,5	(7,0)	60 - 81	7	86	64,7	(4,9)	56 - 71
Lorraine (1992-1993)	28	89	64,8	(12,2)	32 - 85	25	89	65,8	(10,7)	47 - 87
Auvergne (1992-1993)	4	88	68,0	(4,1)	63 - 73	3	75	66,0	(4,0)	62 - 70
TOTAL	405	82	63,5	(10,5)	25 - 88	387	81	63,9	(10,7)	29 - 93

(*) SD : Standard Deviation (Déviation standard).

TABLEAU II

RÉPARTITION DES CAS ET DES TÉMOINS SELON LES CATÉGORIES SOCIO-PROFESSIONNELLES (*).
ÉTUDE CAS-TÉMOINS FRANÇAISE DU MÉSOTHÉLIOME, 1987-1993

- DISTRIBUTION OF MESOTHELIOMA CASES AND CONTROLS ACCORDING TO SOCIO-ECONOMIC CATEGORY. FRENCH MESOTHELIOMA CASE-CONTROL STUDY, 1987-1983

	CODE BIT (PRINCIPAUX GROUPE(S))	HOMMES				FEMMES			
		CAS		TÉMOINS		CAS		TÉMOINS	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Personnel des professions scientifiques techniques, libérales et assimilé	0/1	47	14,3	45	14,5	7	9,6	15	20,3
Directeurs et cadres administratifs supérieurs	2	22	6,7	17	5,5	1	1,4	0	0
Personnel administratif et travailleurs assimilés	3	35	10,6	40	12,9	28	38,4	25	33,7
Personnel commercial et vendeurs	4	30	9,1	24	7,7	5	6,9	3	4,1
Travailleurs spécialisés dans les services	5	14	4,3	32	10,3	13	17,8	20	27,0
Agriculteurs, éleveurs, forestiers, pêcheurs et chasseurs	6	2	0,6	8	2,6	0		3	4,1
Ouvriers et manœuvres non agricoles et conducteurs d'engins de transport	7/8/9	179	54,4	145	46,6	19	26,0	8	10,8
Pas d'activité professionnelle		1		1		2		1	

(*) Catégorie socio-économique correspondant à la classification du Bureau international du travail (BIT), code correspondant à la dernière profession exercée avant l'enquête.

TABLEAU III

PRINCIPALES ACTIVITÉS INDUSTRIELLES ET PROFESSIONS ENTRAÎNANT UNE EXPOSITION À L'AMIANTE CHEZ LES HOMMES (*).
ÉTUDE CAS-TÉMOINS FRANÇAISE DU MÉSOTHÉLIOME, 1987-1993

- PRINCIPAL INDUSTRIAL ACTIVITIES AND OCCUPATIONS ENTAILING ASBESTOS EXPOSURE AMONG MEN. FRENCH MESOTHELIOMA CASE-CONTROL STUDY, 1987-1983

	NOMBRE D'EMPLOIS	PROPORTION D'EMPLOIS EXPOSÉS (%) (1)
Activités industrielles (code ISIC 4 digit) (2)		
5000 Construction	487	54
3843 Construction de véhicules automobiles	113	27
7111 Transport par chemin de fer	76	30
3841 Construction navale et réparation des navires	70	79
3813 Fabrication d'éléments de construction en métal	65	49
3511 Industrie chimique de base, à l'exception des engrais	52	54
9513 Réparation de véhicules automobiles et motocycles	62	71
3823 Construction de machines pour le travail du métal et du bois	58	26
3829 Machines et matériels, à l'exclusion des machines électriques, non classées ailleurs	54	30
3845 Construction aéronautique	51	31
3710 Sidérurgie et première transformation de la fonte, du fer et de l'acier	51	61
Autres industries et industries non spécifiées	2 359	16
Professions (code BIT 3 digit) (3)		
9-99 Manœuvres	152	26
8-41 Ajusteurs, monteurs, installateurs de machines	110	38
8-55 Électriciens d'installation	107	54
8-49 Ajusteurs, monteurs non classés ailleurs	99	57
8-73 Tôliers, chaudronniers	85	49
9-54 Charpentiers, menuisiers, parqueteurs	75	37
8-71 Plombiers, tuyauteurs	73	85
9-51 Maçons, briqueteurs et carreleurs	69	58
8-43 Mécaniciens de véhicules à moteur	67	82
3-91 Employés de service administratif	58	28
Autres professions	2 603	19
TOTAL	3 498	27

(1) Dans ces tableaux, seules les activités et professions comportant au moins 50 emplois et pour lesquelles au moins 25 % des emplois ont été estimés comme exposés, certains ou possibles sont prises en compte.

(2) Exposition à l'amiante possible ou certaine sans prendre en compte la période de latence de 20 ans.

(3) ISIC : Index de la Classification internationale type par industrie pour toutes les branches d'activité économique.

(4) BIT : Classification type des professions du Bureau international du travail.

L'échantillon étant constitué en presque totalité de sujets de race blanche (96,8 % des cas, 97,7 % des témoins), nous n'avons pas procédé à un ajustement sur la race ou sur l'ethnie. La catégorie socio-professionnelle du sujet est déterminée par la dernière profession exercée avant l'interview et codée à l'aide des grandes catégories du BIT (*tableau II*).

Les cas et les témoins diffèrent significativement à cet égard, avec une proportion plus importante d'ouvriers chez les cas. C'est pourquoi toutes les comparaisons ont été faites en ajustant les odds ratios sur la catégorie socio-professionnelle.

Le *tableau III* présente les principales professions et les principaux secteurs d'activité qui ont conduit à une exposition à l'amiante parmi les 3 498 emplois observés chez les hommes. Dans ce tableau, ont été pris en compte uniquement les professions et les secteurs d'activité pour lesquels il y avait au moins 50 périodes d'emploi, avec 25 % au moins des emplois avec une exposition possible ou certaine. Dans les secteurs d'activité et les professions pour lesquels l'existence d'une exposition à l'amiante avait été prévue, la proportion d'emplois exposés était élevée. Dans le bâtiment, par exemple, l'exposition était possible ou certaine pour 264 emplois sur les 487 considérés chez les hommes (soit 54 %) ; dans la construction navale, cela a été le cas pour 55 des 70 emplois concernés (soit 79 %).

Dans certaines professions, l'exposition était fréquente : 82 % des emplois chez les mécaniciens automobiles, 85 % chez les plombiers et tuyauteurs. Dans les autres secteurs d'activités et les autres professions, les pourcentages étaient faibles (16 et 19 %, respectivement).

Le *tableau IV* indique la répartition des emplois des cas et des témoins masculins en fonction de la date de début d'exposition et de l'intensité de celle-ci (exposition possible ou certaine). Très peu d'emplois ont été considérés comme ayant une exposition très forte, et ceux qui l'étaient concernaient essentiellement les cas (18 emplois pour les cas, 4 pour les témoins). Ces emplois sont postérieurs à 1950, l'utilisation industrielle de l'amiante s'étant développée.

TABLEAU IV

RÉPARTITION DES EMPLOIS, CHEZ LES HOMMES, SELON L'INTENSITÉ DE L'EXPOSITION ET DE LA DÉCADE DE DÉBUT (*).
ETUDE CAS-TÉMOINS FRANÇAISE DU MÉSOTHÉLIOME, 1987-1993

- DISTRIBUTION OF JOB PERIODS AMONG MEN ACCORDING TO THE INTENSITY OF EXPOSURE AND DECADE OF BEGINNING.
FRENCH MESOTHELIOMA CASE-CONTROL STUDY, 1987-1983

RÉPARTITION DES EMPLOIS														
PROBABILITÉ	AVANT 1930		1930-1939		1940-1949		1950-1959		1960-1969		1970 ET APRÈS		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
CAS														
Non exposé	83	77,6	172	75,1	332	66,9	280	62,8	202	61,2	215	69,8	1 284	67,0
Faible	10	9,4	25	10,9	65	13,1	55	12,3	54	16,4	38	12,3	247	12,9
Moyen	12	11,2	26	11,4	74	14,9	64	14,4	50	15,2	29	9,4	255	13,3
Fort	2	1,9	6	2,6	23	4,6	40	9,0	20	6,1	21	6,8	112	5,9
Très fort	0		0		2	0,4	7	1,6	4	1,2	5	1,6	18	0,9
TOTAL	107	100	229	100	496	100	446	100	330	100	308	100	1 916 (1)	100
TÉMOINS														
Non exposé	65	82,3	192	84,2	341	80,6	282	80,8	218	79,3	183	83,9	1 281	81,5
Faible	2	2,5	21	9,2	46	10,9	33	9,5	29	10,6	17	7,8	148	9,4
Moyen	7	8,9	13	5,7	31	7,3	27	7,7	26	9,5	15	6,9	119	7,6
Fort	4	5,1	2	0,9	4	1,0	6	1,7	1	0,4	3	1,4	20	1,3
Très fort	1	1,2	0		1	0,2	1	0,3	1	0,4	0		4	0,3
TOTAL	79	100	228	100	423	100	349	100	275	100	218	100	1 572 (2)	100

(*) Intensité de l'exposition possible ou certaine à l'amiante sans prendre en compte la période de latence de 20 ans.

(1) Emplois pour lesquels l'année de début manque = 6.

(2) Emplois pour lesquels l'année de début manque = 4.

Le *tableau V* donne la répartition des cas et des témoins masculins en fonction de différents paramètres d'exposition. Les valeurs obtenues pour un paramètre d'exposition donné n'ont pas été ajustées sur les autres paramètres. On voit que le risque de mésothéliome augmente avec la probabilité, l'intensité et la fréquence de l'exposition. L'odds ratio (OR) est de 1,2 (statistiquement non significatif) pour une exposition possible et de 3,6 pour une

exposition certaine. Le risque augmente avec la fréquence d'exposition mais les sujets pour lesquels l'exposition a été sporadique ne courent pas de risque de mésothéliome supérieur à celui encouru par les témoins. Le risque augmente également avec la durée totale des emplois exposés. L'OR est de 5,4 pour les sujets exposés pendant 20 ans au moins.

L'OR décrivant la relation entre mésothéliome pleural et exposition à l'amiante

n'augmente pas en fonction du délai depuis la première exposition ; de même, aucune tendance consistante n'a été observée en fonction de l'âge au moment de la première exposition.

L'exposition cumulée, évaluée par les experts, avec prise en compte des coefficients de pondération, est relativement faible pour la population étudiée. 23 % des cas et 35 % des témoins ont été exposés à moins de 0,5 « f/ml-années ».

TABLEAU V

RELATIONS ENTRE MÉSOTHÉLIOME PLEURAL ET PARAMÈTRES D'EXPOSITION À L'AMIANTE CHEZ LES HOMMES. ETUDE CAS-TÉMOINS FRANÇAISE DU MÉSOTHÉLIOME, 1987-1993, AVEC UNE PÉRIODE DE LATENCE DE 20 ANS

- ODDS RATIOS FOR RELATIONS BETWEEN PLEURAL MESOTHELIOMA AND ASBESTOS EXPOSURE PARAMETERS AMONG MEN.
FRENCH MESOTHELIOMA CASE-CONTROL STUDY, 1987-1983, WITH A LATENCY PERIOD OF 20 YEARS

PARAMÈTRES D'EXPOSITION À L'AMIANTE	CAS	TÉMOINS	OR (1)	95% IC (2)
Probabilité				
Non exposés	95	154	1,0	
Possible	51	71	1,2	0,8 - 1,9
Exposés	184	87	3,6	2,4 - 5,3
Intensité				
Faible	55	74	1,2	0,8 - 1,9
Moyenne	106	66	2,8	1,8 - 4,3
Forte	74	18	7,1	3,9 - 12,9
Fréquence				
Sporadique	56	86	1,0	0,7 - 1,6
Discontinue	94	46	3,3	2,1 - 5,1
Continue	85	26	5,7	3,4 - 9,7
Durée (année)				
1-7	63	64	1,7	1,1 - 2,6
8-19	74	60	2,0	1,3 - 3,1
≥ 20	98	34	5,4	3,2 - 8,9
Délai depuis la première exposition				
20-37	77	53	2,3	1,4 - 3,6
38-48	83	47	2,8	1,8 - 4,5
≥ 49	75	58	2,2	1,4 - 3,6
Age au début de l'exposition				
< 16	66	55	1,9	1,2 - 3,1
16-22	96	52	3,0	1,9 - 4,6
≥ 23	73	51	2,3	1,5 - 3,7
Exposition cumulée (« f/ml-année ») (3)				
0,001-0,49	77	109	1,2	0,8 - 1,8
0,5-0,99	29	12	4,2	2,0 - 8,8
1-9,9	80	27	5,2	3,1 - 8,8
≥ 10	49	10	8,7	4,1 - 18,5
EXPOSITION CUMULÉE (« F/ML-ANNÉE ») (3)				
Exposition intermittente ou continue (4)				
Intermittente				
< 0,5	66	98	1,1	0,8 - 1,7
0,5-0,99	19	8	4,0	1,7 - 9,7
1-9,99	48	21	4,0	2,2 - 7,2
≥ 10	17	5	5,9	2,1 - 16,7
Continue				
< 0,5	11	11	1,9	0,8 - 4,8
0,5-0,99	10	4	4,6	1,4 - 15,4
1-9,99	32	6	9,2	3,7 - 23,1
≥ 10	32	5	11,3	4,1 - 30,7

(1) Odds ratios (ORs) ajustés sur l'âge et la catégorie socio-économique.

(2) Intervalle de confiance.

(3) Indice d'exposition cumulée basé sur l'estimation subjective, c'est à dire semi-quantitative des experts, qui ont attribué des coefficients de pondération à chaque catégorie d'exposition, puisqu'aucune mesure des niveaux d'exposition n'était disponible. Cet indice est exprimé en « f/ml-année » (entre guillemets).

(4) L'exposition des sujets a été classée comme intermittente si elle était sporadique ou irrégulière et s'ils n'avaient jamais occupé un emploi dont l'exposition était continue. L'exposition continue est réservée aux sujets qui ont été employés à un travail avec exposition continue.

Un gradient a été observé avec l'IEC, l'OR passant de 1,2 pour les sujets exposés à moins de 0,5 «f/ml-années» à 8,7 pour ceux exposés à plus de 10 «f/ml-années».

Chez les femmes, un risque significatif de mésothéliome est observé pour une exposition à l'amiante possible ou certaine, ces deux classes étant regroupées (OR = 18,8 ; IC 95 % : 4,1 - 86,2). Compte tenu du faible nombre de femmes exposées, notamment chez les témoins (25 cas et 2 témoins, représentant respectivement 33 % et 3 % de leur catégorie respective), nous n'avons pas poussé plus loin l'analyse de la relation dose-effet chez les femmes.

Les résultats font apparaître un OR élevé et significatif chez les travailleurs pour lesquels l'exposition à l'amiante avait été intermittente (OR = 1,8, IC : 1,3 - 2,6). L'OR est nettement supérieur dans le cas d'une exposition continue (OR = 5,7, IC : 3,4 - 9,7). La valeur médiane de l'IEC pour chaque catégorie considérée, soit < 0,5, 0,5 - 0,99, 1 - 9,99 et ≥ 10 «f/ml-années» est analogue pour les expositions intermittentes et les expositions continues, sauf pour la classe supérieure (≥ 10 «f/ml-années») : 0,1, 0,65, 3,5 et 38,7 «f/ml-années» pour les groupes exposés de manière intermittente, et 0,075, 0,65, 3,1 et 71,3 «f/ml-années» pour les groupes exposés de manière continue. Nous avons tenté, au moyen d'une analyse stratifiée, de séparer l'effet possible de l'exposition intermittente ou continue de celui de l'exposition cumulée. L'OR augmente avec l'IEC chez les sujets pour lesquels l'exposition est intermittente ou continue (cf. tableau V). La valeur des OR diffère toutefois selon ces catégories. Lorsqu'on examine les OR pour chacune des catégories d'exposition cumulée, il apparaît que l'OR pour une exposition continue est pratiquement le double de l'OR pour une exposition intermittente, sauf pour la catégorie de l'IEC correspondant à 0,5 à 1 «f/ml-années».

Discussion

Cette étude cas-témoins en population générale, l'une des plus importantes qui aient été publiées [24 à 37], met en lumière plusieurs aspects importants de la relation entre mésothéliome et amiante.

A notre connaissance, la présente étude est la première à avoir été conduite dans la population générale en utilisant une évaluation semi-quantitative de l'exposition, afin d'étudier la relation dose-effet entre exposition à l'amiante et mésothéliome.

Les cas de mésothéliome de cette étude ont été identifiés dans les hôpitaux qui avaient accepté de participer à l'enquête. Les autres cas, suivis dans d'autres hôpitaux ou hors d'une structure hospitalière, n'ont pas été pris en compte. Il n'y a toutefois pas lieu de supposer que le type de structure de soins dépendait du niveau d'exposition à l'amiante. Il convient néanmoins de signaler une autre source de biais de sélection : le diagnostic du mésothéliome reste difficile ; la probabilité de diagnostic chez un patient dont on sait qu'il a été exposé à l'amiante est supérieure à celle d'un patient présentant des symptômes similaires, mais sans passé connu d'exposition à l'amiante. Ce biais pourrait avoir renforcé la relation dose-effet entre exposition à l'amiante et mésothéliome. Pour quelques cas, le diagnostic de mésothéliome est probablement erroné, puisque le collège français d'anatomopathologistes du mésothéliome, après expertise, a exclu 10 % des sujets recrutés initialement et confirmé le diagnostic pour 62 % des cas sur la base de dossiers anatomopathologiques. Nous avons accepté les 28 % restants après relecture des données histologiques disponibles et des comptes rendus d'hospitalisation.

Le recrutement des témoins en milieu hospitalier pourrait également être à l'origine d'un biais. Le statut socio-professionnel, notamment, différerait pour les cas et les témoins, ces derniers comportant moins d'ouvriers dans leur rang. Cette différence pourrait résulter : soit d'un biais de sélection et refléter l'incapacité des témoins à représenter correctement la population dont sont issus les cas ; soit d'un taux particulièrement élevé de mésothéliome pleural chez les ouvriers, du fait de la prévalence élevée de l'exposition à l'amiante.

Dans ce dernier cas, la prise en compte du statut socio-professionnel aurait pu conduire à un surajustement de la relation entre exposition à l'amiante et mésothéliome pleural. Les OR bruts sont toutefois du même ordre de grandeur que les OR ajustés.

La validité des informations relatives à l'exposition à l'amiante dépend du succès avec lequel nous avons évité trois types d'erreurs :

- différence dans la qualité des données recueillies lors des interviews en fonction du statut par rapport à la maladie (biais de mémorisation ou biais de l'enquêteur),

- erreurs de classement des sujets par les experts,
- erreurs liées au manque d'exactitude des coefficients de pondération attribués a posteriori à chaque catégorie.

Comme cela a été récemment indiqué lors d'une réunion du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), à propos de l'évaluation rétrospective de l'exposition professionnelle en épidémiologie [38], la validité de l'expertise, qui repose à la fois sur les connaissances et sur l'expérience des hygiénistes industriels, est rarement évaluée. En fait, lorsqu'aucune méthode objective n'existe pour mesurer l'exposition, l'expertise est généralement considérée comme la référence absolue.

La présente étude a utilisé des variables ordinales pour évaluer la fréquence et l'intensité de l'exposition. Cette procédure devrait avoir permis de minimiser les erreurs de classement entre catégories d'exposition extrêmes. Les experts ont toutefois fait eux-mêmes état de difficultés dans la distinction entre exposition sporadique et discontinue et entre exposition faible et modérée.

Ils ont par ailleurs suggéré que la qualité de leur jugement pour les périodes étudiées (20 ans auparavant ou plus) pourrait ne pas être aussi bonne que pour des périodes plus récentes, du fait de l'absence de publication de données correspondantes. Ces erreurs pourraient avoir conduit à des erreurs de classement aléatoires des sujets et à la sous-estimation des OR [39].

Pour éviter le biais diagnostique lié à la connaissance de l'exposition, les experts, lors de l'évaluation de l'exposition, ignoraient le statut, cas ou témoin, des sujets. Néanmoins, un biais de mémorisation pourrait avoir influé sur la qualité des réponses au questionnaire et par conséquent sur le jugement des experts. Pour tester ce biais potentiel, nous avons comparé l'évaluation par les experts aux résultats d'une matrice emplois-expositions spécifique à l'amiante [40]. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les cas et les témoins (données non présentées), ce qui laisse à penser qu'il est improbable qu'un

biais de mémorisation substantiel ait affecté l'expertise. Les enquêteurs connaissaient toutefois le statut (cas ou témoin) des sujets, et pourraient ainsi avoir conduit les interviews des cas de manière plus approfondie que celles des témoins. Les experts, ayant tenu compte de toutes les informations disponibles, auraient pu, par conséquent, évaluer l'exposition de manière plus précise pour les cas.

La catégorie « exposition possible », utilisée lorsque les experts ne pouvaient conclure de manière certaine, est plus fréquente chez les témoins que chez les cas, de sorte que ce type d'erreur ne peut être exclu. Pour cette raison, nous avons procédé à une analyse supplémentaire pour voir, du moins en partie, l'effet de ce biais. Nous avons tout d'abord considéré tous les emplois de la catégorie « exposition possible » comme non-exposés. L'allure de la relation dose-effet que l'on obtient alors, est très semblable à celle observée : pas de risque significatif pour les sujets de la catégorie inférieure à 0,5 « f/ml-années » et un OR de 7,8 pour la catégorie supérieure à 10 « f/ml-années » (IC : 3,8 - 16,2). Le fait de classer tous les sujets pour lesquels l'exposition avait été possible dans la catégorie « exposition certaine » n'a pas non plus changé beaucoup l'allure de la relation dose-effet (OR = 1,0, IC : 0,7 - 1,6 pour la catégorie la plus faible et OR = 7,7, IC : 3,8 - 15,7 pour la plus forte).

La validité des risques en fonction de la dose, tels qu'ils apparaissent dans notre étude, dépend également fortement des valeurs des coefficients de pondération retenus pour chaque catégorie d'exposition. A cet effet, nous avons cherché à conserver les intervalles utilisés par les experts. Bien que l'on considère que cette procédure conduit à une évaluation plus précise de l'exposition qu'un classement des sujets par rang selon une échelle continue, il est probable que des erreurs de classement en fonction de la dose d'exposition se soient produites. En fait, tous les emplois classés dans la même catégorie d'exposition ont été affectés d'un même coefficient de pondération, sans considération de la variabilité de l'exposition à l'intérieur de la catégorie. Une telle erreur de classement aléatoire atténue habituellement la force de la relation entre l'exposition et la maladie et aplatit la courbe dose-effet [39]. Il convient de noter que les intervalles établis par les experts pour définir les catégories d'intensité ne sont pas réguliers : ils sont étroits pour une exposition moyenne, étendus pour une exposition très élevée.

Le nombre d'emplois correspondant à une exposition très élevée étant peu important, les erreurs dues à la variabilité dans cette catégorie devraient n'avoir eu que peu d'incidence sur la relation dose-effet observée.

Nous avons observé une relation dose-effet avec l'exposition cumulée. Etant donné que, comme nous l'avons indiqué, l'évaluation de l'exposition pour les périodes les plus reculées pourrait être sous-estimée, compte tenu également de l'imprécision des coefficients de pondération pour l'intensité, nous avons testé deux modèles supplémentaires, correspondant à deux nouvelles séries de coefficients :

- 1) deuxième modèle : 0,5, 1,5, 6 et 550 fibres/ml, correspondant respectivement à une exposition faible, moyenne, forte et très forte (centre de l'intervalle) ;
- 2) troisième modèle : 0,5, 5, 50 et 500 fibres/ml (exposition faible, moyenne, forte et très forte).

Ces modèles ont fait apparaître une relation dose-effet avec l'IEC semblable à celle du premier modèle, mais avec une tendance moins nette. Dans le deuxième modèle, l'OR est de 1,0 (IC : 0,7 - 1,6) pour la dose la plus faible et de 6,4 (IC : 3,4 - 12,2) pour la plus forte. Dans le troisième modèle, l'OR est de 0,9 (IC : 0,5 - 1,4) pour la dose la plus faible et de 7,1 (IC : 4,2 - 11,9) pour la plus forte.

L'allure de la courbe dose-effet pourrait dépendre de la durée de la période de latence retenue. Nous avons retenu un temps de latence de 20 ans, comme le suggèrent Mc Donald et coll. [1, 21], selon lesquels celui-ci est rarement inférieur à 20 ans et habituellement plutôt de 30 à 40 ans. Nous avons étudié également les effets de périodes de latence de 10 et 30 ans. Les résultats obtenus pour 10 ans sont très proches de ceux obtenus pour 20 ans. Le choix d'un temps de latence de 30 ans a conduit à un OR plus faible et à une relation dose-effet moins nette, suggérant l'apparition d'erreurs de classement lorsqu'on utilise un temps de latence aussi long.

En l'absence de mesures objectives pour tester la validité de l'évaluation par les experts, nous avons utilisé des guillemets pour exprimer l'exposition cumulée (« f/ml-années »).

Même dans des études de cohorte, également, une mesure précise de l'exposition est difficile [2, 41].

Dans l'étude de la relation dose-effet, nous avons utilisé plusieurs paramètres pour estimer l'exposition, comme le suggèrent Blair et Stewart d'une part [42] et Suarez-Almazor et coll. d'autre part [43].

Nous avons considéré séparément l'intensité, la fréquence et la durée de l'exposition. Chacun de ces paramètres est lié de manière significative au mésothéliome. Le risque relatif augmente avec chacun d'eux. En outre, lorsqu'on ajuste chacun de ces paramètres sur les autres, le risque relatif, bien qu'inférieur, reste significatif. Ces résultats suggèrent que chaque paramètre d'exposition a contribué, dans une certaine mesure, à la survenue du mésothéliome, bien que la relation dose-effet semble la mieux décrite par l'IEC.

L'existence d'un lien de causalité entre l'exposition à l'amiante et le mésothéliome a été démontrée pour la première fois en 1960 [44]. Des études de cohorte [6 à 9, 11 à 14, 45] tout comme des études cas-témoins [32, 34 à 37, 46, 47] portant sur le mésothéliome et des paramètres estimant la dose ont montré une relation dose-effet.

Toutefois, compte tenu de la rareté du mésothéliome, même chez les ouvriers de l'amiante, on dispose de peu d'informations quantitatives à partir desquelles on peut estimer de manière précise une relation dose-effet [1, 41, 48].

Peto et coll. [49] ont observé que la meilleure description du risque de mésothéliome dans une cohorte de sujets exposés professionnellement (calorifugeurs nord-américains) était donnée par un modèle mathématique, dans lequel le risque augmente avec la puissance 3 ou 4 du délai depuis la première exposition. Ils ont également conclu que leurs données étaient compatibles avec une relation dose-effet linéaire entre le niveau d'exposition à l'amiante et le risque de mésothéliome. Nos données pour les catégories d'IEC supérieures corroborent cette conclusion. L'allure de la relation dose-effet est plus incertaine aux faibles doses, à cause des incertitudes plus importantes pesant sur l'évaluation de l'exposition.

Des études de cohortes industrielles donnent des indications quant à l'effet des faibles expositions, celles-ci étant dues à la brièveté de l'exposition. De très rares cas de mésothéliome ont été observés chez les sujets pour qui l'exposition avait été très brève ; aucun cas de mésothéliome n'a été observé chez les sujets de la cohorte constituée par les salariés de Australian Blue Asbestos qui avaient été exposés pendant moins de 3 mois [47], aucun chez les calorifugeurs nord-américains qui avaient été exposés pendant moins de 15 mois [4] et seulement 1 au lieu de 25 attendus chez les ouvriers du textile de Rochdale qui avaient été exposés pendant moins de 10 ans [8]. Ces cohortes ne four-

nissent toutefois pas de données qui nous permettent d'examiner l'effet d'une exposition à faible intensité.

Illgren et Browne [50] ont recherché s'il existait un seuil d'exposition et ont conclu que la survenue d'un mésothéliome chez les personnes exposées à moins de 5 f/ml-années était improbable. Nos résultats montrent toutefois que des cas de mésothéliome sont apparus au-dessous d'une exposition cumulée de 5 f/ml-années, peut-être même au-dessous de 0,5 f/ml-années.

Très peu d'études se sont intéressées au caractère intermittent ou continu de l'exposition comme paramètre du mésothéliome. Schenker et coll. [51] ont étudié le risque de mésothéliome chez les travailleurs des chemins de fer en faisant la distinction, sur la base de catégories d'emploi, entre exposition « intermittente » et exposition « régulière » à l'amiante. Aucun risque significatif n'a été observé pour les sujets chez qui l'exposition était intermittente, tandis que le risque était élevé pour ceux qui avaient une exposition régulière.

Notre étude a examiné ce caractère intermittent ou continu de l'exposition (en fonction de la fréquence) et de l'IEC. Nous avons observé une relation dose-effet avec

l'exposition cumulée, à la fois pour l'exposition intermittente et pour l'exposition continue. Une attention accrue doit être portée au rôle de cette caractéristique, après ajustement sur l'exposition cumulée. Nos résultats suggèrent en effet que l'exposition intermittente n'entraîne pas un risque aussi élevé de mésothéliome qu'une exposition continue. Il convient néanmoins de ne pas perdre de vue, lorsqu'on considère cet apparent excès de risque pour une exposition continue, que le nombre d'erreurs de classement est probablement supérieur dans le cas d'une exposition intermittente.

Nous n'avons pas pu étudier le risque de mésothéliome en fonction des types de fibres, le protocole de notre étude (étude cas-témoins en population générale) ne nous permettant pas d'identifier les sujets exposés uniquement aux fibres de chrysotile.

Notre étude fait apparaître un OR beaucoup plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Aucune preuve de l'existence d'une susceptibilité liée au sexe n'a été mise en évidence pour le mésothéliome [52]. Cette différence de résultat pourrait s'expliquer entre autres par la différence de répartition entre hommes et femmes des professions exposées à l'amiante. Ces professions étant rarement exercées par des

femmes, toute exposition effective pourrait avoir été très bien caractérisée, conduisant par conséquent à des erreurs de classement moins nombreuses que pour les hommes, en particulier parmi les témoins.

L'étude cas-témoins en population générale qui a été réalisée, et pour laquelle une évaluation rétrospective des expositions a été effectuée, a ainsi mis en évidence l'existence d'une relation nette entre l'exposition cumulée à l'amiante et le mésothéliome pleural. Un excès significatif de mésothéliomes a été observé pour des niveaux d'exposition cumulée qui étaient probablement très inférieurs aux limites adoptées dans de nombreux pays industriels au cours des années 1980.

Ce travail a été financé par le ministère du Travail et le ministère de la Santé.

Les auteurs remercient Denis Hemon et Marcel Goldberg pour la relecture du manuscrit ; S. Chammings, Dr C. Archambault, N. Pierre, Dr E. Joud, S. Duclos et M. Fournier pour le recueil des données ; E. Kauffer, P. Goutet, P. Huré, G. Dufour et J. Nouihalas pour l'évaluation de l'exposition, et tous les médecins hospitaliers qui nous ont permis d'interroger les patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mc DONALD J.C., Mc DONALD A.D. - Epidemiology of mesothelioma. In : Liddell D., Miller K., (eds). Mineral fibers and health. Boca Raton, FL, CRC Press, 1991, pp. 147-168.
2. Health Effect Institute Asbestos Research. Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knowledge. Report of the literature panel. Cambridge, MA, Health Effect Institute Asbestos Research, 1991.
3. IWATSUBO Y., PAIRON J.C., ARCHAMBAULT DE BEAUNE C. et coll. - Pleural mesothelioma : a descriptive analysis based on a case-control study and mortality data in Ile-de-France, 1987-1990. *American Journal of Industrial Medicine*, 1994, 26, pp. 77-88.
4. SELIKOFF I.J., HAMMOND E.C., SEIDEMAN H. - Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943-1976. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1979, 330, pp. 91-116.
5. HOBBS M.S.T., WOODWARD S.D., MURPHY B. et coll. - The incidence of pneumoconiosis, mesothelioma and other respiratory cancer in men engaged in mining and milling crocidolite in Western Australia. In : Wagner J.C., (ed) - Biological effects of mineral fibers. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980, pp. 615-627 (IARC publication n° 30).
6. JONES J.S.P., SMITH P.G., POOLEY F.D. et coll. - The consequences of exposure to asbestos dust in a warmtime gas-mask factory. In : Wagner J.C., (ed) - Biological effects of mineral fibers. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980, pp. 637-653, (IARC scientific publication n° 30).
7. FINKELSTEIN M.M. - Mortality among employees of an Ontario asbestos-cement factory. *American Review of Respiratory Diseases*, 1984, 129, pp. 754-761.
8. PETO J., DOLL R., HERMON C. et coll. - Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *The Annals of Occupational Hygiene*, 1985, 29, pp. 305-355.
9. NEWHOUSE M.L., BERRY G., WAGNER J.C. - Mortality of factory workers in East London 1933-80. *British Journal of Industrial Medicine*, 1985, 42, pp. 4-11.
10. ARMSTRONG B.K., DE KLERK N.H., MUSK A.W. et coll. - Mortality in miners and millers of crocidolite in Western Australia. *British Journal of Industrial Medicine*, 1988, 45, pp. 5-13.
11. RAFFIN E., LYNGE E., JUEL K. et coll. - Incidence of cancer and mortality among employees in the asbestos cement industry in Denmark. *British Journal of Industrial Medicine*, 1989, 46, pp. 90-96.
12. ALBIN M., JAKOBSSON K., ATTELWELL R. et coll. - Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents. *British Journal of Industrial Medicine*, 1990, 47, pp. 602-610.
13. Mc DONALD J.C., LIDDELL F.D.K., DUFRESNE A. et coll. - The 1981-1920 birth cohort of Quebec chrysotile miners and millers: mortality 1976-88. *British Journal of Industrial Medicine*, 1993, 50, pp. 1073-1081.
14. DE KLERK N.H., MUSK A.W., ARMSTRONG B.K. et coll. - Diseases in miners and millers of crocidolite from Wittenoon, Western Australia: a further follow-up to December 1986. *The Annals of Occupational Hygiene*, 1994, 38, pp. 647-655.
15. BOUYER J., HÉMON D. - Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *International Journal of Epidemiology*, 1993, 22, pp. S57-S64.

BIBLIOGRAPHIE

16. GOLDBERG M., HÉMON D. - Occupational epidemiology and assessment of exposure. *International Journal of Epidemiology*, 1993, 22, pp. S5-S9.
17. BIGNON J., SÉBASTIEN P., DI MENZA L. et coll. - French mesothelioma register. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1979, 330, pp. 455-466.
18. BIGNON J. - Overview of current issues with respect to mesothelioma. *European Review of Respiratory*, 1993, 3, pp. 12-17.
19. International Labor Office International standard classification of occupations. Genève, *International Labor Office (ILO/BIT)*, 1968.
20. United Nations International standard industrial classification of all economic activities. New York, *United Nations*, 1971.
21. Mc DONALD A.D., Mc DONALD J.C. - Epidemiology of malignant mesothelioma. In: Antman K, Aisner J, (eds) - Chap. 2. Asbestos-related malignancy. Orlando, FL, *Harcourt Brace Jovanovich*, 1987, pp. 31-55.
22. LANPHEAR B.P., BUCHNER C.R. - Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *Journal of Occupational Medicine*, 1992, 34, pp. 718-721.
23. DIXON W.E., BROWN M.B., ENGELMAN L. et coll. - BMDP statistical software. Berkeley, CA, *University of California Press*, 1990.
24. ELMES P.C., Mc CAUGHEY W.T.E., WADE O.L. - Diffuse mesothelioma of the pleura and asbestos. *British Medical Journal*, 1965, 1, pp. 350-353.
25. Mc EWEN J., FINLAYSON A., MAIR A. et coll. - Mesothelioma in Scotland. *British Journal of Industrial Medicine*, 1970, 4, pp. 575-578.
- 26] Mc DONALD A.D., HARPER A., EL ATTAR O.A. et coll. - Epidemiology of primary malignant mesothelial tumors in Canada. *Cancer*, 1970, 26, pp. 914-919.
27. RUBINO G.F., SCANSETTI G., DONNA A. et coll. - Epidemiology of pleural mesothelioma in North Western Italy (Piedmont). *British Journal of Industrial Medicine*, 1972, 29, pp. 436-442.
28. ASHCROFT T. - Epidemiological and quantitative relationships between mesothelioma and asbestos on Tyneside. *Journal of Clinical Pathology*, 1973, 26, pp. 832-840.
29. ZIELHUIS R.L., VERSTEEG J.P.J., PLANTEYDT H.T. - Pleural mesothelioma and exposure to asbestos. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 1975, 36, pp. 1-18.
30. Mc DONALD J.C., Mc DONALD A.D. - Malignant mesothelioma in North America. *Cancer*, 1980, 46, pp. 1650-1656.
31. TETA M.J., LEWINSOHN H.C., MEIGS J.W. et coll. - Mesothelioma in Connecticut, 1955-1977. *Journal of Occupational Medicine*, 1983, 25, pp. 749-756.
32. Mc DONALD J.C., ARMSTRONG B., CASE B. et coll. - Mesothelioma and asbestos fiber type. *Cancer*, 1989, 63, pp. 1544-1547.
33. CICIIONI C., LONDON S.J., GARABRANDT D.H. et coll. - Occupational asbestos exposure and mesothelioma risk in Los Angeles County: application of an occupational hazard survey job-exposure matrix. *American Journal of Industrial Medicine*, 1991, 20, pp. 371-379.
34. MUSCAT J.E., WYNDER E.L. - Cigarette smoking, asbestos exposure and malignant mesothelioma. *Cancer Research*, 1991, 51, pp. 2263-2267.
35. ROGERS A., LEIGH J., BERRY G. et coll. - Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. *Cancer*, 1991, 67, pp. 1912-1920.
36. TUOMI T., HUUSKONEN M.S., VIRTAMO M. et coll. - Relative risk of mesothelioma associated with different levels of exposure to asbestos. *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, 1991, 17, pp. 404-408.
37. SPIRTAS R., HEINEMAN E.F., BERNSTEIN L. et coll. - Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 1994, 51, pp. 804-811.
38. SIEMIATYCKI J. - Exposure assessment in community-based studies of occupational cancer. *Occupational Hygiene*, 1996, 3, pp. 41-58.
39. COPELAND K.T., CHECKOWAY H., Mc MICHAEL A.J. et coll. - Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *American Journal of Epidemiology*, 1977, 105, pp. 488-495.
40. ORLOWSKI E., POHLABELN H., BERRINO F. et coll. - Retrospective assessment of asbestos exposure. II. At the job level: complementarity of job specific questionnaire and job-exposure matrices. *International Journal of Epidemiology*, 1993, 22 (Suppl.), pp. S96-S105.
41. DOLL R., PETO J. - Asbestos: effects on health of exposure to asbestos. *Londres, Health & Safety Commission, Her Majesty's Stationary Office*, 1985.
42. BLAIR A., STEWART P.A. - Do quantitative exposure assessments improve risk estimates in occupational studies of cancer? *American Journal of Industrial Medicine*, 1992, 21, pp. 53-63.
43. SUAREZ-ALMAZOR M.E., SOSKOLNE C.L., FUNG K. et coll. - Empirical assessment of the effect of different summary worklife exposure measures on the estimation of risk in case-referent studies of occupational cancer. *Scandinavian Journal of Work, Environmental and Health*, 1992, 18, pp. 233-241.
44. WAGNER J.C., SLEGGES C.A., MARCHAND P. - Diffuse pleural malignant mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *British Journal of Industrial Medicine*, 1960, 17, pp. 260-271.
45. SELIKOFF I.J., SEIDMAN H. - Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Annals of New York Academy of Sciences*, 1991, 643, pp. 1-14.
46. HUGHES J.M., WEILL H., HAMDAD Y.Y. - Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *British Journal of Industrial Medicine*, 1987, 44, pp. 161-174.
47. DE KLERK N.H., ARMSTRONG B.K., MUSK A.W. et coll. - Cancer mortality in relation to measures of occupational exposure to crocidolite at Wittenoon Gorge in Western Australia. *British Journal of Industrial Medicine*, 1989, 46, pp. 529-536.
48. HUGHES J.M., WEILL H. - Asbestos exposure: quantitative assessment of risk. *American Review of Respiratory Diseases*, 1986, 133, pp. 5-13.
49. PETO J., SEIDMAN H., SELIKOFF I.J. - Mesothelioma mortality in asbestos workers: implications for models of carcinogenesis and risk assessment. *British Journal of Cancer*, 1982, 45, pp. 124-135.
50. ILLGREN E.B., BROWNE K. - Asbestos-related mesothelioma: evidence for a threshold in animals and humans. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1991, 18, pp. 116-132.
51. SCHENKER M.B., GARSHICK E., MUNOZ A. et coll. - A population-based case-control study of mesothelioma deaths among U.S. railroad workers. *American Review of Respiratory Diseases*, 1986, 134, pp. 461-465.
52. LUCE D., BROCHARD P., QUÉNEL P. et coll. - Malignant pleural mesothelioma associated with exposure to tremolite. *The Lancet*, 1994, 344, 1777 p.

→ J. Siemiatycki (1,2),
P. Boffetta (2)

(1) Institut Armand-Frappier, Laval, Québec,
H7N 4Z3, Canada.

(2) International Agency for Research
on Cancer (CIRC / IARC), 150 cours Albert-
Thomas, 69000 Lyon.

Commentaire invité :

Est-il possible d'étudier une relation quantitative entre amiante et mésothéliome à partir d'une étude cas-témoins en population générale ? (1)

INVITED COMMENTARY

IS IT POSSIBLE TO INVESTIGATE THE QUANTITATIVE RELATION BETWEEN ASBESTOS AND MESOTHELIOMA IN A COMMUNITY-BASED STUDY ?

Par «amiante», on désigne une famille de silicates fibreux naturels de compositions chimiques et de propriétés physiques variées, largement utilisés depuis plus d'un siècle dans les produits industriels et les produits de consommation. De nombreuses professions entraînent une exposition aux fibres d'amiante, dans les mines, le broyage, la fabrication de produits contenant de l'amiante et l'utilisation de ces produits, notamment.

A l'heure actuelle, les travailleurs des secteurs du bâtiment et de maintenance constituent le groupe le plus important de salariés exposés à l'amiante (mise en œuvre et retrait de produits en amiante, démolition de bâtiments). L'exposition à l'amiante constitue l'une des expositions professionnelles les plus répandues du XX^e Siècle. Au début des années 1960, il est devenu évident que les niveaux d'exposition très élevés et pratiquement incontrôlés qui régnaient jusqu'alors pouvaient provoquer des fibroses pulmonaires, des cancers broncho-pulmonaires, des mésothéliomes pleuraux ainsi que des mésothéliomes péritonéaux [1 à 3]. Des associations avec d'autres types de cancer ont été rapportées, mais n'ont pas été démontrées de manière convaincante [2].

Tandis que la production et l'usage d'amiante ont diminué de manière sub-

stantielle dans les pays industrialisés au cours des deux dernières décennies, les préoccupations du public et les controverses sont restées inchangées. Il y a plusieurs raisons à cela. La première, c'est que les fibres d'amiante sont particulièrement persistantes et sont largement présentes dans tout notre environnement. Depuis les années 1970, des mesures réalisées dans toutes sortes de situations extra-professionnelles ont montré la présence de fibres d'amiante, et il est désormais clair que l'amiante constitue un polluant répandu dans l'environnement courant, bien qu'à des niveaux très inférieurs à ceux rencontrés sur les lieux de travail. Du fait de sa réputation d'agent cancérigène pour l'homme, l'amiante détecté dans et à l'extérieur des bâtiments a éveillé l'attention du public, voire provoqué quelquefois la panique [4, 5]. Ceci a parfois mené à des efforts de réparation coûteux, pouvant même aller à l'encontre de leur but [3].

La seconde raison, c'est que, du fait de temps de latence importants, nous continuons à observer les cancers provoqués par les niveaux d'exposition élevés existant il y a 20 à 40 ans.

La troisième raison est que le nombre de mésothéliomes enregistrés sur les certificats de décès ou sur les registres des cancers a augmenté dans la plupart des pays, passant d'un niveau quasiment nul dans

(1) Article paru dans la revue *American Journal of Epidemiology*, 1998, 148, 2, pp. 143-147.

les années 1960 à un nombre non négligeable dans les années 1990, donnant ainsi l'impression d'une épidémie provoquée par l'amiante [6].

Une quatrième raison de préoccupation, enfin, est liée à l'augmentation de l'utilisation d'amiante dans les pays en voie de développement.

Il y a suffisamment de preuves pour justifier la nécessité de mesures de contrôle sévères. En fait, plusieurs pays se sont engagés dans la voie d'une interdiction totale de l'utilisation de l'amiante, tandis que d'autres ont institué des limites réglementaires très inférieures aux niveaux connus pour avoir des effets néfastes. De telles stratégies - bien qu'on ne puisse démontrer qu'elles sont réellement plus sûres - sont tout à fait envisageables, du fait de la disponibilité croissante de produits de substitution. On peut légitimement se demander si nous ne disposons pas déjà d'assez d'informations pour pouvoir mettre un terme à la recherche sur l'amiante et consacrer les ressources ainsi dégagées à des problèmes moins bien étudiés jusqu'à maintenant.

Or, en dépit des nombreux articles portant sur les effets de l'amiante sur la santé, il est des questions scientifiques non résolues, qui ont des implications importantes aux niveaux :

- des réponses à apporter face aux préoccupations de groupes actuellement exposés aux fibres d'amiante ;
- de la définition d'une politique publique en matière d'utilisation de l'amiante ;
- de la réparation des maladies liées à l'amiante ;
- de l'explication du processus mécanistique de la cancérogenèse environnementale [7]. Une question-clé non résolue est la nature du risque lié aux faibles niveaux d'exposition à l'amiante, tels que ceux rencontrés dans l'environnement courant ou à des postes de travail satisfaisant aux normes contemporaines.

La première partie de cette note est consacrée à une étude sur les risques de mésothéliomes liés à l'exposition à l'amiante [8]. Sa nouveauté consiste dans la tentative de quantifier une relation dose-effet pour des niveaux d'exposition relativement faibles. La contribution d'une telle étude sera jugée à la lumière du contexte général de la recherche sur l'amiante et par rapport à la validité de la méthodologie.

Relation dose-effet entre exposition à l'amiante et mésothéliome

Les données épidémiologiques disponibles sur les relations dose-effet entre amiante et cancer proviennent d'études de cohortes historiques, dans lesquelles les sujets étaient exposés à des niveaux très nettement supérieurs à ceux rencontrés aujourd'hui. C'est pourquoi des modèles quantitatifs ont été développés, afin d'extrapoler les risques dus à de faibles niveaux d'exposition à partir des risques obtenus pour les niveaux élevés [3, 9 à 11]. Une telle approche présente l'attrait d'être directe et apparemment précise. Elle suppose toutefois de faire de nombreuses hypothèses qui n'ont pas été validées. Il serait par conséquent intéressant de se baser sur des estimations de relations dose-effet dans des populations exposées à des niveaux plus proches des faibles niveaux d'exposition auxquels sont soumis la population générale et les travailleurs actuels : elles fourniraient une preuve immédiate du risque pour les populations faiblement exposées et permettraient de juger de la validité des extrapolations entre exposition forte et exposition faible.

Dans la plupart des cohortes pour lesquelles l'information est disponible, le nombre estimé de cancers bronchopulmonaires attribuables à l'amiante excède le nombre de mésothéliomes [3]. Les modèles mathématiques qui ont été utilisés sur les données professionnelles impliquent toutefois que, parallèlement à la diminution du niveau de fond de la concentration en amiante dans l'air, au vieillissement des cohortes les plus exposées et au recul du tabagisme, l'excès de mésothéliomes finira par dépasser l'excès de cancers bronchopulmonaires attribuables à l'amiante [3].

L'excès de risque de mésothéliome chez les ouvriers de l'amiante a été démontré à la fois dans des études de cohortes industrielles [3, 12, 13] et dans des études cas-témoins conduites en population générale [8]. Ces dernières, typiquement, ont fait appel à des interviews pour établir la carrière professionnelle des sujets étudiés et classer les professions en professions exposées et professions non exposées à l'amiante. Par comparaison avec le nombre relativement restreint de secteurs industriels et de professions fortement

exposés pris en compte dans les études de cohorte, une étude en population générale couvre des conditions d'expositions extrêmement variées. Cette approche a été utilisée pour établir une relation qualitative entre l'exposition et la maladie, mais elle n'a pas encore été utilisée jusqu'à maintenant pour estimer l'allure des relations dose-effet.

Iwatsubo et coll. [8] ont tenté, dans le cadre d'une étude cas-témoins en population générale conduite dans plusieurs régions françaises, d'établir une relation quantitative entre exposition à l'amiante et mésothéliome. Les expositions ont été évaluées par un groupe d'experts en hygiène industrielle, sur la base des descriptions détaillées des emplois recueillies au cours d'interviews. Ceux-ci ont fixé le degré d'exposition sur une échelle ordinale, traduite en niveaux d'exposition absolus.

Cette étude a mis en évidence l'existence d'un risque élevé de mésothéliome associé à l'exposition à l'amiante, ce qui n'a rien de surprenant ; ce qui est plus remarquable, c'est qu'elle semble mettre en évidence des risques élevés pour des niveaux d'exposition cumulée très faibles (risque multiplié par quatre pour 0,5 fibres/ml-années). L'étude a été réalisée et analysée avec soin. Néanmoins, nous pensons que des problèmes spécifiques à la relation amiante-mésothéliome rendent problématique toute interprétation des relations dose-effet à partir d'études cas-témoins. Nous insisterons sur trois problèmes particuliers : le biais de diagnostic, le biais d'information et le biais d'évaluation de l'exposition.

Biais de diagnostic

Des débats sur l'existence du mésothéliome malin primitif n'ont agité la communauté des anatomo-pathologistes que dans les années 1960 [14]. Bien que la réalité de cette entité clinique ne soit plus remise en question, le diagnostic de mésothéliome reste sujet à controverses et difficile à établir [15 à 17]. Dans certains pays, des collègues d'experts ad hoc arbitrent les diagnostics de mésothéliome incertains. Le mésothéliome pleural peut être diagnostiqué à tort comme un cancer bronchopulmonaire ou une maladie respiratoire non maligne et le mésothéliome péritonéal, comme une tumeur ovarienne ou une tumeur gastro-intestinale. Le « sur-diagnostic » (faux positif) est également un problème, les métastases à partir d'autres sites constituant une source

majeure d'erreurs [15]. Les erreurs de diagnostic ont probablement été courantes, comme le montre par exemple le nombre élevé de « sous-diagnostic » (faux négatifs) rapporté par Selikoff et Seidman [18]. Non seulement cette entité était plutôt obscure et rare jusqu'à une période récente, mais, lorsqu'elle était connue des cliniciens et des pathologistes, elle était - et demeure - connue en tant que maladie liée à l'amiante. Au début des années 1970, les manuels de pathologie et d'oncologie faisaient référence au mésothéliome comme à une tumeur presque entièrement causée par l'amiante [19]. Par conséquent, on peut raisonnablement supposer que les erreurs de diagnostic ont non seulement été courantes, mais qu'elles n'avaient pas de caractère aléatoire vis-à-vis de l'exposition à l'amiante ; le « surdiagnostic » était ainsi plus probable dans le cas d'un patient pour lequel le médecin avait la connaissance d'une exposition à l'amiante au cours de son histoire professionnelle, tandis que le « sous-diagnostic » était plus probable dans le cas d'un patient pour lequel le médecin n'avait pas la notion d'un tel passé. L'existence de collègues d'anatomopathologistes du mésothéliome aurait servi à réduire le « surdiagnostic » mais pas le « sous-diagnostic » qui, compte tenu de la relative méconnaissance et de l'absence de signes et de symptômes distinctifs de cette entité clinique, pourrait bien avoir constitué l'erreur la plus courante.

L'importance du biais en résultant dépendrait non seulement du comportement des médecins lors de l'établissement du diagnostic, mais aussi de la connaissance que ceux-ci avaient, ou n'avaient pas, des emplois de leurs patients. On reproche quelquefois aux médecins de ne pas s'intéresser suffisamment à la profession de leurs patients. Une telle ignorance, si elle était généralisée, aurait conduit à réduire au maximum le biais de diagnostic correspondant. L'incidence de ces problèmes sur une étude particulière, telle que celle de Iwatsubo et coll. [8], dépend de la connaissance et de l'attitude de la communauté médicale locale au moment du diagnostic des cas, soit, dans le cas présent, dans la France de la fin des années 1980. Il est difficile d'imaginer l'ampleur du problème, mais il pourrait ne pas avoir été négligeable.

Biais d'information

Un autre biais potentiel, étroitement lié au premier, bien que distinct, est le biais d'information. La probabilité de diagnostiquer un mésothéliome ayant ou non été influencée par le statut d'exposition du patient, il est fort probable qu'une fois le diagnostic posé, le patient aura compris (par l'intermédiaire de son médecin, de ses amis, de sa famille ou des médias) que l'amiante est une cause reconnue de mésothéliome ; il aura tout naturellement essayé de se souvenir de possibles expositions à l'amiante. L'exposition professionnelle à l'amiante ayant été particulièrement répandue par le passé, il y sera généralement parvenu. Les témoins, quant à eux, n'auront pas eu la même impression d'avoir été exposés à l'amiante, ni le même intérêt à se souvenir des expositions passées.

Des preuves empiriques de l'existence et de l'importance d'un tel biais existent dans une étude cas-témoins portant sur le mésothéliome, réalisée par Spirtas et coll. [20]. Les sujets étaient classés en fonction de leur exposition à l'amiante sur la base d'une liste préétablie de professions supposées générer une telle exposition et des indications d'un proche répondant à la question : « X a-t-il été exposé à l'amiante ? ». Le risque relatif estimé sur la base des indications subjectives est beaucoup plus important (RR = 27 pour les hommes) que le risque relatif estimé sur la base d'une transposition plus objective entre emploi et exposition (RR = 11 pour les hommes).

Dans l'étude de Iwatsubo et coll. [8], la déclaration, par les sujets eux-mêmes, d'une exposition à l'amiante n'a pas été utilisée comme un élément d'information définitif, mais comme un point de départ pour un examen approfondi par les experts. Si les déclarations des sujets ont été biaisées, les expositions attribuées par les experts pourraient l'avoir été également dans le même sens.

Biais d'évaluation de l'exposition

Il a été demandé au groupe d'experts de coder les dossiers sélectionnés selon la présence d'amiante, pour définir des catégories hiérarchisées d'exposition et indiquer des niveaux d'exposition absolus pour ces catégories. La qualité d'une telle évaluation rétrospective de l'exposition

dépend de nombreux facteurs tels que la qualité des descriptions des emplois recueillies par les enquêteurs, le nombre d'experts chargés du codage, leur expérience individuelle, la complémentarité de leur expérience, leur formation en matière d'évaluation rétrospective des expositions, le temps réservé au codage, et le temps et les ressources accordés pour rassembler les informations documentaires de base sur les expositions dans différents lieux de travail [21]. Les auteurs avancent que, l'évaluation de l'exposition s'étant faite à l'aveugle quant au statut - cas ou témoin - des sujets (évaluation non différentielle), toute erreur d'exposition aurait conduit à diminuer et non à augmenter les odds ratios. Ceci pourrait ne pas être exact. Certaines erreurs de classement aléatoires peuvent conduire à augmenter les odds ratios lorsqu'on estime le risque relatif pour des catégories d'exposition hiérarchisées (classes) [22]. Lorsque l'exposition est mesurée sur une échelle continue et que l'erreur de mesure est systématique (donc non aléatoire), l'excès de risque unitaire peut aussi se trouver exagéré. Supposons que les experts aient systématiquement sous-estimé le niveau d'exposition absolu pour les travailleurs exposés, ceci aurait conduit à surestimer l'excès de risque unitaire, même si la sous-estimation avait été équivalente pour les cas et pour les témoins (si l'exposition estimée était à chaque fois égale à la moitié du niveau d'exposition réel, par exemple, le gradient dose-effet aurait été le double du gradient véritable). Une telle sous-estimation de l'exposition est-elle plausible ? Compte tenu du temps de latence particulièrement long du mésothéliome, les auteurs ont retiré les 20 années d'exposition précédant la survenue de la maladie. Ceci signifie que la période effective pendant laquelle l'exposition s'est accumulée est antérieure à 1970. Les experts, qui connaissent bien les conditions d'exposition actuelles mais n'ont qu'une expérience limitée des conditions passées, pourraient s'être trompés et ne pas avoir apprécié l'importance des niveaux d'exposition passés. Les auteurs ont admis cette possibilité et en ont testé les conséquences éventuelles en calculant le risque sur la base de valeurs supérieures pour les sujets relativement fortement exposés ; comme nous l'avons indiqué ci-dessus, ils ont trouvé que ceci diminuait l'odds ratio.

Discussion

Ces trois biais, s'ils ont été effectifs dans cette étude, auraient tous eu pour effet d'exagérer l'estimation du risque par unité de dose. L'erreur aléatoire sur l'exposition, qui constitue également une caractéristique de ce type d'études, aurait eu l'effet inverse. L'importance relative de ces biais opposés est impossible à évaluer à partir des informations dont nous disposons.

En mettant en lumière ces problèmes et ces biais, nous ne cherchons pas à mettre en doute la relation entre amiante et mésothéliome - celle-ci ne saurait être remise en question -, mais à mettre en évidence quelques-uns des écueils méthodologiques que recouvre sa quantification. Heureusement, certaines évolutions devraient réduire l'importance de ces biais à mesure que le temps passe. Le mésothéliome est actuellement beaucoup mieux connu des médecins, et la probabilité pour que ce diagnostic possible soit ignoré a diminué. Les outils de diagnostic se sont améliorés, diminuant ainsi le risque d'erreur diagnostique [15]. La probabilité d'un biais d'information peut être réduite si le protocole de l'étude limite au maximum l'importance de l'opinion des sujets quant à leur propre exposition éventuelle à l'amiante. La surveillance de l'amiante sur les lieux de travail a été plus fréquente dans les années 1970 et les futures études cas-témoins devraient bénéficier de ces informations et mieux quantifier l'historique des expositions. De ce fait, l'étude de Iwatsubo et coll. doit être considérée comme un effort louable, qui mérite d'être renouvelé dans des conditions minimisant les conséquences éventuelles des problèmes de méthodologie inhérents aux études du mésothéliome et de l'amiante.

Puisque le mésothéliome est une maladie rare, dont les patients sont plutôt orientés vers des centres spécialisés, il se prête bien aux études cas-témoins.

Toutefois, comme d'autres maladies rares, pour lesquelles la prise en charge hospitalière pourrait répondre à des schémas particuliers, on se heurte à un problème méthodologique supplémentaire : pour éviter les biais de sélection, une attention particulière doit être portée, afin de s'assurer que les groupes de cas et de témoins proviennent bien de la même population.

Toute tentative pour quantifier le risque de maladie lié à une exposition à l'amiante se heurte à un problème supplémentaire :

les différents types de fibres d'amiante pourraient avoir des effets différents. Bien que cette question soit controversée [12, 23], il est possible que les fibres d'amphibole soient de plus puissants inducteurs de mésothéliomes que les fibres de chrysotile [3, 13]. Ceci suggère que, indépendamment des biais évoqués ci-dessus, la relation dose-effet obtenue dans une étude donnée ne soit parfaitement généralisable qu'à une autre population ayant été exposée à un mélange de fibres de même nature que celles de la population d'origine. Malheureusement, la répartition des types de fibres dans les différentes populations est rarement connue.

Estimer les risques pour des niveaux d'exposition faibles, alors que les seules données épidémiologiques disponibles concernent des travailleurs fortement exposés, est devenu un problème de santé publique important, qui concerne divers agents environnementaux [24, 25]. Alors que l'extrapolation des fortes doses vers les faibles doses constitue une procédure potentiellement utile, les incertitudes qui s'y attachent pourraient être encore plus importantes que celles mentionnées pour les risques estimés directement pour une population faiblement exposée. Nous pensons par conséquent que, malgré les difficultés, il est important de produire des données empiriques sur les risques pour les populations exposées à des niveaux faibles ou modérés. Bien sûr, ce type de données doit être interprété en tenant compte des limites des méthodes utilisées.

Les biais potentiels mentionnés à propos des études cas-témoins en population générale peuvent également induire une distorsion dans d'autres types d'études épidémiologiques portant sur l'amiante et le mésothéliome. L'évolution dans le temps de la mortalité par mésothéliome ou de l'incidence de la maladie doit être considérée en tenant compte de l'évolution des connaissances et des pratiques cliniques et anatomo-pathologiques.

Les auteurs remercient les Drs Michel Camus, Bruce Case, Andrew Churg, Enzo Merler, Marie-Elise Parent, Jonathan Samet et Bernard Rachtet pour leurs conseils.

>>>

BIBLIOGRAPHIE

1. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Suppl. 4. - Chemicals, industrial processes and industries associated with cancer in humans. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1982.
2. DOLL R., PETO J. - Effects on health of exposure to asbestos : health and safety executive. Londres, Her Majesty's Stationary Office, 1985.
3. UPTON A., BARRET J., BECKLAKE M. et coll. - Asbestos in public and commercial buildings : a literature review and synthesis of current knowledge - final report. Cambridge, MA, Health Effects Institute-Asbestos Research (HEI-AR), 1991.
4. ABELSON P.H. - The asbestos removal fiasco. (Editorial), *Science*, 1990, 247, p. 1017.
5. MOSSMAN B. - Asbestos: scientific developments and implications for public policy. *Science*, 1990, 247, pp. 294-301.
6. PETO J., HODGSON J., MATTHEWS F. et coll. - Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *The Lancet*, 1995, 345, pp. 535-539.
7. International Agency for Research on Cancer. - Mechanisms of fibre carcinogenesis. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1996.
8. IWATSUBO Y., PAIRON J., BOUTIN C. et coll. - Pleural mesothelioma : dose-response relationship at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 148, pp. 133-142 (traduction française : voir article précédent).
9. NICHOLSON W. - Airborne asbestos health assessment update. Office of health and Environmental Assessment. US Environmental Protection Agency. Report no. EPA-600-8-84-003F. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, 1986.
10. Chronic Hazard Advisory Panel on Asbestos. Report to the US Consumer Product Safety Commission. Washington, DC, Directorate for Health Sciences. US Consumer Product Safety Commission (CPSC), 1983.
11. TONNELL A.B., GOLDBERG M., HÉMON D. et coll. - Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante - rapport de synthèse : direction des relations du travail et direction générale de la santé. Paris, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, 1996.
12. SMITH A.H., WRIGHT C.C. - Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothelioma. *American Journal of Industrial Medicine*, 1996, 30, pp. 252-266.
13. Mc DONALD J., Mc DONALD A. - The epidemiology of mesothelioma in historical context. *European Respiratory Journal*, 1996, 9, pp. 1932-1942.
14. EVANS R. - Histological appearances of tumours. Londres, E & S Livingstone, Ltd., 1966.
15. Mc CAUGHEY W., COLBY T., BATTIFORA H. et coll. - Diagnosis of diffuse malignant mesothelioma : experiences of a US/Canadian mesothelioma panel. *Modern Pathology*, 1991, 4, pp. 342-353.
16. HAMMAR S.P., BOCKUS D.E., REMINGTON F.L. et coll. - Mucin-positive epithelial mesotheliomas : a histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural comparison with mucin-producing pulmonary adenocarcinomas. *Ultrastructural Pathology*, 1996, 20, pp. 293-325.
17. ANDRION A., MAGNANI C., BETTA P. et coll. - Malignant mesothelioma of the pleura: interobserver variability. *Journal of Clinical Pathology*, 1995, 48, pp. 856-860.
18. SELIKOFF I., SEIDMAN H. - Use of death certificates in epidemiological studies, including occupational hazards: variations in discordance of different asbestos-associated diseases on best evidence ascertainment. *American Journal of Industrial Medicine*, 1992, 22, pp. 481-492.
19. HOLLAND J., FREI E.L. - Cancer medicine. Philadelphia, PA, Lea & Febiger, 1973.
20. SPIRTAS R., HEINEMAN E., BERSTEIN L. et coll. - Malignant mesothelioma : attributable risk of asbestos exposure. *Occupational and Environmental Medicine*, 1994, 51, pp. 804-811
21. SIEMIATYCKI J. - Exposure assessment in community-based studies of occupational cancer. *Occupational Hygiene*, 1996, 3, pp. 41-58.
22. DOSEMICIM., WACHOLDER S., LUBIN J. - Does nondifferential misclassification of the exposure always bias a true effect toward the null value ? *American Journal of Epidemiology*, 1990, 132, pp. 746-748.
23. STAYNER L., DANKOVIC D., LEMEN R. - Occupational exposure to chrysotile asbestos and cancer risk : a review of the amphibole hypothesis. *American Journal of Public Health*, 1996, 86, pp. 179-186.
24. SAMET J.M. - Indoor radon exposure and lung cancer : risky or not ? - All over again. *National Cancer Institute Journal*, 1997, 89, p. 4-5.
25. MOOLGAVKAR S., KREWSKI F., ZEISE L. et coll. - Quantitative estimation and prediction of human risks for cancer. Lyon, International Agency for Research on Cancer, coll. IARC scientific publication n° 131.



INSTITUT NATIONAL DE RECHERCHE ET DE SÉCURITÉ - 30, rue Olivier-Noyer, 75680 Paris cedex 14

Tiré à part de *Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail*, 4^e trimestre 2001, n° 185 - ND 2157 - 2400 ex.
N° CPPAP 804/AD/PC/DC du 14-03-85. Directeur de la publication : J.-L. MARIÉ. ISSN 0007-9952 - ISBN 2-7389-1052-1

Imprimerie de Montligeon - 61400 La Chapelle Montligeon