

Risque de cancer lié à l'amiante en présence d'asbestose ou de plaques pleurales

Asbestos-related cancer risk in the presence of asbestosis or pleural plaques

J. Ameille¹, P. Brochard², M. Letourneux³, C. Paris⁴, J.-Cl. Pairon⁵

¹ AP-HP, Unité de pathologie professionnelle, Hôpital Raymond Poincaré, 92380 Garches

² LSTE, CHU Bordeaux, 33000 Bordeaux

³ ERI 3 INSERM, UFR de médecine, 14032 Caen Cedex

⁴ ERI 11, INSERM, Nancy

⁵ INSERM U 955, Créteil

Titre court : asbestose, plaques pleurales et cancers

Contribution à l'étude :

Jacques AMEILLE : a
Patrick BROCHARD : c
Marc LETOURNEUX : c
Christophe PARIS : c
Jean-Claude PAIRON : c

correspondant : Jacques Ameille,
Unité de pathologie professionnelle.
Hôpital Raymond Poincaré,
104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches.
Tel : 01.47.10.77.64, Télécopie : 01.47.10.77.68,
E-mail : jacques.ameille@rpc.aphp.fr

Réception version princeps à la revue : 26/11/08

Demande de réponse aux auteurs : 11/01/09

Réception de la réponse des auteurs : 14/01/09

Acceptation définitive : 15/01/09

Conflit : aucun

DOI : 10.1019/20094065

Résumé

Introduction Les relations entre asbestose, plaques pleurales, et cancers thoraciques font encore l'objet de débats. Le but de ce travail est d'analyser les données épidémiologiques qui apportent un éclairage sur cette question.

Etat des connaissances Il existe une relation significative entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de cancer broncho-pulmonaire (CBP), même en l'absence de signes radiographiques d'asbestose. A exposition cumulée identique à l'amiante, l'existence de signes radiographiques d'asbestose est associée à un risque majoré de CBP. Chez les sujets exposés à l'amiante, un excès de risque de CBP et de mésothéliome pleural a été observé, en présence de signes radiographiques de plaques pleurales comparativement à la population générale, mais à exposition cumulée identique à l'amiante, il n'est pas démontré que l'existence de plaques pleurales confère un risque additionnel de CBP ou de mésothéliome pleural.

Perspectives Les études analysées s'appuient uniquement sur les données d'examens radiographiques thoraciques. Leurs résultats doivent être confirmés par des études comportant une évaluation rigoureuse des expositions et des examens tomodensitométriques thoraciques.

Conclusion En l'état actuel des connaissances, l'existence de plaques pleurales isolées ne justifie pas de modalités de surveillance médicale autres que celles préconisées en fonction de la seule exposition cumulée à l'amiante estimée.

Mots clés : Asbestose, plaques pleurales, cancer broncho-pulmonaire, mésothéliome, surveillance médicale.

Summary

Risque de cancer lié à l'amiante en présence d'asbestose ou de plaques pleurales

Asbestos-related cancer risk in the presence of asbestosis or pleural plaques

Introduction The relationships between benign asbestos-related diseases (asbestosis and pleural plaques) and thoracic cancers are still debated. The aim of this paper is to analyse epidemiological data which investigate this topic.

State of the art Published studies show that there is a significant relationship between occupational exposure to asbestos and lung cancer risk, even in the absence of abnormalities consistent with asbestos exposure on postero-anterior chest x-ray. In subjects with occupational exposure to asbestos, an increased risk of lung cancer and pleural mesothelioma is observed in subjects with pleural plaques on chest x-ray, in comparison with the general population. In exposed subjects with similar cumulative exposure to asbestos, it is not demonstrated that pleural plaques are associated with an increased risk of lung cancer or pleural mesothelioma.

Perspectives All the analysed studies are only based on radiographic data. Their results must be confirmed by additional studies including a rigorous evaluation of the cumulative exposure to asbestos and chest CT-scans.

Conclusion In the present state of knowledge, isolated pleural plaques do not justify specific medical surveillance, as compared to that required by the mere estimated cumulative exposure to asbestos.

Key words : Asbestos, Pleural plaques, Lung cancer, Mesothelioma, Medical surveillance

Introduction

Les propriétés physicochimiques de l'amiante expliquent leurs multiples applications industrielles passées : résistance thermique, grande résistance mécanique, résistance chimique, aptitude à être tissé ou tressé. Il a été estimé qu'environ 25 % des hommes actuellement retraités ont été exposés professionnellement à l'amiante en France [1]. L'exposition professionnelle à l'amiante est associée à plusieurs maladies respiratoires bénignes, pleurales et pulmonaires : plaques pleurales, pleurésies, fibrose de la plèvre viscérale, atélectasies par enroulement, asbestose. Elle est également associée à des cancers : cancers bronchopulmonaires (CBP) et mésothéliomes en particulier [2].

Les connaissances acquises au cours des deux dernières décennies ont permis de mieux connaître l'épidémiologie des pathologies de l'amiante et d'apporter des précisions sur les relations dose-réponse. Il persiste néanmoins de grandes incertitudes concernant les effets des faibles expositions. Une autre question importante concerne les relations existant entre les pathologies bénignes (asbestose ou fibrose pleurale) et les affections cancéreuses thoraciques (cancer bronchopulmonaire ou mésothéliome malin). Si les premières sont indicatrices d'un risque accru de survenue de cancer, il faudra envisager d'en tenir compte dans les protocoles de surveillance médicale, au moment où de nouveaux outils semblent prometteurs pour le dépistage du cancer bronchopulmonaire (examen tomodensitométrique thoracique faiblement irradiant, biomarqueurs morphométriques et/ou protéomiques sur les cellules provenant de l'appareil respiratoire...).

L'objet de ce travail est d'analyser les données épidémiologiques qui apportent des informations sur les relations entre la présence de signes radiologiques évocateurs d'asbestose ou de plaques pleurales et la survenue d'un cancer thoracique. Les données publiées ne permettent pas d'analyser spécifiquement les risques de cancer lorsqu'il existe une fibrose de la plèvre viscérale isolée. Les principaux résultats sont résumés sous forme de tableaux (*tableaux I à III*).

Asbestose et CBP

L'asbestose est la fibrose interstitielle pulmonaire induite par l'inhalation d'amiante. Les niveaux d'exposition nécessaires pour provoquer une asbestose sont importants

comparativement à ceux qui sont requis pour l'apparition des pathologies pleurales bénignes [3]. Grâce aux mesures préventives qui ont limité les situations de forte exposition, c'est une pathologie qui tend à se raréfier [4].

La nature des relations entre l'asbestose et le CBP a longtemps fait l'objet de débats passionnés, opposant les tenants de deux hypothèses :

- l'une faisant de l'asbestose et du CBP deux étapes successives d'un même processus physiopathologique, la fibrose faisant le lit du cancer [5-9].
- l'autre faisant de l'asbestose et du CBP deux maladies admettant la même cause (l'amiante) mais indépendantes entre elles sur le plan de la pathogenèse [10-16].

Les résultats de l'étude publiée par Doll en 1955 [17] semblaient plutôt en accord avec la première hypothèse. Cette publication, la première à avoir démontré par des méthodes épidémiologiques un excès de risque de mortalité par CBP chez des ouvriers exposés à l'amiante, concernait une cohorte de 113 ouvriers de l'amiante textile : 11 décès par CBP ont été observés (0,8 attendu). Chez tous les sujets décédés de CBP, il existait des signes histologiques de fibrose pulmonaire.

Une étude, publiée par Hughes et Weill en 1991 [18], a apporté d'autres arguments en faveur du caractère précurseur nécessaire de l'asbestose pour l'apparition d'un CBP induit par l'amiante. Dans une cohorte d'ouvriers de fabrication d'amiante-ciment employés dans deux usines de Louisiane, avec un recul d'au moins 20 ans par rapport au début de l'exposition, il n'a pas été observé d'excès de mortalité par CBP chez les 420 sujets dont la radiographie thoracique était normale (petites opacités de profusion 0/0 dans la classification internationale du BIT des radiographies de pneumoconioses [19]) : RSM (ratio standardisé de mortalité) : $10/9,5 = 1,1$ (IC 95 % : 0,5-1,9). Chez les 77 sujets ayant des petites opacités de profusion $\geq 1/0$, évocatrices d'asbestose, le RSM était significativement augmenté : RSM : $9/2,1 = 4,3$ (IC 95 % : 2,0-8,2), bien que leur exposition cumulée à l'amiante soit peu différente de celle des travailleurs indemnes de petites opacités. La portée de cette étude à la méthodologie rigoureuse - au moins 20 ans d'exposition au moment de l'examen radiographique, double lecture indépendante, information sur la consommation de tabac et l'exposition cumulée à l'amiante - est cependant limitée par la taille limitée de la cohorte et le faible nombre de décès survenus pendant la période d'observation.

De nombreuses données publiées à partir des années quatre-vingt dix, vont à l'encontre de l'hypothèse faisant de l'asbestose et du CBP deux étapes successives d'un même processus physiopathologique.

Dans une cohorte de 1596 hommes du Comté d'Upssala en Suède [20], porteurs de plaques pleurales diagnostiquées à l'occasion d'un dépistage systématique, 88,7 % d'entre elles ont été rapportées par l'interrogatoire à une exposition professionnelle à l'amiante. Cinquante CBP ont été observés alors que 32,1 cas étaient attendus (cas observés/cas attendus = 1,6 ; IC 95 % ; 1,16-2,05). Parmi les sujets indemnes de signes radiographiques de fibrose pulmonaire (n = 1430), 41 CBP ont été observés contre 28,2 attendus, soit un excès significatif (cas observés/cas attendus = 1,4 ; IC 95 % : 1,04-1,97).

Une étude cas-témoins britannique, réalisée en milieu hospitalier [21], portant sur 271 cas de CBP et 678 témoins présentant une affection non cancéreuse, pour lesquels une radiographie thoracique interprétée par trois lecteurs indépendants, et une histoire professionnelle détaillée étaient disponibles, a montré que l'exposition professionnelle à l'amiante était significativement associée au risque de CBP, même en l'absence de signes radiographiques de fibrose pulmonaire. Dans un sous-groupe de 211 sujets ayant des anomalies radiographiques compatibles avec une asbestose (petites opacités de profusion $\geq 1/0$) une association entre exposition certaine ou probable à l'amiante et CBP a été objectivée : OR = 2,0 (IC 95% : 1,0-4,1). Cette association a aussi été retrouvée dans un sous-groupe de 738 sujets, sans signes radiographiques de fibrose pulmonaire (petites opacités de profusion $< 1/0$) : OR = 1,6 (IC 95 % : 1,0-2,4).

Une étude de cohorte de travailleurs de l'amiante-ciment canadiens [22] a également montré un excès de risque significatif de CBP, en l'absence de signes radiographiques évocateurs d'asbestose. Parmi 123 sujets pour lesquels une radiographie thoracique prise 20 ans après le début de l'exposition ne montrait pas de fibrose (petites opacités de profusion $< 1/0$), 12 sont décédés d'un CBP, contre 2,17 décès attendus : RSM = 5,5 (IC 95 % : 2,9-9,7).

Dans une population de 2089 sujets exposés professionnellement à l'amiante, sans signes radiographiques d'asbestose (petites opacités de profusion $< 1/0$), issue de la cohorte Nord-américaine constituée pour l'évaluation d'un programme de prévention du CBP par le bêtacarotène et le rétinol (programme CARET), une augmentation significative du risque relatif de CBP, en fonction de la durée d'exposition à l'amiante, a été observée : risque multiplié par 5 chez les sujets le plus fortement exposés par rapport aux sujets les moins exposés, après ajustement sur les facteurs de confusion [23].

Un autre argument en défaveur d'un lien nécessaire entre asbestose et CBP est l'observation d'un excès de risque de CBP pour des niveaux d'exposition cumulée à l'amiante faibles, inférieurs à ceux estimés nécessaires pour le développement d'une asbestose.

Une étude cas-témoins suédoise en population générale, réalisée auprès d'hommes âgés de 40 à 75 ans du Comté de Stockholm, a investigué le risque de CBP associé à une exposition professionnelle à l'amiante, en portant une attention particulière à l'analyse de la relation dose-effet [24]. Pour les cas et les témoins l'exposition cumulée a été évaluée par un hygiéniste industriel, à partir des informations recueillies par un questionnaire. Cette étude portant sur 1038 cas et 2359 témoins a mis en évidence un risque de CBP significativement augmenté pour une exposition cumulée estimée de 4 fibres/ml x années, soit beaucoup moins que l'exposition cumulée jugée nécessaire par une majorité d'auteurs pour l'apparition d'une fibrose pulmonaire.

En dépit des difficultés de quantification des expositions et des limites de la radiographie thoracique pour le diagnostic de l'asbestose, il a en effet été montré que des signes radiographiques d'asbestose sont rarement observés pour des expositions cumulées inférieures ou égales à 25 fibres/ml x années [25]. Dans une étude longitudinale concernant des retraités de l'industrie de l'amiante (manufacture de textile-amiante et de produits de friction) et comportant la réalisation d'examens tomodensitométriques thoraciques, il n'a pas été observé d'asbestose caractérisée en dessous de ce seuil [26].

Les résultats de l'étude cas-témoins suédoise sont cependant en contradiction avec ceux d'une étude environnementale qui n'a pas révélé de surmortalité par CBP chez les femmes résidant à proximité de mines de chrysotile du Québec, en dépit d'expositions cumulées estimées autour de 25 fibres/ml x années [27].

Les données épidémiologiques recueillies au cours des dernières années montrent donc qu'il existe une relation significative entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le risque de CBP, même en l'absence de signes radiographiques d'asbestose.

On notera toutefois qu'aucune publication testant la relation entre l'asbestose et le CBP ne s'est appuyée sur les données d'examens tomodensitométriques thoraciques, dont on connaît la meilleure sensibilité que la radiographie thoracique pour le diagnostic de la fibrose pulmonaire [28]. Il n'existe pas non plus de données provenant d'études comportant des résultats d'examens anatomopathologiques.

Si l'asbestose n'est probablement pas une étape obligée du processus de cancérogenèse, elle contribue néanmoins à un risque de CBP plus élevé que celui conféré par le seul niveau d'exposition cumulée à l'amiante.

L'existence d'un excès de risque de CBP chez les sujets présentant une fibrose pulmonaire idiopathique est connue de longue date [29]. Dans le domaine de la pathologie professionnelle, le même constat a été fait plus récemment à propos de la silicose [30-31].

Dans l'étude de Hughes et Weill déjà citée [18], après ajustement sur le tabagisme et l'exposition cumulée à l'amiante, les sujets ayant des petites opacités de profusion > 1/0 ont un risque de CBP significativement plus élevé que les autres.

Une étude récente [32], portant sur 1196 anciens travailleurs de la mine de crocidolite de Wittenoom (Australie) et 792 anciens résidents de la ville, confirme que l'existence d'une asbestose n'est pas une étape obligatoire dans la survenue d'un CBP (l'exposition cumulée à l'amiante est significativement associée à un risque de CBP chez les sujets sans asbestose), mais montre aussi qu'après ajustement sur le tabac, l'âge et l'exposition à l'amiante, le risque relatif de CBP est plus grand lorsqu'il existe des signes radiographiques de fibrose pulmonaire, RR = 1,96 (IC 95 % : 1,09-3,46).

L'étude issue du programme CARET [23] met également en évidence un risque relatif de CBP corrélé à la profusion des petites opacités pneumoconiotiques sur la radiographie thoracique. Cette observation pourrait toutefois ne refléter que des niveaux d'exposition à l'amiante différents, car il n'a pas été réalisé d'ajustement sur cette variable.

L'évolutivité de l'asbestose pourrait être associée à un risque majoré de CBP, indépendamment de l'exposition cumulée à l'amiante. C'est ce que suggèrent les résultats d'une étude prospective finlandaise [33]. Dans un groupe de 78 hommes ayant une asbestose radiographique, parmi les 24 sujets dont le suivi radiologique a montré une progression de la profusion des petites opacités, 11 (46 %) ont développé un CBP, contre 5 (9 %) parmi les 54 sujets ne présentant pas de signes de progression radiologique.

Les niveaux d'exposition nécessaires pour provoquer une asbestose sont importants

L'asbestose n'est pas une étape obligée du processus de cancérogenèse, mais elle majore le risque de CBP par rapport à la simple exposition à l'amiante

Il existe un excès de risque de CBP pour des niveaux d'exposition cumulée à l'amiante, inférieurs à ceux estimés nécessaires pour le développement d'une asbestose

Plaques pleurales et CBP

Les plaques pleurales sont des plages circonscrites de tissu conjonctif, riches en collagène, recouvertes de cellules mésothéliales normales, développées au niveau de la plèvre pariétale.

En 1993, Weiss [34] a procédé à une revue critique de la littérature médicale de langue anglaise permettant d'évaluer les relations entre les plaques pleurales liées à l'amiante et le

CBP, en l'absence d'asbestose. Treize études publiées entre 1966 et 1992 ont été analysées : six études de cohortes [18, 35-39], quatre études cas-témoins [37, 40-42] et trois études autopsiques [43-45]. Parmi les études analysées, seules deux études de cohorte concernant des ouvriers de chantiers navals [35, 36] et une étude cas-témoins [40], étayaient l'hypothèse d'un excès de risque de CBP chez les sujets ayant des signes radiographiques de plaques pleurales. S'appuyant sur ces données, Weiss concluait à l'absence d'excès de risque de CBP chez les sujets ayant des plaques pleurales, en l'absence d'asbestose [34].

Cette conclusion a été contredite par des travaux plus récents. En réunissant les observations faites sur les six cohortes analysées par Weiss, le groupe d'expertise collective mis en place par l'INSERM [16] pour évaluer les effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante a comptabilisé chez les sujets présentant des plaques pleurales radiographiques, un total de 83 décès par CBP, pour 53,9 attendus, soit un SMR significativement augmenté : RSM = 1,5 (IC 95 % : 1,2-1,9).

Les résultats de l'étude de cohorte suédoise présentés plus haut [20] montrent également que le risque de développer un CBP est augmenté chez les sujets exposés professionnellement à l'amiante et porteurs de plaques pleurales, comparativement à la population générale, même en l'absence de signes radiographiques d'asbestose.

En Finlande, un risque significativement augmenté de CBP a également été observé dans une cohorte de 4887 sujets présentant une pathologie pleurale asbestosique bénigne reconnue en maladie professionnelle, suivis de façon prospective par l'intermédiaire du registre national des cancers : ratio standardisé d'incidence = 1,3 (IC 95 % : 1,0-1,8) [46].

Il convient toutefois de souligner que ces études souffrent toutes des limites de sensibilité et spécificité d'une imagerie uniquement radiographique et non pas tomodensitométrique. En effet, la radiographie thoracique standard de face ne permet pas de détecter facilement les plaques pleurales non calcifiées, antérieures ou postérieures (vues « en face »). À l'inverse, les opacités vues tangentiellement à la paroi thoracique latérale ne sont pas spécifiques et peuvent, dans certains cas, refléter aussi bien la présence de plaques pleurales que l'existence de dépôts de graisse sous-pleurale.

Une question importante reste encore sans réponse : à exposition identique à l'amiante, l'existence de plaques pleurales confère-t-elle un risque additionnel de développer un CBP ? À notre connaissance, seulement deux études apportent des éléments de réponse à cette question.

La première est une étude cas-témoins [47]. Les cas (CBP) et les témoins, issus d'une population de 1500 travailleurs exposés à l'amiante explorés en milieu hospitalier pour le dépistage des maladies liées à l'amiante, ont été appariés individuellement sur l'origine ethnique, la durée d'exposition à l'amiante et le nombre de paquet-années. Il n'a pas été observé de différence significative entre les cas et les témoins concernant la présence de plaques pleurales. Le faible nombre de cas (n = 13) limite cependant considérablement la portée de cette étude.

Dans la sous-cohorte déjà citée de 2089 sujets exposés à l'amiante, indemnes de signes radiographiques d'asbestose, issue du programme CARET [23], le risque de CBP est presque doublé chez les sujets dont la radiographie thoracique montre des anomalies pleurales (épaississements pleuraux bilatéraux ou plaques), comparativement aux sujets sans anomalies pleurales (RR = 1,91 ; IC 95 % : 1,25-2,92), après ajustement sur l'âge, le tabagisme et la durée d'exposition à l'amiante.

Toutefois cette étude ne comporte pas d'information sur l'exposition cumulée à l'amiante. Dans la discussion de l'article, les auteurs admettent d'ailleurs n'avoir pas d'autre explication pour le constat d'un risque de CBP presque doublé en présence d'anomalies pleurales, que la vraisemblance que les sujets ayant des plaques pleurales ont été en moyenne plus exposés que les autres.

En 2008, l'état des connaissances ne permet donc pas de souscrire à l'affirmation énoncée dans un « official statement of the American Thoracic Society » récent [48], selon laquelle la présence de plaques est associée à un plus grand risque de CBP, comparativement à des sujets ayant des historiques d'exposition analogues mais n'ayant pas de plaques pleurales. Seule une étude prospective comparant l'incidence du CBP dans un groupe de sujets exposés à l'amiante ayant des plaques pleurales prouvées par un examen tomodensitométrique thoracique, et dans un groupe témoin constitué de sujets indemnes de plaques pleurales, avec ajustement sur l'exposition cumulée à l'amiante, l'âge et le tabagisme, en l'absence de fibrose pulmonaire, permettra de répondre à la question posée. Les résultats du suivi de la cohorte constituée dans le cadre de l'expérimentation pilote dans quatre régions, Aquitaine, Haute et Basse Normandie, Rhône-Alpes, commanditée par le Ministère du travail et la CNAM-TS, pour évaluer les recommandations du jury de la Conférence de consensus [49] auprès d'anciens salariés ayant eu une exposition à l'amiante de niveau fort ou intermédiaire, pour laquelle des données d'exposition et un examen tomodensitométrique thoracique sont disponibles [50], seront utiles dans cette perspective.

L'exposition à l'amiante majore le risque de CBP, même en l'absence de signes d'asbestose

Il n'est pas démontré que la présence de plaques pleurales confère un risque additionnel de CBP, par rapport à la simple exposition à l'amiante

Plaques pleurales et mésothéliome

Plusieurs publications témoignent d'un excès de risque de mésothéliome associé à la présence de plaques pleurales.

Une étude autopsique réalisée dans l'hôpital de la ville de Monfalcone en Italie (ville où a longtemps été implantée une usine de fabrication d'amiante-ciment), a montré une prévalence significativement plus grande de plaques pleurales chez 92 sujets décédés de mésothéliome pleural, que chez les sujets décédés d'autres causes [51].

Dans la cohorte suédoise déjà citée [20], 9 mésothéliomes ont été observés chez les sujets porteurs de plaques pleurales, contre 0,8 attendu (cas observés/cas attendus = 11,25 : IC 95% : 5,13-21,35).

Dans la cohorte finlandaise de 4887 sujets reconnus en maladie professionnelle pour une pathologie pleurale bénigne due à l'amiante, un risque significativement augmenté de mésothéliome a été observé : ratio standardisé d'incidence = 5,5 (IC 95% : 1,5-14,0) [46].

Dans la mesure où les plaques pleurales reflètent très fréquemment une exposition passée à l'amiante, professionnelle ou environnementale, il est logique qu'elles soient associées à un risque augmenté de mésothéliome dont le développement est associé aux mêmes expositions. Cependant, il n'existe pas de démonstration qu'à exposition cumulée identique à l'amiante, les sujets porteurs de plaques pleurales aient un risque augmenté de mésothéliome pleural comparativement à des sujets indemnes de pathologie pleurale bénigne.

Deux études scandinaves concernant des cohortes d'ouvriers de chantiers navals [52] ou de la construction [53], exposés à l'amiante, n'ont pas objectivé d'augmentation de risque de mésothéliome chez les sujets porteurs de plaques pleurales, comparativement aux sujets n'ayant pas d'anomalies pleurales radiographiques. L'absence d'ajustement sur l'exposition cumulée à l'amiante et le faible nombre de cas de mésothéliome dans ces deux études, respectivement 11 et 13, limite cependant fortement la portée de ces constats.

Les résultats de l'étude de la cohorte de 1988 anciens travailleurs de la mine de crocidolite de Wittenoom (Australie) ou résidents de cette ville sont plus instructifs [54]. Après ajustement sur le temps écoulé depuis le début de l'exposition, l'exposition cumulée et l'âge, il n'a pas été observé d'association entre l'existence d'épaississements pleuraux et le risque de mésothéliome pleural, ni d'association entre l'existence d'une asbestose (petites opacités

de profusion $\geq 1/0$) et le risque de mésothéliome pleural. Cette étude est particulièrement contributive, de par la longue durée du suivi et l'existence de données quantitatives individuelles sur l'exposition de chaque sujet de la cohorte. Elle comporte de plus une lecture standardisée des clichés thoraciques. Ses résultats sont en faveur de l'hypothèse d'une cause commune sans interaction [55].

Dans cette même cohorte il a en revanche été observé, après ajustement sur l'exposition cumulée à l'amiante, un excès de risque non expliqué de mésothéliome péritonéal en présence d'épaississements pleuraux.

La présence de plaques pleurales n'est pas en soi synonyme de majoration du risque de mésothéliome, mais les plaques reflètent une exposition passée à l'amiante

Conclusions

De l'analyse de la littérature, et sur la base d'études radiographiques, il ressort :

- que l'asbestose n'est pas une étape intermédiaire obligée dans le processus de cancérogenèse pulmonaire, mais qu'en revanche, à exposition cumulée identique, l'asbestose majore le risque de CBP ;
- que les plaques pleurales sont associées à un risque accru de CBP et de mésothéliome comparativement au risque de la population générale, mais qu'à exposition cumulée identique à l'amiante, il n'est pas établi que la présence de plaques pleurales confère un risque majoré de développement d'un cancer thoracique.

Ces considérations sont importantes en raison des perspectives ouvertes par les techniques actuellement à l'étude pour le dépistage du cancer bronchopulmonaire ou du mésothéliome malin (nouvelle imagerie radiologique, biologie moléculaire...). Il a été montré que des examens tomodensitométriques thoraciques faiblement irradiants sont susceptibles de dépister des formes très précoces de cancer bronchopulmonaire, accessibles à un traitement chirurgical curatif [56]. Plusieurs études internationales sont en cours de réalisation, visant à objectiver une réduction de la mortalité par cancer bronchopulmonaire, chez les fumeurs de plus de 50 ans, par un dépistage tomodensitométrique annuel. Si ces espoirs sont confirmés, il sera légitime d'envisager de proposer une surveillance par examens tomodensitométriques itératifs, à périodicité rapprochée, aux salariés le plus fortement exposés à l'amiante, en particulier à ceux d'entre eux qui présentent des signes radiologiques de fibrose pulmonaire. Par contre, à ce jour, l'existence de plaques pleurales isolées ne nous semble pas justifier de modalités de surveillance médicale autres que celles préconisées en fonction de la seule exposition cumulée estimée. Encore faut-il que l'argument, basé sur quelques études encore

fragmentaires, soit confirmé par de nouvelles études épidémiologiques définissant les plaques pleurales non par la radiographie, insuffisamment sensible et spécifique, mais par l'examen tomodensitométrie.

Points essentiels

25 % des hommes actuellement retraités ont été exposés professionnellement à l'amiante en France.

On connaît encore mal l'effet des faibles expositions.

l'asbestose n'est pas une étape intermédiaire obligée dans le processus de cancérogenèse pulmonaire, mais, à exposition cumulée identique à l'amiante, l'asbestose majore le risque de CBP. La présence de plaques pleurales est associée à un risque majoré de CBP, même en l'absence de signes radiographiques d'asbestose, mais on ne sait pas si, à exposition identique à l'amiante, l'existence de plaques pleurales confère un risque additionnel de développer un CBP.

Le risque de mésothéliome est majoré en cas de plaques pleurales, simplement parce que celles-ci témoignent d'une exposition à l'amiante.

Questions

1. Répondre par vrai ou faux

- L'exposition professionnelle à l'amiante est associée à plusieurs maladies respiratoires bénignes : plaques pleurales, pleurésies, fibrose de la plèvre viscérale, atélectasies, asbestose

- Les signes radiographiques d'asbestose sont rares pour des expositions cumulées inférieures ou égales à 25 fibres/ml x années

- Il est maintenant bien établi que la présence de plaques est associée à un plus grand risque de CBP

2. Qu'est-ce que l'asbestose et pourquoi son incidence tend-elle à diminuer ?

3. Quelles possibles relations existe-t-il entre l'asbestose et le CBP ?

4. Quelle est la meilleure modalité diagnostique de la fibrose pulmonaire ?

5. Quelle est l'histologie des plaques pleurales ?

6. La présence de plaques pleurales majore-t-elle le risque de mésothéliome ?

Réponses

1. Vrai, , vrai, , faux

2. Voir paragraphe « Asbestose et CBP »

3. Voir paragraphe « Asbestose et CBP »

4. Voir paragraphe « Asbestose et CBP »

5. Voir paragraphe « Plaques pleurales et CBP »

6. Voir paragraphe « Plaques pleurales et mésothéliome »

References

1. Goldberg M, Banaei A, Golberg S, Auvert B, Luce D, Gueguen A. Post occupational exposure to asbestos among men in France. *Scand J Work Environ Health* 2000; 26: 52-61
2. Ameille J, Brochard P, Pairon JC. *Amiante et pathologie professionnelle*. Edition Masson, Paris, 2000 ; 187p
3. Ameille J, Letourneux M. Les pathologies asbestosiques non tumorales. *Rev Mal Respir* 1998 ; 15: 479-87
4. Letourneux M. Evaluation du risque de survenue des pathologies asbestosiques bénignes (relation dose-effet, relation temps-effet, co-facteurs). *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1270 –7
5. Weiss W. Asbestosis: a marker for the increased risk of lung cancer among workers exposed to asbestos. *Chest* 1999 ; 115 : 536-49
6. Jones RN, Hughes JM, Weill H. Asbestos exposure, asbestosis, and asbestose attributable lung cancer. *Thorax* 1996 ; 51 (suppl 2) 509-15
7. Browne K. Is asbestosis or asbestosis the cause of the increased risk of lung cancer in asbestos workers? *Br J Ind Med* 1986 ; 43 : 145-9
8. Browne K. Asbestos-related malignancy and the Cairns hypothesis. *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 73-6
9. Smith DD. Plaques, cancer, and confusion. *Chest* 1994 ; 105 : 8-9
10. Egilman D, Reinert A. Lung cancer and asbestos exposure : asbestosis is not necessary. *Am J Ind Med* 1996 ; 30 : 398-406
11. Banks DE, Wang ML, Parker JE. Asbestos exposure, asbestosis, and lung cancer. *Chest* 1999 ; 115 : 320-2
12. Abraham JL. Asbestos inhalation, not asbestosis, causes lung cancer. *Am J Ind Med* 1994 ; 26 : 839-40
13. Hillerdal G, Henderson DW. Asbestos, asbestosis, pleural plaques and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1997 ; 23 : 93-103
14. Roggli VL, Hammar SP, Pratt PC, Maddox JC, Legier J, Mark EJ, Brody AR. Does asbestos or asbestosis cause carcinoma of the lung ? *Am J Ind Med* 1994 ; 26 : 835-8
15. Nurminen M, Tossavainen A, Tech D. Is there an association between pleural plaques and lung cancer without asbestosis? *Scand J Work Environ Health* 1996 ; 20 : 62-4
16. INSERM . Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Rapport d'expertise collective. Editions INSERM, Paris, 1997 ; 434p
17. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955 ; 12 : 91-6
18. Hughes JM, Weill H. Asbestosis as a precursor of asbestos related lung cancer : results of a prospective mortality study. *Br J Ind Med* 1991 ; 48 : 229-33
19. International Labour Office. Guidelines for the use of the ILO classification of radiographs of pneumoconiosis, revised edition 2000. International Labour Office Occupational Safety and Health series no 22. Geneva ILO 2002
20. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma : a prospective study. *Chest* 1994 ; 105 : 144-50
21. Wilkinson P, Hansell DM, Janssens J, et al. Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *Lancet* 1995 ; 345 : 1074-8
22. Finkelstein MM. Radiographic asbestosis is not a prerequisite for asbestos-associated lung cancer in Ontario asbestos-cement workers. *Am J Ind Med* 1997 ; 32 : 341-8
23. Cullen MR, Barnett MJ, Balmes JR, Cartmel B, Redlich CA, Brodtkin CA, Barnhart S, Rosenstock L, Goodman GE, Hammar SP, Thornquest MD, Omenn GS. Predictors of

- lung cancer among asbestos-exposed men in the β -carotene and retinol efficacy trial. *Am J Epidemiol* 2005;161:260-70
24. Gustavsson P, Nyberg F, Pershagen G, Scheele P, Jakobsson R, Plato N, Low dose exposure to asbestos and lung cancer : dose-response relations and interaction with smoking in a population-based case-referent study in Stockholm, Sweden. *Am J Epidemiol* 2002 ; 155 : 1016-22
 25. Doll R, Peto J. Effects on health of exposure to asbestos, Review for the U.K. Health and Safety Executive, 1985
 26. Paris C, Benichou J, Raffaelli C, Genevois A, Fournier L, Menard G, Broessel N, Ameille J, Brochard P, Gillon JC, Gislard A, Letourneux M. Factors associated with early-stage pulmonary fibrosis as determined by high-resolution computed tomography among persons occupationally exposed to asbestos. *Scand J Work Environ Health*. 2004 ;30:206-14
 27. Camus M, Siemyaticki J, Meek B. Non occupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N Engl J Med* 1998 ; 338 : 1565-71
 28. Hessel PA, Gamble JF, Mc Donald JC. Asbestos, asbestosis, and lung cancer : a critical assessment of the epidemiological evidence. *Thorax* 2005 ; 60 : 433-6
 29. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:495-9
 30. Weill H, McDonald JC. Exposure to crystalline silica and risk of lung cancer:the epidemiological evidence. *Thorax* 1996;51:97-102
 31. Lacasse Y, Martin S, Simard S, Desmeules M. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 2005;31:450-8
 32. Reid A, de Klerk N, Ambrosini GL, Olsen N, Pang SC, Berry G, Musk AW. The effect of asbestosis on lung cancer risk beyond the dose related effect of asbestos alone. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 885-9
 33. Oksa P, Klockars MM, Karjalainen A, Huuskonen M, Vatulainen K, Pukkala E, Nordman H. Progression of asbestosis predicts lung cancer. *Chest* 1998 ; 113 : 1517-21
 34. Weiss W. Asbestos-related plaques and lung cancer. *Chest* 1993 ; 103 : 1854-9
 35. Fletcher DE. A mortality study of shipyard workers with pleural plaques. *Brit J Ind Med* 1972 ; 29 : 142-5
 36. Edge JR. Incidence of bronchial carcinoma in shipyard workers with pleural plaques. *Ann NY Acad Sci* 1979 ; 330 : 289-94
 37. Kiviluoto R, Meurman LO, Hakama M. Pleural plaques and neoplasia in Finland. *Ann NY Acad Sci* 1979 ; 330 : 31-3
 38. Sanden A, Jarvholm B, Larsson S, Thiringer G. The risk of lung cancer and mesothelioma after cessation of asbestos exposure: a prospective cohort study of shipyard workers. *Eur Respir J* 1992 ; 5 : 281-5
 39. Partanen T, Nurminen M, Zitting A, Koskinen H, Wiikeri M, Ahlman K. Localized pleural plaques and lung cancer. *Am J Ind Med* 1992 ; 22 : 185-92
 40. Hillerdal G. Pleural plaques and risk for cancer in the county of Uppsala. *Eur J Respir Dis* 1980 ; 61 (suppl 107) : 111-7
 41. Thiringer G, Blomqvist N, Brolin I, Mattson SB. Pleural plaques un chest x-rays of lung cancer patients and matched controls (preliminary results). *Eur J respir Dis* 1980 ; 61 (suppl 107) : 119-122
 42. Mare K, Szamosi A. Is pleural plaque a warning signal of increased lung cancer risk? *Lakartidningen* 1980; 77: 3216-17 English abstract in International Cancer Research Data Bank Cancergram : lung cancer-diagnosis, treatment (series CT 08 N° 81/03). Bethesda : National Cancer Institute, March 1981
 43. Meurman L. Asbestos bodies and pleural plaques in a Finnish series of autopsy cases. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1966 ; suppl 181 : 7-107

44. Mollo F, Andrion A, Colombo a, Segnan N, Pira E. Pleural plaques and risk of cancer in Turin, northwestern Italy. *Cancer* 1984 ; 54 : 1418-22
45. Wain SL, Roggli VL, Foster WL Jr. Parietal pleural plaques, asbestos bodies, and neoplasia : a clinical, pathologic, and roentgenographic correlation of 25 consecutive cases. *Chest* 1984 ; 86 : 707-13
46. Karjalainen A, Pukkala E, Kauppinen T, Partanen T. Incidence of cancer among Finnish patients with asbestos-related pulmonary or pleural fibrosis. *Cancer Causes Control* 1999 ; 10 : 51-7
47. Harber P, Mohsenifar Z, Oren A, Lew M. Pleural plaques and asbestos-associated malignancy. *J Occup Med* 1987 ; 29 : 641-4
48. American Thoracic Society Documents. Diagnosis and initial management of nonmalignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004 ; 170 : 691-715
49. Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999;16:1190-1388
50. Paris C, Thierry S, Brochard P, Letourneux M, Schorle E, Stoufflet A, Ameille J, Conso F, Pairon JC, and the national APEXS members. Pleural plaques and asbestosis :dose and time-response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J* 2009 Jan 7 [Epub ahead of print]
51. Bianchi C, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Pleural plaques as risk indicators for malignant pleural mesothelioma : a necropsy-based study. *Am J Ind Med* 1997 ; 32 : 445-9
52. Sanden A, Jarvholm B. A study of possible predictors of mesothelioma in shipyard workers exposed to asbestos. *J Occup Med* 1991 ; 33 : 770-3
53. Koskinen K, Pukkala E, Martikainen R, Reijula K, Karjalainen A. Different measures of asbestos exposure in estimating risk of lung cancer and mesothelioma among construction workers. *J Occup Environ Med* 2002;44:1190-6
54. Reid A, de Klerk N, Ambrosini G, Olsen N, Pang SC, Musk AW. The additional risk of malignant mesothelioma in former workers and residents of Wittenoom with benign pleural disease or asbestosis. *Occup Environ Med* 2005;62:665-9
55. Goldberg M. Are lung and pleural benign asbestos induces diseases a preliminary step in the pathogenic process of mesothelioma and lung cancer development? *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 663-4
56. Blanchon T, Lucasiewicz-Hajade E, Lemarié E, Milleron B, Bréchet JM, Flahault A. Depiscan, un projet pilote pour évaluer le dépistage du cancer broncho-pulmonaire par le scanner hélicoïdal à faible dose. *Rev Mal Respir* 2002 ; 19 : 701-5

Tableau I. Risque de CBP en fonction de l'existence d'une asbestose présumée (études de cohortes)

Référence	Population étudiée	Petites opacités	Indicateur de risque de CBP
Hughes et Weill [18]	Fabrication d'amiante ciment	0/0 (n = 420) > 1/0 (n = 77)	RSM ¹ = 1,1 (IC 95 % : 0,5 - 1,9) RSM ¹ = 4,3 (IC 95 % : 2,0 - 8,2)
Hillerdal [20]	Hommes avec plaques pleurales	< 1/0 (n = 1196) > 1/0 (n = 166)	RSI ² = 1,4 (IC 95 % : 1,0 - 2,0) RSI ² = 1,6 (IC 95 % : 1,1 - 4,4)
Finkelstein [22]	Fabrication d'amiante ciment	< 1/0 (n = 123) > 1/0 (n = 20)	RSM ¹ = 5,5 (IC 95 % : 2,9 - 9,7) RSM ¹ = 9,9 (IC 9 % : 2,7 - 25,5)
Cullen [23]	Population générale Exposition : < 10 ans Exposition : 11 - 20 ans Exposition : 21 - 30 ans Exposition : 31 - 40 ans Exposition : > 40 ans	< 1/0 (n = 2089)	RR ³ = 1,0 RR ³ = 2,07 (IC 95 % : 0,8 - 5,2) RR ³ = 2,50 (IC 95 % : 1,0 - 6,4) RR ³ = 3,15 (IC 95 % : 1,1 - 8,9) RR ³ = 5,17 (IC 95 % : 1,6 - 16,6)

¹ RSM = Ratio Standardisé de Mortalité

² RSI = Ratio Standardisé d'Incidence

³ RR = Risque Relatif

Tableau II. Risque de CBP en fonction de l'existence de plaques pleurales, en l'absence d'asbestose (études de cohortes)

Référence	Population étudiée	Plaques pleurales ou épaississements pleuraux (n)	Indicateur de risque de CBP
Fletcher [35]	Chantier naval	408	RR ¹ = 2,37 (p = 0,004)
Edge [36]	Chantier naval	429	RR ¹ = 1,88 (p < 0,02)
Kiviluoto [37]	Proximité de mines	700	RR ¹ = 0,93
Hughes et Weill [18]	Fabrication d'amiante ciment	62	RSM ² = 1,3 (IC 95 % : 0,2 – 4,7)
Sanden [38]	Chantier naval	837	RR ¹ = 0,81
Partanen [39]	Proximité de mines et usines	604	RR ¹ = 1,07 (IC 95 % : 0,6 – 1,8)
INSERM [16]	Résultats « poolés » de [19, 36-40]	3040	RR ¹ = 1,5 (IC 95 % : 1,2 – 1,9)
Hillerdal [20]	Population générale	1430	RR ¹ = 1,4 (IC 95 % : 1,0 – 2,0)
Karjalainen [46]	Registre maladies professionnelles	4887	RSI ³ = 1,3 (IC 95 % : 1,0 – 1,8)
Cullen [23]	Population générale	764	RR ¹ = 1,91 (IC 95 % : 1,3 – 2,9)

¹ RR = Risque Relatif

² RSM = Ratio Standardisé de Mortalité

³ RSI = Ratio Standardisé d'Incidence

Tableau III. Risque de mésothéliome pleural en fonction de l'existence de plaques pleurales (études de cohorte)

Référence	Population étudiée	Plaques pleurales ou épaissements pleuraux	Indicateur de risque de CBP
Hillerdal [20]	Population générale	Oui ; n = 1596	RR ¹ = 11,25 (IC 95 % : 5,1 – 21,4)
Karjalainen [46]	Registre maladies professionnelles	Oui ; n = 4887	RSI ² = 5,5 (IC 95 % : 1,5 – 14,0)
Sanden [52]	Chantier naval	Oui : n = 835	4 cas (0,5 %)
		Non ; n = 1852	7 cas (0,7 %)
Koskinen [53]	Construction	Oui ; n = 6563	RR ¹ = 0,93
		Non ; n = 10132	RSI ² = 1,19 (IC 95 % : 0,3 – 3,1)
Reid [54]	Mine et voisinage de mine de crocidolite	?	RR ¹ ajusté = 1,12 (IC 95 % : 0,6 – 2,1)

¹ RR = Risque Relatif

² RSI = Ratio Standardisé d'Incidence