

Dépistage des maladies liées à l'amiante

Expériences en cours, essai de synthèse

P. FRIMAT (1), C. PARIS (2), M. LETOURNEUX (3), P. CATILINA (4), A. SOBASZEK (1)

(1) CHU Huriez, Service de médecine du travail, pathologie professionnelle et environnement, 1, avenue Oscar-Lambret, 59037 Lille Cedex.

(2) CHU Charles-Nicolle, Service de médecine du travail et des maladies professionnelles, 1, rue Germont, 76031 Rouen Cedex.

(3) CHU Côte de Nacre, Service de médecine du travail, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex.

(4) Faculté de médecine, Risques professionnels, 28, place Henri-Dunant, 63001 Clermont-Ferrand Cedex.

SUMMARY

Post-exposure screening of asbestos workers : synthesis from ongoing experiments.

Medical screening requires always assessment. On the basis of ongoing studies on occupational health asbestos programs, we suggest some recommendations for asbestos screening after occupational exposure.

The proposal for asbestos workers post-exposure surveillance should take into account the medical but also the social aspects of the problem.

Post-exposure screening of asbestos workers includes an evaluation

of occupational exposure, compulsory basis medical check-up, the characteristics of the radiological investigations and schedule of the medical surveillance.

In conclusion, we suggest some general recommendations for asbestos screening after occupational exposure, particularly the necessity to obtain a concerted approach of asbestos screening with regional and national networks, the concern of their assessment and the implementation of specific research studies.

Key-words : Asbestos. Screening. Post occupational surveillance.

RÉSUMÉ

Toute démarche de dépistage doit faire l'objet d'une évaluation. En fonction des différentes études en cours, les auteurs font des propositions de suivi post-professionnel amiante tenant compte de l'impact médical, mais aussi social du dépistage.

Les propositions intègrent en particulier l'évaluation de l'exposition professionnelle, le nécessaire bilan de référence, la nature du bilan radiologique et sa périodicité.

Les auteurs concluent sur des recommandations générales sur le suivi post-professionnel en insistant sur l'intérêt de démarche en réseau sur le plan régional et/ou national, son évaluation, et la mise en place de recherche spécifique.

Mots-clés : Amiante. Dépistage. Surveillance post-professionnelle.

Remarques préliminaires sur le dépistage des affections liées à l'exposition à l'amiante

Tout dépistage doit faire l'objet d'une évaluation, en fonction des objectifs recherchés, des examens mis en

œuvre, des conséquences liées aux faux-positifs et aux faux-négatifs et enfin du retentissement du dépistage sur la santé en termes de bénéfices mais aussi de désavantages.

Nous ferons donc dans un premier temps la synthèse des différents aspects de la question et notamment ceux concernant les impacts médicaux et sociaux du dépistage.

Tirés à part : P. FRIMAT, à l'adresse ci-dessus.

IMPACT MÉDICAL

Sur un plan strictement médical *indépendamment de l'aspect réparation ou traitement social*, il apparaît que :

Les pathologies pleurales bénignes à type de plaques sont fréquemment observées chez les sujets exposés professionnellement. Les prévalences rapportées dans la littérature oscillent entre 8 et 50 %, mais peuvent dans certaines populations particulières dépasser ce dernier chiffre. Il existe une relation significative et positive avec l'importance de l'exposition à l'amiante, mais surtout avec le délai écoulé depuis le début d'exposition. Toutefois, une augmentation significative de la prévalence de cette atteinte a été mise en évidence pour des expositions faibles, ce qui témoigne de l'absence très probable d'un seuil. La latence de ces pathologies est longue, dépassant habituellement 20 ans, et leur évolution est lente. Elles ne comportent habituellement pas de retentissement fonctionnel lorsqu'elles sont isolées. Le retentissement pronostique de cette affection est mal apprécié : à exposition équivalente, il n'est pas démontré que la présence de plaques pleurales représente un facteur de risque supplémentaire de cancer bronchique ou de mésothéliome. Cette question peut être débattue en ce qui concerne la présence de cette pathologie dans la population générale, en l'absence d'exposition documentée. Il n'existe aucun traitement pour ces pathologies, et leur dépistage, chez certains sujets asymptomatiques, peut avoir des répercussions psychologiques négatives. Il n'y a donc pas actuellement d'argument médical pour le dépistage de ces affections.

La fibrose pulmonaire et les épaississements pleuraux diffus sont plus rares que les plaques, et concernent habituellement entre 2 et 15 % des sujets ayant été exposés. Il existe une relation dose-effet nettement démontrée tant sur le plan expérimental qu'épidémiologique. La notion de seuil est également démontrée d'après les données de la littérature et se situerait, selon les travaux, entre 20 et 25 f/ml × années. Il faut toutefois souligner que si l'existence d'un seuil est admise par tous, le niveau de ce seuil n'est pas connu précisément. La majorité des études épidémiologiques ont été conduites à partir de données radiographiques, or l'existence d'une fibrose histologique non visible en tomodynamométrie et, *a fortiori*, en radiographie, a été décrite. Ce seuil pourrait être réévalué notamment à partir de données utilisant la tomodynamométrie thoracique. La latence est, là encore, habituellement prolongée, dépassant les 20 ans et serait inversement proportionnelle au niveau d'exposition. Il est cependant possible d'observer des fibroses d'apparition plus précoce, notamment lors d'exposition forte. Ces pathologies sont susceptibles d'évoluer pour leur propre compte après leur apparition, mais à des rythmes qui varient selon les individus, sans que les mécanismes en cause ne soient actuellement

connus. Le tabagisme actif pourrait être un facteur de risque supplémentaire d'évolution de cette fibrose, mais cette donnée n'est pas établie avec certitude.

L'apport des EFR dans le dépistage de l'asbestose est discutable : la mesure des compliances, de la CPT ou de la diffusion du CO ne sont pas réalisables lors d'un dépistage portant sur une grande population, et la validité de ces paramètres (sensibilité, spécificité, valeurs prédictives) n'est pas connue dans le cas du dépistage de la fibrose asbestosique. L'examen clinique n'est pas suffisamment spécifique pour contribuer efficacement au dépistage de ces affections. Par ailleurs, l'identification d'une asbestose pourrait s'avérer utile en tant que facteur de risque supplémentaire de cancer broncho-pulmonaire, à exposition à l'amiante équivalente. Enfin, il n'existe pas de traitement spécifique de la fibrose pulmonaire liée à l'exposition à l'amiante. L'existence d'une asbestose ou d'un épaississement pleural diffus comporte une perte de chance, liée au retentissement fonctionnel de ces maladies, aux éventuelles complications directes ou indirectes (en tant que contre-indications à certaines thérapeutiques).

Sur le plan médical, la recherche d'une fibrose parenchymateuse pourrait être indiquée en tant que facteur de risque du cancer bronchique. En effet, dans le cadre de protocoles d'évaluation du dépistage ou de la détection précoce du cancer bronchique, la présence de cette fibrose, et son caractère évolutif, pourraient participer à la définition de populations cibles. L'arrêt d'une intoxication tabagique pourrait être plus particulièrement indiqué chez les sujets porteurs d'une fibrose asbestosique, même si de tels conseils sont nécessaires pour tout sujet fumeur, et *a fortiori*, tout sujet fumeur ayant été exposé à l'amiante.

Concernant le mésothéliome, il existe une relation entre la durée d'exposition, la dose et la survenue de cette pathologie. Une publication récente fait état d'une élévation significative du risque de décès par mésothéliome pour des niveaux d'expositions faibles de l'ordre de 0,5 équivalents f/ml × années. Il n'existe pas d'exams complémentaires non invasifs susceptibles de permettre un dépistage utile en pratique systématique. Le pronostic est actuellement toujours très sombre, en dépit de l'observation de rares survies prolongées. La poursuite de protocoles d'essais thérapeutiques concernant les stades les plus initiaux du mésothéliome reste particulièrement utile.

L'exposition à l'amiante est un facteur étiologique reconnu du cancer bronchique, dont le risque attribuable varie entre 5 et 15 % dans la littérature. Il existe une relation dose effet bien documentée pour les expositions fortes, dépassant la concentration d'1 f/ml. La notion de seuil est discutée : pour certains auteurs, celui-ci se situerait au dessus de 5 f/ml × années. Le tabagisme exerce une action synergique démontrée avec l'exposition à l'amiante. Il existe des arguments expérimentaux et épidémiologiques

pour penser que la fibrose pulmonaire constitue un facteur de risque supplémentaire de développer un cancer bronchique, notamment lorsque cette fibrose est évolutive. L'existence d'un excès de décès par cancer bronchique associé à l'exposition à l'amiante en dehors de l'existence d'une fibrose parenchymateuse à la radiographie pulmonaire, est également démontré. Il n'existe pas à l'heure actuelle d'éléments suffisamment solides pour juger de l'efficacité d'un dépistage sur la mortalité spécifique par cancer bronchique, que cela soit par la cytologie d'expectoration ou la radiographie pulmonaire. Néanmoins, la question d'une évaluation d'un dépistage, utilisant la radiographie pulmonaire de face sur une population cible, se pose.

IMPACT SOCIAL DU DÉPISTAGE

La prise en compte de la dimension sociale des affections liées à l'amiante et le souci de ne méconnaître aucune atteinte à l'intégrité anatomique et fonctionnelle des sujets exposés peuvent conduire à des prescriptions d'exams de dépistage différentes de celles qui pourraient résulter de la seule prise en compte de l'impact médical du dépistage de ces affections.

Deux conséquences sociales importantes peuvent résulter de leur dépistage :

— Le droit à une cessation anticipée d'activités, lié au diagnostic d'une asbestose parenchymateuse, d'un cancer bronchique ou d'un mésothéliome. Le dépistage doit intervenir entre 50 et 60 ans parmi les populations susceptibles de bénéficier de ce droit, et qui restent à définir.

— Le droit à une indemnisation liée au diagnostic d'une pathologie asbestosique professionnelle sans limitation d'âge. La délivrance actuelle de l'indemnisation sous forme d'un capital, pour les atteintes justifiant d'une IPP inférieure à 10 %, peut permettre de situer le dépistage au moment du départ en retraite, sans préjudice pour le patient. Par contre, les sujets ayant subi de fortes expositions et donc susceptibles de présenter des atteintes plus sévères devront faire l'objet de protocoles adaptés au niveau d'exposition. La prise en charge rétrospective de l'indemnisation de la maladie professionnelle (délai écoulé entre les premières manifestations de la maladie et son diagnostic) est actuellement de deux ans. Cette prise en charge devrait être étendue au delà de ce délai, afin que la périodicité des dépistages, lorsque celle-ci dépasse deux ans, n'interfère pas avec l'indemnisation de l'affection et ne lèse, de ce simple fait, le patient.

Propositions indicatives

Principes du dépistage des affections non malignes liées à l'exposition à l'amiante : la mise en place d'une sur-

veillance médicale des personnes exposées ou ayant été exposées à l'amiante amène à envisager quatre aspects : l'évaluation de l'exposition professionnelle, la nécessité d'un bilan initial de référence, la nature du bilan radiologique et sa périodicité.

— L'évaluation semi-quantitative des expositions est une étape préalable indispensable à l'inclusion des sujets dans les groupes à risque. Pour les salariés exposés dans le cadre d'activités de fabrication ou de transformation de matériaux contenant de l'amiante (section 1 du décret 96-98 du 7 février 1996), ou certaines activités relevant de la section 3 comme les travaux de réparation dans les chantiers navals ou de projection d'amiante, les niveaux d'expositions ont été *a priori* forts et peuvent de ce fait être facilement évalués. Par contre la diversité des expositions professionnelles au sein d'une même catégorie professionnelle appartenant à la section 3 comme les tuyauteurs, les soudeurs, les mécaniciens poids lourds, les dockers... ne permet pas d'attribuer *a priori* sur le seul intitulé du poste, un niveau d'exposition. Il apparaît nécessaire d'établir un classement tenant compte à la fois du métier et de la durée d'exposition au risque. Dans tous les cas, une confirmation de l'exposition professionnelle devra être entreprise à l'aide d'outils adaptés (questionnaire, matrices emplois expositions,...) en faisant appel aux médecins du travail et au réseau des consultations de pathologies professionnelles. Un classement simple pourrait alors être proposé : exposition non documentée, exposition professionnelle faible, exposition professionnelle franche. De manière quantitative, une exposition franche pourrait être définie par une exposition au moins équivalente à 5 f/ml × années.

— Un bilan initial de référence apparaît justifié lorsque l'exposition professionnelle est clairement documentée. Sa réalisation précoce après le début de l'exposition professionnelle à l'amiante permet de disposer de documents utiles de comparaison ultérieure s'il apparaît des anomalies fonctionnelles et/ou radiologiques lors du suivi médical. Il trouve également sa justification, chez les salariés du secteur 2 dans la recherche d'une contre indication éventuelle au port de protection respiratoire individuelle, nécessaire pour se prémunir d'une pollution asbestosique. Il paraît donc raisonnable d'envisager un bilan précoce, comportant un examen clinique, une radiographie thoracique de face et une courbe débit volume. La pratique d'une TDM complète de référence en première intention ne peut être proposée de manière systématique.

— En ce qui concerne la nature des examens radiologiques, deux examens peuvent être envisagés, la radiographie thoracique de face et la tomographie. La radiographie pulmonaire, même dans des conditions de lecture standardisée (codification BIT) reste un outil infidèle pour

le diagnostic des formes discrètes de fibrose pulmonaire ou pleurale. Ce manque de sensibilité, d'autant plus grand que l'exposition est faible, se traduit par un nombre de faux négatifs importants, dont les conséquences sociales ne sont pas négligeables si on méconnaît une asbestose parenchymateuse. En effet, la radiographie standard n'est à même de dépister que les formes les plus sévères de cette affection, rares à l'heure actuelle. La question du recours à la TDM thoracique est donc posée. Si elle répond à une meilleure rigueur diagnostique, et par la même à une diminution significative des résultats faux positifs et faux négatifs, la TDM doit être optimisée, en en réduisant l'irradiation et le coût. Pour répondre à ce premier objectif, deux approches différentes ont été utilisées dans ce contexte. Une des solutions envisagées consiste à réduire la puissance des rayons X lors de la réalisation d'un examen effectué de l'apex aux bases. Cette technique permet de réduire l'irradiation, au détriment de la qualité de l'image obtenue. Elle permet une visualisation de l'ensemble des poumons, mais ne réduit pas le temps d'examen. Son coût doit encore être évalué. L'autre technique consiste à réaliser d'emblée en procubitus seulement quelques coupes millimétriques sur toute la hauteur du poumon. Cette approche limite également de manière importante l'irradiation, elle simplifie l'examen et en raccourcit notablement la durée et le coût. Si la réalisation de quelques coupes aux bases permet de faire de manière fiable le diagnostic de lésions interstitielles débutantes, il existe une possibilité de ne pas mettre en évidence des plaques pleurales situées exclusivement entre deux coupes. Aucune de ces deux techniques n'a été validée, dans le cadre de la surveillance médicale de sujets exposés à l'amiante. Elles constituent néanmoins des pistes intéressantes susceptibles de permettre d'élargir les indications de la TDM thoracique dans cette surveillance médicale.

— Le problème le plus complexe est celui de la périodicité des examens radiologiques. Les données disponibles montrent clairement que la latence de ces affections est longue, le plus souvent supérieure ou égale à 20 ans, et que le potentiel évolutif des fibroses parenchymateuses et pleurales est faible. Un intervalle libre de 10 à 20 ans par rapport au début de l'exposition professionnelle à l'amiante apparaît donc justifié. La périodicité des examens ultérieurs sera modulée en fonction de l'importance de l'exposition professionnelle, de la découverte d'éventuelles anomalies et de la symptomatologie rapportée par le patient.

— Pour les salariés dont l'exposition est jugée franche, dans le cadre d'activités de fabrication ou de transformation de matériaux de friction contenant de l'amiante (section 1), dans le cadre d'opérations de confinement ou de retrait de l'amiante (section 2) ou de certaines activités

relevant de la section 3 et définies en fonction de leur nature et de leur durée, les niveaux d'expositions potentiels sont suffisamment élevés pour induire des risques significatifs de fibrose pulmonaire et de cancers respiratoires. Il nous semble que la prise en compte de l'impact social du dépistage des pathologies asbestosiques, justifie la réalisation vers l'âge de 50 ans pour les catégories de travailleurs susceptibles de bénéficier d'une cessation anticipée d'activités, ou au moment du départ en retraite pour les autres, d'un bilan TDM complet. Cette TDM serait effectuée en haute résolution, avec temps d'acquisition court et comporterait des coupes millimétriques tous les centimètres de l'apex aux bases, en procubitus et sans injection de produit de contraste. Une surveillance régulière apparaît également justifiée. Celle-ci pourrait être effectuée sous la forme de bilans cliniques répétés (tous les 2 ans par exemple), complétés par une TDM thoracique dont la fréquence reste à préciser (entre 5 et 10 ans par exemple). En cas de découverte d'anomalies pleurales bénignes, les données de la littérature n'incitent pas à modifier la périodicité initialement fixée. En revanche, la constatation de fibrose pulmonaire ou d'épaississements pleuraux diffus est le témoin d'expositions importantes et est susceptible de modifier la périodicité initialement déterminée, qui pourrait alors être de 5 ans par exemple pour la réalisation d'une TDM thoracique.

— Dans la majorité des cas, qui concernent des personnes exposées dans le cadre d'interventions sur des matériaux ou appareils susceptible de libérer des fibres d'amiante (section 3) et où les niveaux d'exposition sont jugés insuffisants pour induire des fibroses pulmonaires (exposition jugée faible, cf. § 1), la surveillance clinique, comportant un examen clinique, une radiographie pulmonaire de face et une courbe débits-volumes, pourrait être espacée (5 à 10 ans). La place de la TDM thoracique doit également être précisée dans ce contexte, notamment au moment de la cessation d'activité où elle apparaît justifiée sur le plan social.

Le cas des cancers respiratoires : cancer bronchique et mésothéliome

Le problème posé par la mise en place d'un dépistage précoce des cancers respiratoires et en particulier du cancer bronchique chez les personnes exposées professionnellement à l'amiante, est complexe.

Il n'existe pas actuellement d'effets démontrés du dépistage du cancer bronchique sur le taux de mortalité, quel que soit l'outil diagnostique utilisé, mais plusieurs éléments justifient que cette question soit à nouveau posée. A l'heure actuelle, le seul examen susceptible d'être effectué au cours d'une étude d'évaluation de l'efficacité du dépistage est la radiographie pulmonaire. Les autres tech-

niques sont insuffisamment évaluées en tant qu'outils ou de réalisation trop restreinte ou trop invasive pour être utilisées dans le cadre d'un dépistage. La mise en place d'une telle évaluation ne peut se faire que sur une population à haut risque *a priori* de cancer bronchique, pour laquelle les critères d'inclusion doivent être précisés. Le nombre de sujets concernés, la nécessité d'une randomisation font que ce protocole ne peut se concevoir que comme une étude particulière, et ne peut être d'emblée appliqué à l'ensemble de la population à risque. Pour répondre le plus rapidement possible à la question posée, les facteurs de risque de cancer bronchique doivent être choisis en fonction de leur force et de leur pertinence, afin de garantir une efficacité importante au dépistage. Les critères que l'on peut proposer en première approche sont un tabagisme actif ou ancien, dépassant 20 paquets-années ou ayant duré plus de 20 ans, quelle que soit la dose, et d'une exposition à l'amiante documentée forte, relevant de la section 1 (*décret 96-98 du 7 février 1996*), et de certains secteurs de la section 3, tels que nous les avons définis ci dessus. La constatation en TDM d'une fibrose pulmonaire pourrait également constituer un facteur supplémentaire d'inclusion. Une randomisation serait effectuée sur ce groupe à risque dans le cadre d'un protocole d'évaluation. La radiographie pulmonaire semestrielle, avec une double lecture en aveugle apparaît recommandée dans ce cadre.

En ce qui concerne le mésothéliome, une évaluation des gains thérapeutiques actuels chez les sujets atteints de stades initiaux doit être poursuivie, avant de pouvoir définir les bases d'une évaluation d'un protocole de dépistage de cette affection.

Recommandations générales

— Tout sujet fumeur exposé ou ayant été exposé devrait être fortement conseillé pour obtenir l'arrêt de son tabagisme.

— Tout sujet porteur d'un cancer bronchique devrait bénéficier d'une recherche systématique d'une exposition professionnelle à l'amiante. Cette recherche peut faire appel aux questionnaires spécialisés, à la biométrie de biopsies pulmonaires ou de pièces opératoires. La recherche d'une fibrose interstitielle histologique est également souhaitable sur ce type de prélèvements.

— L'utilisation de la TDM paraît devoir être élargie dans le cadre de la surveillance post-professionnelle de salariés ayant été exposés à l'amiante : non seulement sous la forme d'un bilan complet vers 50 ans ou en fin de carrière chez un sujet notoirement exposé, mais aussi peut être lors de la surveillance régulière, sous forme de protocoles simplifiés et peu irradiants si une nomenclature spécifique au sein de la codification des actes de Sécurité sociale peut être établie et sous réserve d'une évaluation

plus complète de ces protocoles. Il apparaît souhaitable que des recommandations soient faites par la Société d'Imagerie Thoracique dans ce sens. Enfin, une grille de lecture standardisée de cet examen est également souhaitable.

— La radiographie pulmonaire standard de face reste un outil utile dans le cadre de certaines évaluations épidémiologiques, à condition de l'associer à une lecture standardisée du type BIT.

— L'examen clinique reste bien entendu fondamental. L'établissement du *cursus laboris* doit s'appuyer sur une grille d'évaluation standardisée d'exposition professionnelle. Une proposition en ce sens est faite par les équipes normandes.

— Les professions susceptibles de bénéficier *a priori* de chacun de ces protocoles doivent être définies sur des critères objectifs simples (ex : prise en compte de la profession et de la branche, ainsi que de la durée d'exposition). Le réseau des consultations de pathologies professionnelles paraît à même de valider les expositions professionnelles en terme d'équivalents de doses, à l'aide d'outils spécialisés (questionnaires professionnels spécifiques, emploi de la matrice EVALUTIL...).

— Toutes les informations médicales et professionnelles devraient être regroupées régionalement au sein de banques de données sous l'autorité conjointe du service médical régional et des consultations de pathologie professionnelle, afin de permettre une évaluation des niveaux d'expositions et une surveillance locale des zones géographiques à risque ou de branches professionnelles méconnues. Une coordination nationale, réunissant les différents acteurs impliqués dans cette surveillance médicale des salariés exposés ou ayant été exposés à l'amiante apparaît également souhaitable afin de garantir la cohérence du recueil et d'en permettre l'évaluation à ce niveau.

— Il convient de rappeler l'intérêt d'éviter des bilans radiologiques répétés, en particulier des bilans « sauvages » faits en dehors des protocoles de suivi.

— Une aide psychologique pourrait être nécessaire auprès de ces sujets. Une réflexion sur la prise en charge dans cette démarche d'aide psychologique devrait être envisagée.

— L'ensemble de ces démarches doit s'inscrire dans un cadre éthique et déontologique comprenant à la fois l'information du salarié ou du retraité, celui du médecin de son choix, sous réserve que ce dernier accepte de coopérer aux programmes de coordination régionale et nationale des campagnes de dépistage.

Recommandations en matière de recherche

Ces protocoles de surveillance doivent obligatoirement s'appuyer sur une démarche rigoureuse, scientifique et de qualité. Ils peuvent être en outre l'occasion d'assurer une amélioration des connaissances dans certains domaines d'intérêt encore insuffisamment documentés. Certains thèmes apparaissent comme plus particulièrement importants, ils ont été énoncés ci-après :

1) Evaluation précise des données tomodensitométriques de l'asbestose en fonction du niveau d'exposition ainsi que de l'évolution de ces images interstitielles.

2) Evaluation de nouvelles techniques de détection précoce du cancer bronchique dont :

— endoscopie par autofluorescence,

— étude cytologique et moléculaire des produits d'expectorations,

— approche TDM thoracique dans la détection du cancer bronchique.

3) Evaluation de l'utilité d'un dépistage radiographique itératif chez des sujets à haut risque de cancer bronchique.

4) Evaluation des protocoles thérapeutiques à un stade initial des mésothéliomes.

5) Evaluation des relations entre fibrose parenchymateuse et cancer bronchique d'une part, et entre plaques pleurales et cancer bronchique et mésothéliome d'autre part.

6) Place des marqueurs biologiques de susceptibilité individuelle et de dommage génétique dans le cadre du cancer bronchique lié à l'amiante.

7) Mise en place de suivis et de cartographies à l'échelle régionale et nationale.