

Suivi médical après exposition à l'amiante. Données épidémiologiques récentes (programme multirégional ARDCO)

JC Paireon

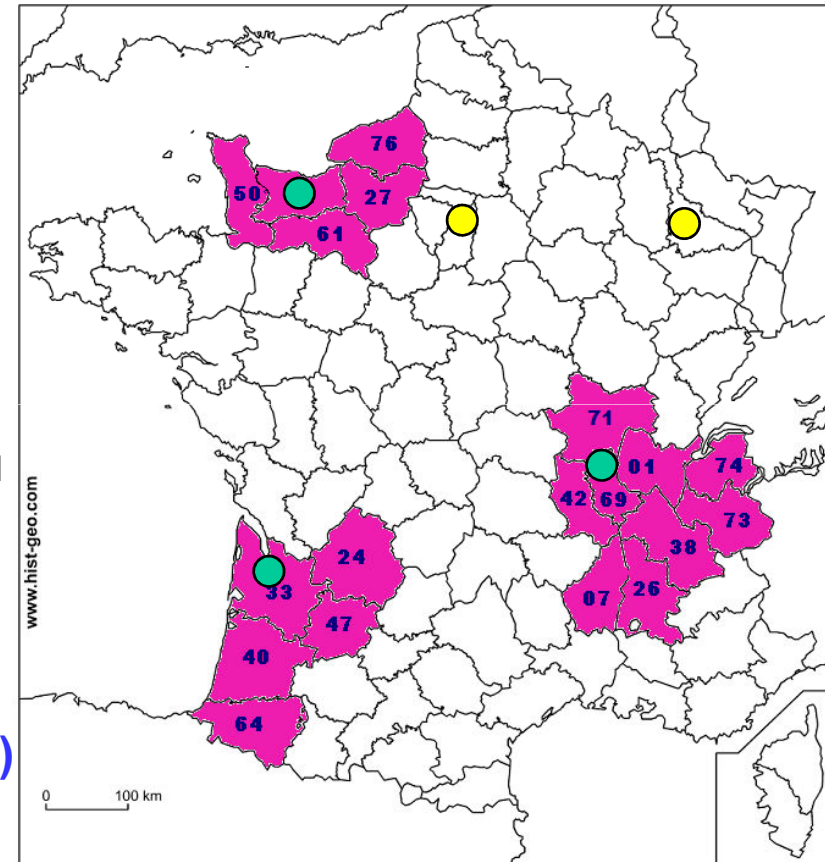
- **Institut Santé-Travail Paris-Est**
- **INSERM U 955, Equipe 4, Créteil**
- **Service de Pathologies Professionnelles et de l'Environnement, CHI
Créteil**

DIU de toxicologie médicale, avril 2018

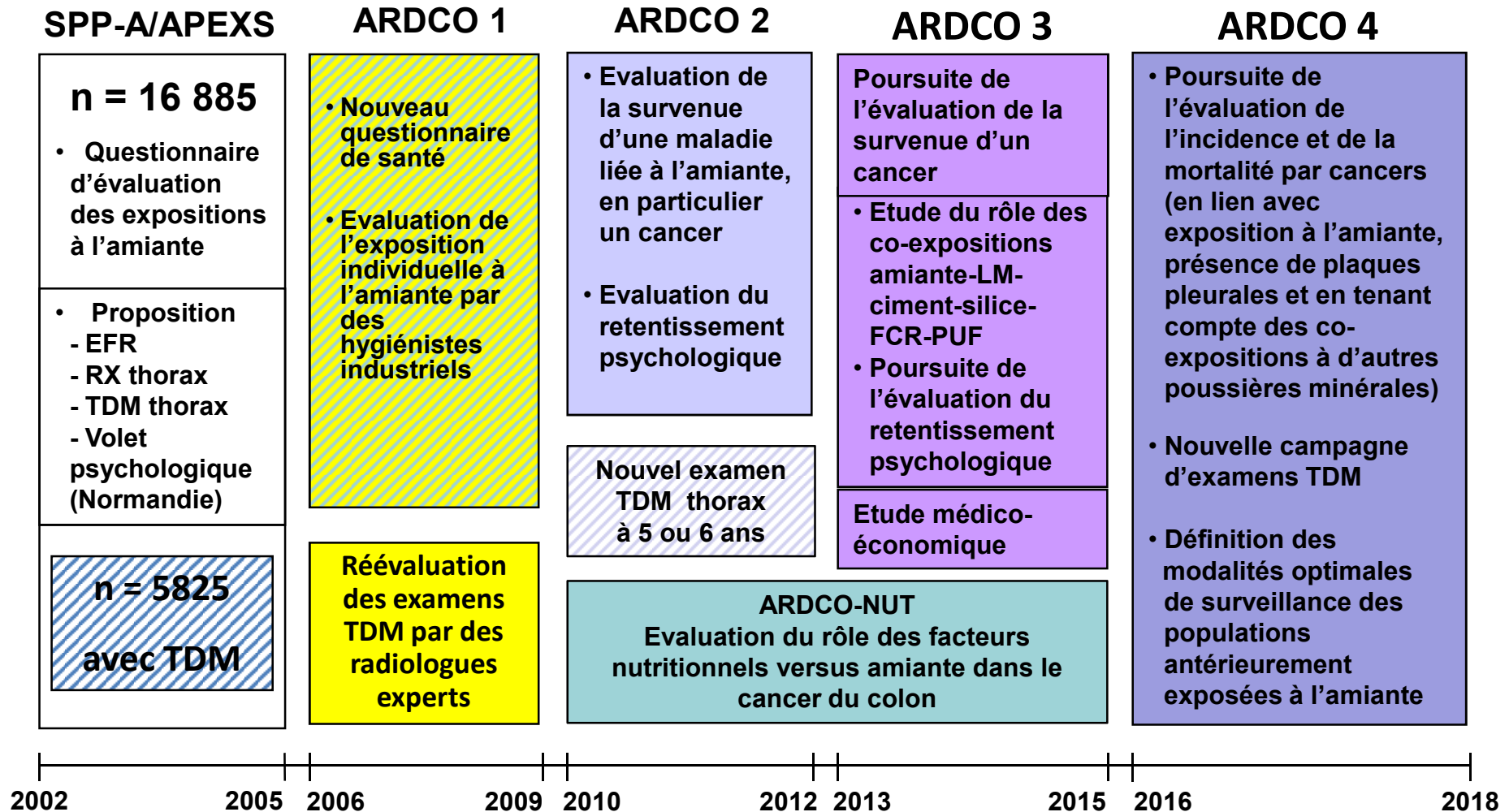
Rappel du contexte

Amiante et maladies liées à l'amiante en France

- **Conférence de consensus sur le suivi médical des personnes ayant été exposées à l'amiante (janvier 1999)**
 - recommandations (évaluation d'exposition à l'amiante, TDM thoracique)
- **Etude expérimentale multirégionale à la demande de la Direction des Relations du Travail du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité et la Direction des Risques Professionnels de la CNAM-TS** (programme **SPP-A/APEXS**, poursuivi par **ARDCO (Asbestos-related disease cohort)** et **SPP-Ami2**)
- **Janvier 2010 : Commission d'Audition (HAS) sur « le Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante »**



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



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

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

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

Amiante: programme expérimental multirégional de surveillance post- professionnelle (SPP-A) (Aquitaine-Normandie-Rhône Alpes)

JC Pairon¹, F Conso¹,

J Ameille¹, P Brochard², M Letourneux³, Ch Paris^{4,5}, E Schorle⁶

B Aubert⁷, J Baron², J Benichou⁸, A Caillet³, P Catilina⁹,

S Chamming's¹, G Christ de Blasi⁸, B Clin³, A Gislard⁸, E Guichard⁶,

F Laurent², N Lestang³, M Maurel⁸, B Millet¹⁰, L Mouchot⁸, M Pinet³,

A Porte⁸, JL Rehel⁷, P Reungoat², A Sobaszek¹¹, FX Thomas¹⁰, L Thorel⁸

***¹ IIMTPIF, ² CHU Bordeaux, ³ CHU Caen, ⁴ Inserm U954 Vandoeuvre lès
Nancy, ⁵ CHU Nancy, ⁶ ERSM Rhône-Alpes, ⁷ IRSN, ⁸ CHU Rouen,***

⁹ IMT Auvergne, ¹⁰ CRAM Rhône-Alpes, ¹¹ IMTNF

Résultats préliminaires: C Paris et al, Arch Mal Prof Env 2006,67:429-435

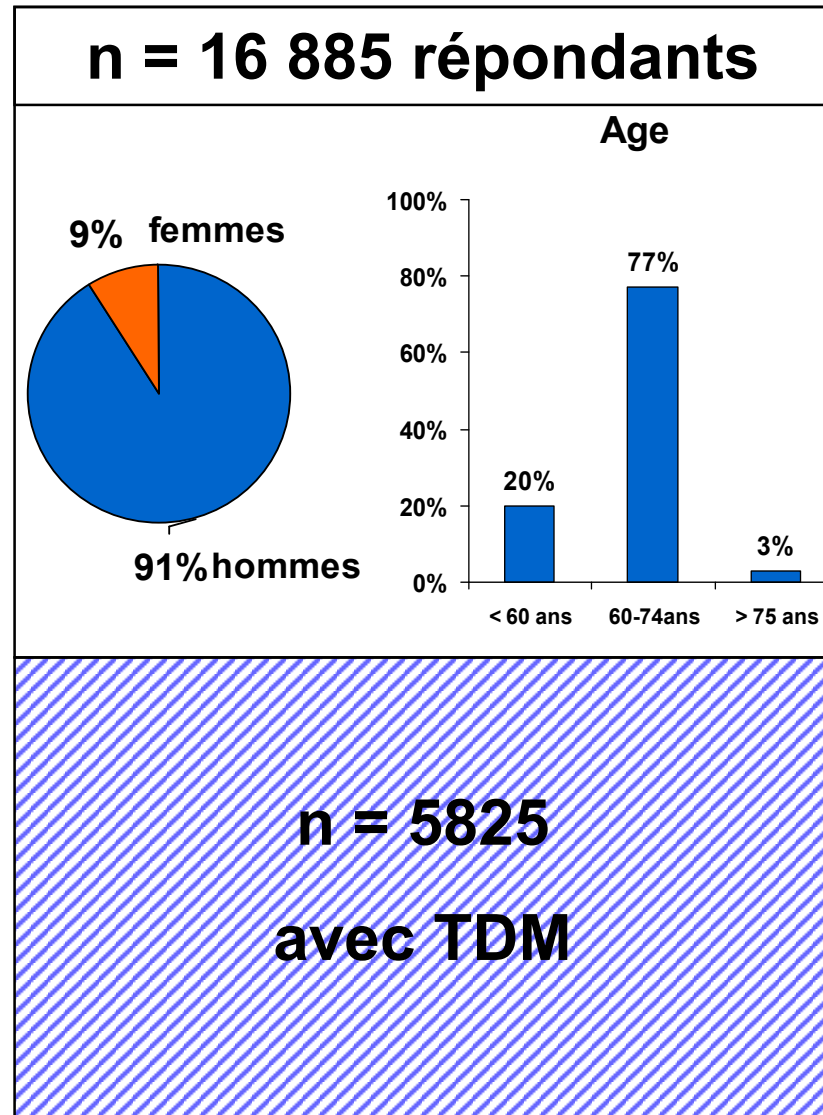
Objectifs du programme SPP-A (lettre de mission mai 2001)

- **Amélioration des conditions de suivi médical des personnes ayant été exposées à l'amiante**
- **Amélioration de l'information de ces personnes et du corps médical**
- **Evaluation de l'apport de l'examen tomодensitométrique thoracique dans le dépistage des lésions attribuables à l'amiante**

Objectifs complémentaires

- **Mesurer les doses d'irradiation délivrées par ces examens TDM (IRSN)**
- **Evaluer les difficultés liées au classement des expositions et à la lecture des examens TDM**
- **Mesurer le retentissement psychologique**
- **Evaluer les conséquences médico-sociales, en particulier les déclarations en maladie professionnelle (MP)**

SPP-A / APEXS (2002-2005)



Principales informations issues de cette étude transversale

- **Fréquence et distribution des anomalies tomодensitométriques selon l'exposition professionnelle (Paris et al Eur Respir J 2009)**
- **Altération de la fonction respiratoire: (Ameille et al, Am J Respir Crit Care Med 2010; Clin et al, Thorax 2011)**
- **Impact psychologique (Maurel et al, Am J Ind Med 2009; Paris et al, BMC Public Health 2010)**
- **Dosimétrie : Dose efficace moyenne = 3.9 mSv / scanner**

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Anomalies tomodensitométriques (interprétation initiale du radiologue ayant réalisé l'examen) et relation dose-effet

Anomalies pleurales interprétées comme plaques pleurales : 17%
lien avec la latence, l'exposition cumulée et l'intensité d'exposition à l'amiante

Anomalies interstitielles : 7%
lien avec l'exposition cumulée à l'amiante

Nodules pulmonaires : 16% (avec 6% des sujets qui requièrent une surveillance ou des investigations complémentaires)
pas de lien avec l'exposition à l'amiante

Paris et al. Eur Respir J 2009

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Concordance RXT / TDM

Syndrome interstitiel

		TDM		
		non	oui	
Radio	non	4119	204	Se : 20% Sp : 98%
	oui	86	51	

Plaques pleurales

		TDM		
		non	oui	
Radio	non	3455	435	Se : 22.5% Sp : 99%
	oui	36	126	

Nodules pulmonaires

		TDM		
		non	oui	
Radio	non	3671	704	Se : 5.1% Sp : 98.7%
	oui	49	38	

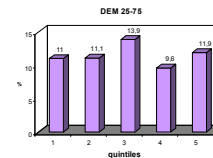
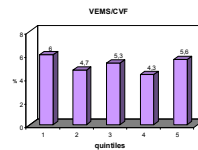
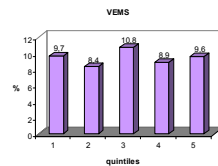
SPP-A / APEXS (2002-2005)

Analyse de la fonction respiratoire en relation avec l'exposition cumulée à l'amiante (3660 sujets volontaires)

Méthode : 3660 sujets volontaires avec EFR – évaluation de l'exposition cumulée à l'amiante

Résultats :

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



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

Toutefois,

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

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Analyse des relations entre plaques pleurales pariétales et fonction respiratoire (2743 sujets avec TDM+EFR)

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

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

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

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Méthodes:

- Comparaison des paramètres fonctionnels respiratoires :

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

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

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

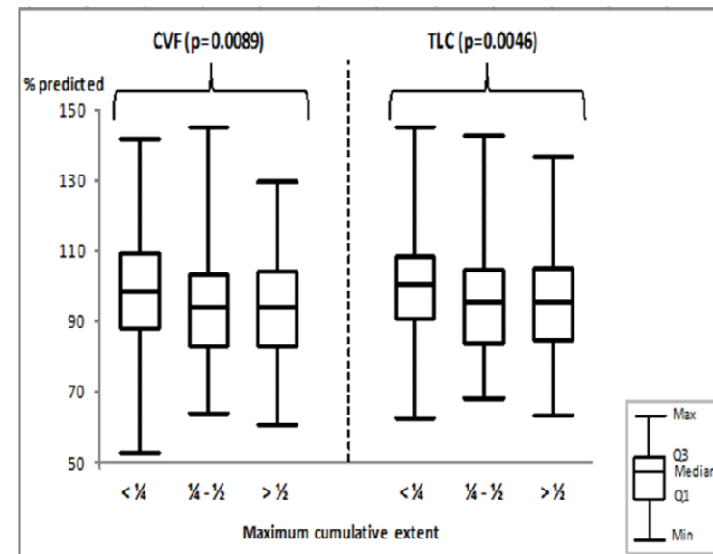
SPP-A / APEXS (2002-2005)

Résultats :

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

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

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



SPP-A / APEXS (2002-2005)

Conclusion :

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

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

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Etude de retentissement psychologique (Programme spécifique à la région Normandie)

Objectifs

- **Évaluer le retentissement psychologique lié**
 - à l'exposition professionnelle à l'amiante
 - au dépistage par TDM
 - à la procédure de reconnaissance en maladie professionnelle
- **Analyser les principaux déterminants**
- **Définir si besoin les critères de repérage des sujets à risque pour une prise en charge psychologique**

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Etude de retentissement psychologique

Questionnaires expositions + psychologique

- **Psychological Consequences Questionnaire (PCQ)**
[Cockburn, Maziade]: 3 axes, score global
 - T_0 , $T_{TDM+6 \text{ mois}}$
 - **Comparaison quantitative et qualitative des scores**
(Normale < 95^{ème} percentile population non exposée / sexe)

- **Résultats de la TDM thoracique**
 - **Recodés à partir du compte-rendu du radiologue**
 - **Plaques pleurales isolées, asbestose, nodules isolés...**

- **Variables d'ajustement**
 - **Âge, Sexe, Statut tabagique, Auto-perception de l'exposition,**
 - **Visite de restitution.**

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Phase 1. Retentissement psychologique : résultats lors de l'inclusion dans l'étude (Haute et Basse Normandie)

3558 sujets

- Population de référence : Sujets non exposés (auto-évaluation et évaluation par les agents du Régime général de l'Assurance Maladie)
- Questionnaire d'impact psychologique (PCQ, Cockburn et al 1992, adapté en français par Maziade 2001)

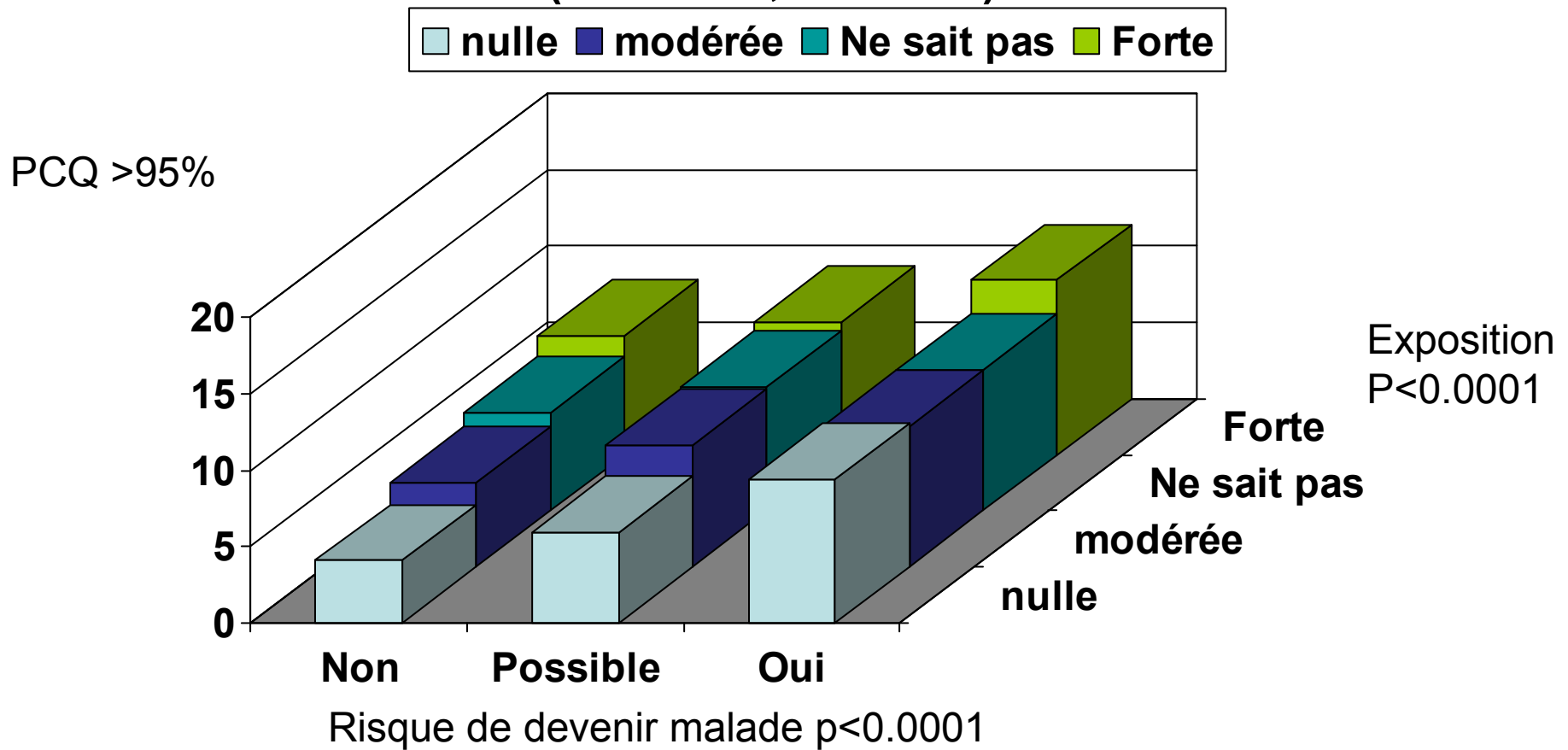
	Non exposé n = 436	Exposé à l'amiante n = 3122	p
PCQ moyenne	6.92	9.17	<0.0001
PCQ anormale	9.2%	21.1%	<0.0001

Maurel et al, Am J Ind Med 2009, 52:288-296

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Phase 1 (à l'inclusion)

PCQ > 95% : relation entre l'auto-évaluation de l'exposition et le risque de devenir malade (hommes, n= 3420)



SPP-A / APEXS (2002-2005)

TABLE IV. Associations of Abnormal PCQ Score* With Self-Perceived Health Status, Asbestos Exposure Variables, and Asbestos-Related Diseases Opinions (Final Models, n = 3,558)

Variables	Model I ^a OR [95% CI]	P-value	Model II ^a	P-value
Asbestos exposure (self-assessment)				
Null/light	1.00	0.0043	1.00	< 0.0001
Do not know	1.67 [1.13–2.47]		2.31 [1.58–3.37]	
Moderate	1.51 [1.03–2.21]		2.12 [1.46–3.06]	
Heavy	1.95 [1.33–2.89]		2.94 [2.01–4.32]	
All subjects exposed to asbestos will develop a disease:				
No/do not know	1.00	< 0.0001	1.00	< 0.0001
Yes	1.66 [1.38–1.99]		1.88 [1.57–2.24]	
Do you think you currently suffer from an asbestos-related disease?				
No	1.00		Not considered	< 0.0001
Possible	3.91 [2.72–5.61]			
Yes	14.08 [9.46–20.97]			
Do you think you are at risk of developing an asbestos-related disease in the future?				
No	Not considered		1.00	< 0.0001
Possible			1.70 [1.31–2.19]	
Yes			3.09 [2.32–4.13]	

*Values of PCQ greater than the 95th percentile of the PCQ score distribution in non-exposed subjects.

^aAll models are adjusted for age, gender, and smoking status using backward stepwise logistic regressions.

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Phase 2. Evolution des scores PCQ selon les résultats de la TDM (n=832)

Variables <i>Analyse multivariée, GLM, ajustement sexe, âge, visite de restitution</i>	évolution	IC 95%	p
Statut tabagique			0.06
Non Fumeurs	+1.71	+0.71, +2.71	
Ex-Fumeurs	+1.70	+0.57, +2.83	
Fumeurs	+3.17	+1.49, +4.85	
Auto-évaluation de l'exposition amiante			0.0095
Nulle / Faible	+1.69	+0.11, +3.26	
Modérée	+1.38	+0.22, +2.55	
Forte	+2.86	+1.64, +4.08	
Ne sait pas	+2.84	+1.60, +4.07	
Résultats de la TDM			0.0039
Normal	+1.40	+0.11, +2.69	
Nodules pulmonaires (exclusivement)	+1.88	+0.34, +3.42	
Plaques pleurales (exclusivement)	+3.60	+2.15, +5.06	
Asbestose (avec ou sans plaques pleurales)	+2.52	+0.80, +4.24	
Autres pathologies (exclusivement)	+1.76	+0.46, +3.06	
Deux pathologies définies ou plus	+3.37	+1.39, +5.34	
Ne connaissent pas leurs résultats	+0.83	-0.50, +2.17	

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Phase 2. Risque d'acquérir un score PCQ anormal et résultats de la TDM (n=832)

Variables <i>Analyse multivariée, régression logistique, ajustement sexe, âge, visite de restitution</i>	OR	IC 95%	p
Statut tabagique			
Non Fumeurs	1	reference	
Ex-Fumeurs	0.91	[0.62-1.36]	0.0577
Fumeurs	1.83	[1.00-3.34]	0.0242
Auto-évaluation de l'exposition amiante			
Nulle / faible	1	reference	
Modérée	1.24	[0.61-2.51]	0.0901
Forte	2.34	[1.14-7.79]	0.0178
Ne sait pas	2.31	[1.12-4.77]	0.0275
Résultats de la TDM			
Normal	1	reference	
Nodules pulmonaires (exclusivement)	1.68	[0.86-3.31]	0.1313
Plaques pleurales (exclusivement))	1.46	[0.79-2.69]	0.2315
Asbestose (avec ou sans plaques pleurales)	1.92	[0.97-3.81]	0.0608
Autres pathologies (exclusivement)	1.49	[0.85-2.62]	0.1633
Deux pathologies définies ou plus	2.04	[0.95-4.37]	0.0673
Ne connaissent pas leurs résultats	0.99	[0.53-1.83]	0.9775

SPP-A / APEXS (2002-2005)

Etude de Retentissement psychologique

- **Le score « PCQ » augmente significativement après la TDM**
- **Ces résultats tiennent compte de l'âge, du sexe, du statut tabagique, de l'auto-évaluation de l'exposition à l'amiante et de l'existence d'une visite de restitution**
- **Toutefois, l'interprétation clinique est délicate et demande à être vérifiée**
- **La réalisation d'une TDM doit être accompagnée des explications nécessaires sur l'examen (avant) et ses résultats (après)**

ARDCO1 (2006-2009)

Ré-évaluation des examens TDM par des radiologues experts

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

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

95.6% hommes, âge moyen : 64.5 ± 5.9 ans, 80% de sujets > 60 ans

Mise en place d'un circuit de 7 radiologues spécialisés pour relecture à visée épidémiologique, n = 5825 TDM (coordination : Pr F Laurent) [2007-2009]

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

ARDCO1 (2006-2009) – Résultats

Relecture des TDM thoraciques

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

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

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

Kappa (lecture initiale / relecture experts) = 0.53

Légende Kappa :

0 - 0.2 = mauvaise, 0.2 - 0.4 = médiocre,

0.4 – 0.6 = modérée, 0.6 - 0.8 = bonne,

0.8 – 1 = excellente

ARDCO1 (2006-2009) - Résultats

Relecture des TDM thoraciques

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

Concordance entre lecture initiale des examens TDM et relecture par les experts pour la fibrose de la plèvre viscérale (médiane des experts pour la relecture)

			Relecture par les experts		Total
			Fibrose de la plèvre viscérale		
			NON	OUI	
Lecture initiale	Fibrose de la plèvre viscérale	NON	5187	77	5264
		OUI	61	10	71 (1,3%)
Total			5248	87 (1,6%)	5335

Kappa (lecture initiale / relecture experts) = 0.11

Légende Kappa :

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

ARDCO1 (2006-2009) - Résultats

Relecture des TDM thoraciques

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

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

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

Kappa (lecture initiale / relecture experts) = 0.13

Légende Kappa :

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

ARDCO

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

1. **Fréquence des plaques pleurales à l'examen TDM dans les populations antérieurement exposées** : environ 20 % des sujets après relecture par des experts
 - 27,6 % des sujets classés « plaques » lors de la lecture initiale = sans anomalie à la relecture
 - 46,5 % des « plaques » retenues par les experts = non signalées lors de la lecture initiale

2. **Enjeux médico-sociaux importants pour les pathologies liées à l'amiante**
 - **Importance d'un compte-rendu standardisé de l'examen TDM thoracique** s'appuyant sur une définition consensuelle des anomalies témoignant d'une affection asbestosique bénigne (cf guide spécifique : Beigelman et al. Rev Mal Respir 2007, 24:759-781)
 - **Utilité d'un circuit de relecture (double interprétation du TDM), au moins lors des demandes médico-sociales**

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

SPP-A/APEXS - Données médico-sociales

Mise à jour 2010 des données de déclaration et de reconnaissance en maladie professionnelle (MP) après dépistage TDM de maladies pulmonaires bénignes

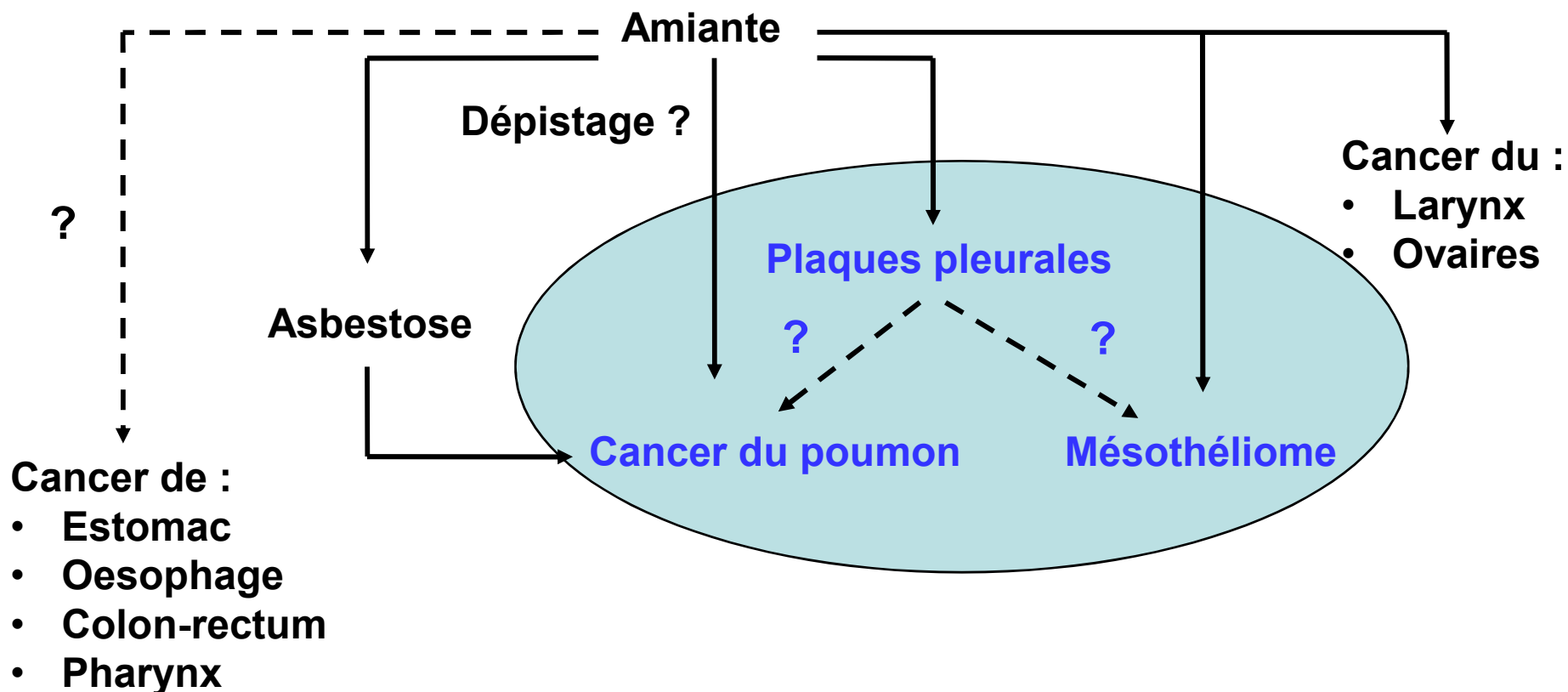
Suivi des déclarations et des reconnaissances en MP (tableaux 30A et 30B) de 5444 sujets avec TDM, à partir des données du compte-rendu du radiologue.

	Syndrome interstitiel sans anomalies pleurales	Syndrome interstitiel avec anomalies pleurales	Plaques pleurales sans syndrome interstitiel	Epaississement de la plèvre viscérale sans syndrome interstitiel, ni plaque	Autres anomalies pleurales non spécifiques sans syndrome interstitiel	Autres anomalies (nodules isolés, emphysème dilatation des bronches...)	Normal	Total	% MP reconnues / total sujets avec TDM
n	159	170	704	40	527	1694	2150	5444	
Déclaration en MP en 2006	15 (9,4%)	76 (44,7%)	298 (42,3%)	8 (20%)	122 (23%)	80 (5%)	73 (3%)	672 (12,3%)	
Reconnaissance en MP en 2006	7	60	209	2	94	46	47	465	8,5%
Reconnaissance en MP en 2010	27	101	449	7	176	86	91	937	17,2%

1. Il existe des discordances entre le diagnostic du radiologue initial et la pathologie indemnisée
2. 17,2% de cas avec MP reconnues fin 2010
3. La déclaration / reconnaissance est parfois « tardive » : 472 MP supplémentaires en 2010 (dont 321 étaient non déclarées en 2006)

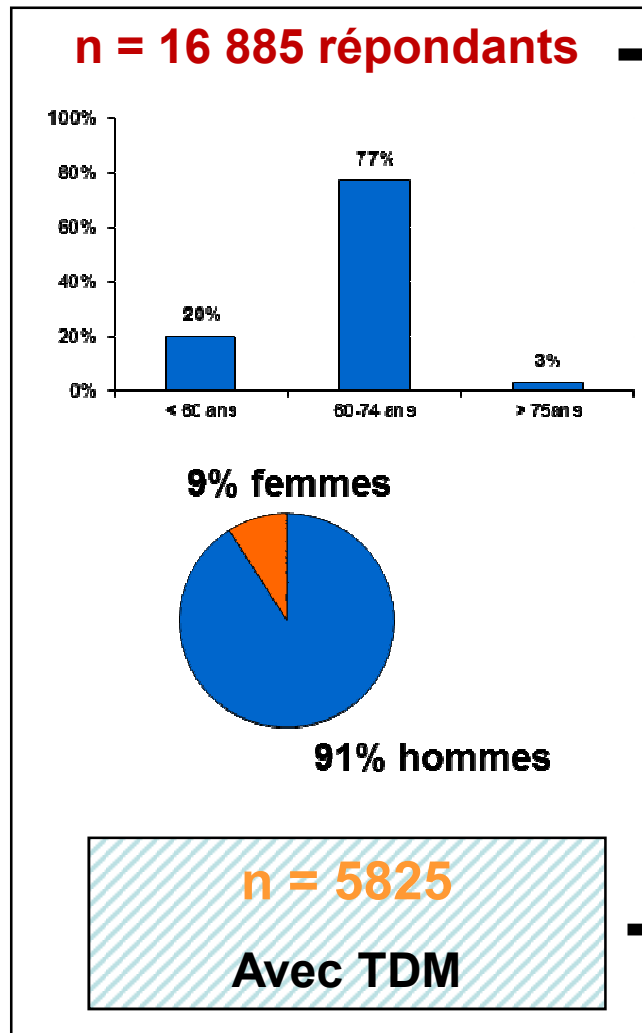
Amiante et maladies liées à l'amiante

Connaissances et ... questions sans réponse



- Lien entre plaques pleurales et risque de cancer respiratoire ?
- Lien entre amiante et cancers digestifs?

ARDCO 2 et 3 (2010-2015)



Population ARDCO

Sous groupe ARDCO-NUT

Population APEXS

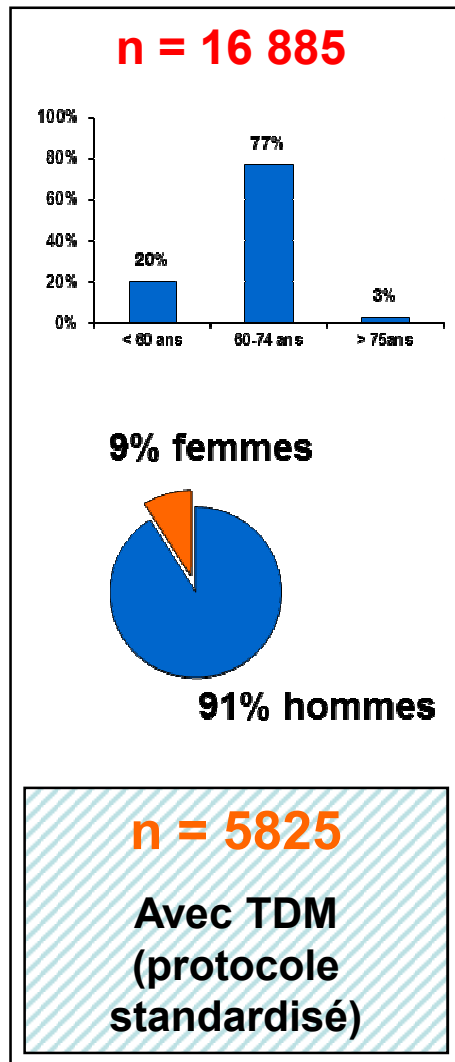
Une étude de suivi de ces populations a été décidée suite à la Commission d'Audition (HAS) de janvier 2010 sur « le suivi post-professionnel après exposition à l'amiante »

2002

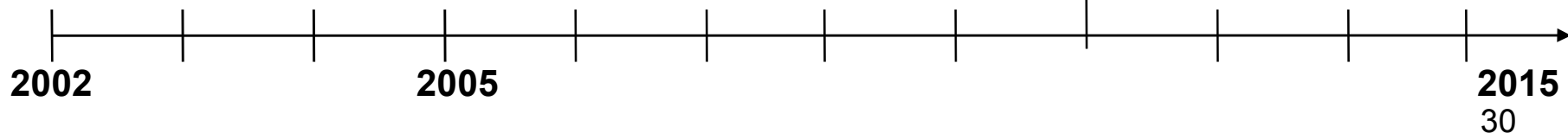
2005

2015

ARDCO 2 et 3 (2010-2015)



- **Suivi (toutes populations)**
- **Etude d'incidence** (ALD/MP, registre des cancers, données 2005 – 2011 pour cancers respiratoires)
- **Etude de mortalité** : (identification des causes de décès (dernières données disponibles : 31 décembre 2010).
- **Nouvelle campagne d'examen TDM thoracique** auprès des sujets avec TDM initial (population "APEXS")
- Etude du **retentissement psychologique** lié au dépistage (questionnaires PCQ, HAD, SF 36, entretiens semi dirigés)
- Analyse des **co-expositions** amiante-laines minérales
- **Analyse statistique**
- Analyse de survie par modèle de Cox
- Age = variable principale d'intérêt ; IEC à l'amiante, statut tabagique et présence de plaques pleurales = variables indépendantes
- Pour chaque sujet, utilisation de la date de diagnostic de cancer ou la date de la dernière mise à jour
- Calcul des Hazard ratios (HRs) ajustés sur l'IEC, le statut tabagique, la présence de plaques pleurales pour le risque de cancer. Les données sont calculées uniquement pour les hommes
- Facteurs de risque et données alimentaires (médiane) pour cancers digestifs



ARDCO 2- ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

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

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

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

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

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

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

ARDCO 2 – ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

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

Population APEXS (avec TDM)

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

ARDCO 2 – ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

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

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

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

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

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

ARDCO 2 – ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

Caractéristiques des plaques pleurales

Prévalence des plaques pleurales lors des deux campagnes d'examens TDM (SPP-A et ARDCO2). Relecture des experts (n = 2032)

		Plaques pleurales TDM 2 (ARDCO2)		
		Non	Oui	Total
Plaques pleurales TDM1 (SPP-A)	Non	1507	158	1665
	Oui	25	342	367 (18%)
	Total	1532	500 (25%)	2032

**Plaques « incidentes » (entre SPP-A et ARDCO2)
pour 158 sujets (7,8%)**

ARDCO 2- ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

C. Exposition à l'amiante et risque de cancer colorectal

Population ARDCO et ARDCO-NUT Description de la population (hommes)

		Tous participants (n = 14 515)	Population ARDCO-NUT (n = 3579)
Age (en années)	< 60	2825 (19,5%)	766 (21,4%)
	60-74	11 235 (77,4%)	2749 (76,8%)
	≥ 75	455 (3,1%)	64 (1,8%)
	Moyenne ± SD	63,2 ± 5,6	62,7 ± 5,2
Suivi (en années)	médiane [min-max]	10,2 [8,5-11,3]	10,2 [8,6-11,3]
Statut tabagique	Non fumeurs	2960 (20,4%)	906 (25,3%)
	Ex fumeurs	6005 (41,4%)	1978 (55,3%)
	Fumeurs	857 (5,9%)	174 (4,9%)
	Données manquantes	4693 (32,3%)	521 (14,6%)
Cancer du colon		181 (1,2%)	41 (1,1%)
Cancer du rectum		62 (0,4%)	17 (0,5%)

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

C. Exposition à l'amiante et risque de cancer colorectal

Population ARDCO

Risque de cancer colorectal (hommes)*

	Cancer du colon			Cancer du rectum		
	Analyse multivariée**			Analyse multivariée**		
	N	HR [IC 95%]	p-value***	N	HR [IC 95%]	p-value***
IEC / Ln IEC+1	181	1.14 [1.04-1.26]	0.007	62	0,96 [0,82-1,14]	0,662
0-<3	43	1	0,156	20	1	0,274
3-<20	41	1,17 [0,74-1,85]	0,500	19	1,10 [0,56-2,13]	0,772
20-<41	51	1,55 [0,99-2,42]	0,052	8	0,50 [0,21-1,17]	0,109
≥41	46	1,54 [0,97-2,45]	0,067	15	1,00 [0,48-2,08]	0,997
Latence (années)	181	0.98 [0.97-0.99]	<0.0001	62	0,98 [0,97-0,99]	0,030
0-<20	7	1	<0,0001	3	1	0,0006
20-<40	18	4.67 [1.92-11.46]	0.0007	7	4,57 [1,14-18,27]	0,030
40-<60	141	1.02 [0.45-2.31]	0.972	49	1,17 [0,34-4,08]	0,802
≥60	15	0.26 [0.10-0.70]	0.0076	3	0,23 [0,04-1,32]	0,100

* Analyse de survie par modèle de Cox (âge = variable principale), ** Modèle incluant le tabac, l'IEC et la latence séparément, à la fois en tant que variables continues et en tant que variables classées en quartiles ; ***valeur de p pour le test de tendance ; N : nombre de cas de cancer au 30 avril 2014 ; HR : Hazard ratio ; IC : intervalle de confiance ; IEC : Index d'exposition cumulée

ARDCO 2 – ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

C. Exposition à l'amiante et risque de cancer colorectal

Population ARDCO-NUT

Risque de cancer colorectal (hommes)*

	Cancer du colon			Cancer du rectum		
	Analyse multivariée**			Analyse multivariée**		
	N	HR [IC 95%]	p-value	N	HR [IC 95%]	p-value
IEC / Ln IEC+1	41	1.07 [0,87-1.32]	0,522	17	0,90 [0,65-1,24]	0,512
0-<3	11	1	0,912	4	NA	
3-<20	10	0,84 [0,33-2,11]	0,708	8	-	
20-<41	12	1,07 [0,44-2,57]	0,885	2	-	
≥41	8	0,80 [0,30-2,14]	0,662	3	-	
Latence (années)	41	0.98 [0.96-1,00]	0,074		0,99 [0,96-1,03]	0,774
0-<20	1	1	0,004	0	NA	
20-<40	4	11,45 [1.21-108,44]	0.034	1	-	
40-<60	32	2,46 [0.30-20,19]	0.402	12	-	
≥60	4	0.69 [0,07-7,03]	0.753	4	-	

* Analyse de survie par modèle de Cox (âge = variable principale) ; ** Modèle ajusté sur l'IMC, les antécédents familiaux de polypose adénomateuse ou de cancer colorectal, la consommation de viande rouge, d'alcool, l'activité physique et le tabagisme

NA : non applicable

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015) - Résultats

C. Exposition à l'amiante et risque de cancer colorectal

Cancer du colon : Analyse stratifiée sur la latence, incidence, Hommes, analyse de survie par modèle de Cox sur l'âge

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

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

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

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015)

Etude du retentissement psychologique. Méthode (sur l'ensemble des 3 régions)

- **Questionnaires spécifiques proposés à tous les sujets avec un 1^{er} TDM**
 - **PCQ (Psychological Consequences Questionnaire)**
 - **Echelles HAD avec évaluation d'un score d'anxiété et de dépression,**
 - **Echelle de perception du risque amiante et tabac**
- **Questionnaires envoyés en 2011 / 2012**
 - à T0 (avant le 2^{ème} TDM) « ARDCO2-Psy1 »
 - à T1 (6 mois après le 2^{ème} TDM) « ARDCO2-Psy2 »
- **Questionnaire « ARDCO3-Psy3 » envoyé en 2015**
- **Entretiens semi-dirigés (sujets sélectionnés et volontaires)**
Description qualitative des mécanismes en jeu vis à vis du risque amiante

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015)

Etude du retentissement psychologique

Evolution du score d'anxiété et de dépression avant et après le 2^{ème} TDM, selon les informations reçues et l'auto-évaluation de l'exposition à l'amiante

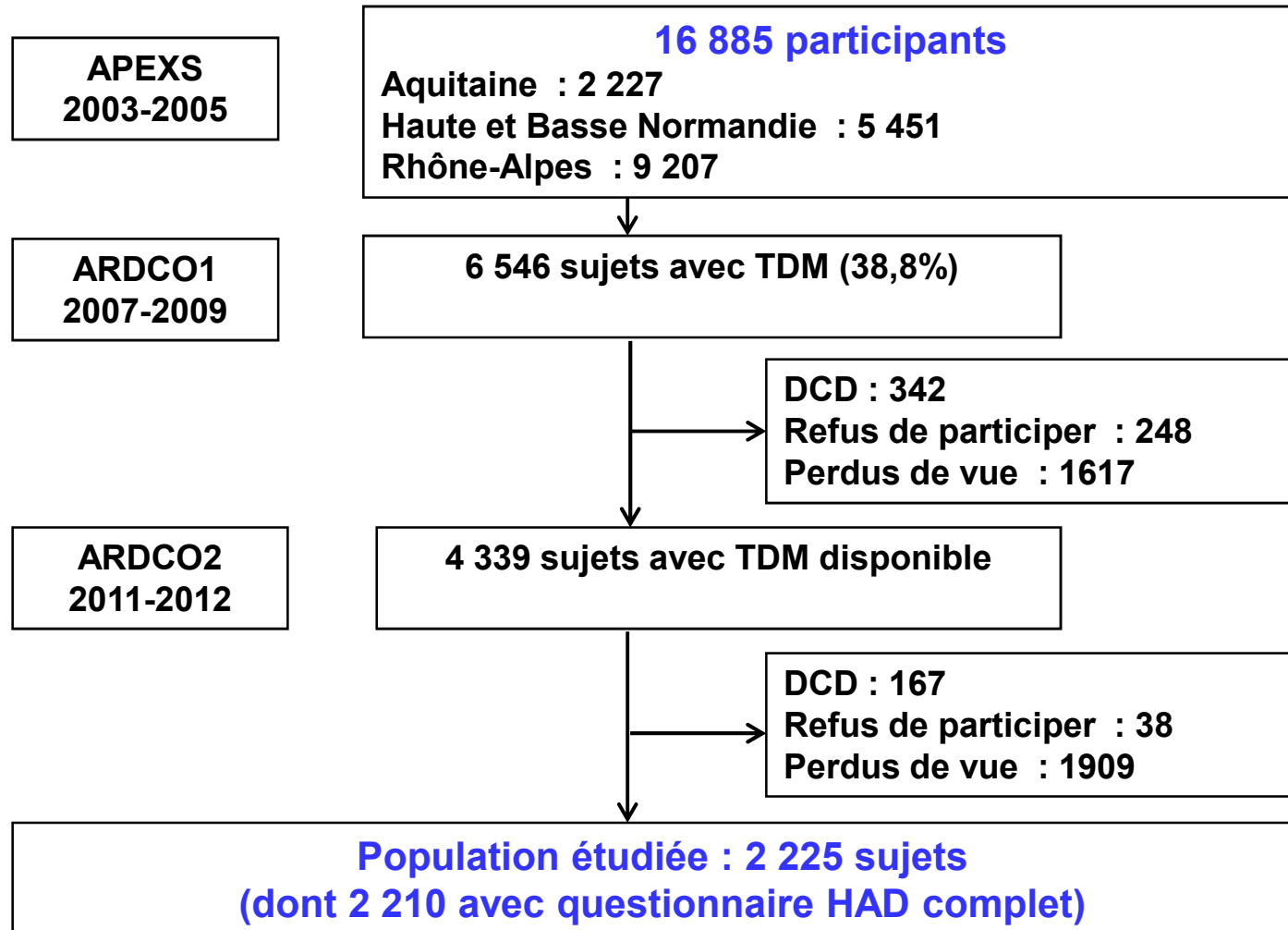
- **ARDCO2-Psy1 / ARDCO2-Psy2** (questionnaires envoyés en 2011-2012)
Entre T0 (avant TDM) et T1 (après TDM)
 - **Diminution du score d'anxiété**
 - Chez les sujets qui ont reçu et lu la notice d'information
 - Après explications satisfaisantes suite au TDM (en particulier lorsque l'examen est normal)
 - **Augmentation du score d'anxiété**
 - Si les explications suite au TDM sont jugées insuffisantes (même si TDM normal)
 - **Augmentation du score de dépression**
 - Si l'auto-évaluation d'une exposition à l'amiante est forte
 - Si les explications suite au TDM sont jugées insuffisantes (en particulier en cas de plaques pleurales)
- **ARDCO3-Psy3** (questionnaire envoyé en 2015)
 - Confirmation de **l'impact majeur de l'auto-évaluation** de l'exposition à l'amiante du sujet sur la qualité de vie
 - Tendance à la **majoration des scores d'anxiété et de dépression** entre les deux périodes d'évaluation (2011 et 2015)

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015)

Etude du retentissement psychologique

Symptômes d'anxiété et de dépression.

Facteurs de risque et auto-perception du risque. Population étudiée



ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015)

Etude du retentissement psychologique

Symptômes d'anxiété et de dépression en fonction de la région, du statut tabagique, de l'auto-évaluation ou de l'évaluation par les experts de l'exposition à l'amiante (n=2225).

	Anxiété		Dépression	
	Score élevé	p	Score élevé	p
Régions				
Aquitaine (n=511)	86 (16,8%)	0,0007	48 (9,39%)	0,04
Normandie (n=762)	181 (23,7%)		83 (10,89%)	
Rhône-Alpes (n=937)	168 (17,9%)		88 (9,39%)	
Statut tabagique				
Non fumeur (n=640)	121 (18,9%)	0,76	62 (9,7%)	0,29
Ex-fumeur (n=1478)	291 (16,7%)		146 (9,9%)	
Fumeurs (n=81)	20 (24,7%)		11 (13,6%)	
Exposition à l'amiante				
Auto-évaluation				
Nulle/faible (n=504)	39 (7,7%)	<0,0001	16 (3,2%)	<0,0001
Moyenne (n=1000)	179 (17,9%)		90 (9,0%)	
Forte (n=526)	179 (34,0%)		92 (17,5%)	
Ne sait pas (n=172)	35 (20,3%)		21 (12,2%)	
Evaluation des experts				
Nulle/faible (n=118)	20 (16,9%)	0,19	11 (9,3%)	0,09
Intermédiaire bas (n=525)	90 (17,1%)		46 (8,8%)	
Intermédiaire haut (n=1036)	201 (19,4%)		98 (9,5%)	
Forte (n=531)	124 (23,3%)		64 (12,1%)	

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015)

Etude du retentissement psychologique

Risque de développer des symptômes d'anxiété ou de dépression, en fonction de l'auto-perception actuelle ou future des maladies liées à l'amiante, de l'exposition à l'amiante et de la perception du risque amiante

	Anxiété		Dépression	
	Modèle 1 ^a OR [IC 95%]	Modèle 2 ^a OR [IC 95%]	Modèle 1 ^a OR [IC 95%]	Modèle 2 ^a OR [IC 95%]
Auto-perception des maladies liées à l'amiante. Pensez-vous que vous souffrez d'une maladie liée à l'amiante				
	Actuellement	Dans le futur	Actuellement	Dans le futur
Possible	1,00	1,00	1,00	1,00
Non	2,15 [1,57-2,94]	0,32 [0,11-0,94]	3,19 [2,01-5,06]	0,37 [0,10-1,61]
Ne sait pas	5,81 [3,77-8,96]	0,75 [0,51-1,08]	10,81 [6,21-18,82]	0,66 [0,40-1,08]
Oui		1,57 [1,13-2,16]		1,68 [1,15-2,46]
Auto-évaluation de l'exposition à l'amiante				
Nulle/faible	1,00	1,00	1,00	1,00
Ne sait pas	1,57 [0,86-2,85]	1,68 [0,93-3,05]	2,32 [1,09-4,90]	2,91 [1,38-6,12]
Moyenne	1,98 [1,30-2,99]	2,16 [1,42-3,28]	1,77 [0,97-3,22]	2,25 [1,24-4,10]
Forte	3,29 [2,08-5,20]	4,16 [2,63-6,60]	2,64 [1,39-5,01]	4,00 [2,12-7,55]

a : modèle de régression logistique ajusté sur l'âge, le sexe, le dernier emploi occupé, le statut tabagique, la région de résidence.

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015)

Etude du retentissement psychologique

	Risque d'anxiété		Risque de dépression	
	Modèle 1 ^a OR [IC 95%]	Modèle 2 ^a OR [IC 95%]	Modèle 1 ^a OR [IC 95%]	Modèle 2 ^a OR [IC 95%]
Perception du risque amiante	Actuellement	Dans le futur	Actuellement	Dans le futur
Le cancer est la maladie liée à l'amiante la plus fréquente				
Faux	1,00	1,00	1,00	- ^b
Ne sait pas	0,96 [0,58-1,58]	0,93 [0,57-1,53]	1,59 [0,81-3,12]	
Vrai	1,09 [0,70-1,71]	1,01 [0,65-1,56]	1,58 [0,86-2,93]	
Tous les sujets exposés à l'amiante vont développer une maladie				
Faux	1,00	1,00	1,00	1,00
Ne sait pas	1,22 [0,86-1,74]	1,44 [1,02-2,03]	1,14 [0,72-1,81]	1,63 [1,21-2,50]
Vrai	2,44 [1,69-3,51]	3,24 [2,28-4,62]	2,01 [1,28-3,16]	3,22 [2,11-4,91]
Il existe des traitements efficaces contre toutes les maladies liées à l'amiante				
Faux	- ^b		1,00	- ^b
Ne sait pas			1,06 [0,74-1,53]	
Vrai			0,79 [0,37-1,68]	
En ce qui concerne le cancer du poumon, être exposé à l'amiante est plus dangereux que de fumer				
Faux	1,00	1,00	- ^b	
Ne sait pas	0,82 [0,55-1,23]	0,82 [0,55-1,22]		
Vrai	1,17 [0,79-1,74]	1,15 [0,78-1,70]		
Pour les sujets exposés à l'amiante, le sevrage tabagique diminue le risque de développer un cancer				
Faux	1,00	1,00	- ^b	
Ne sait pas	0,85 [0,62-1,16]	0,94 [0,69-1,28]		
Vrai	1,27 [0,88-1,82]	1,33 [0,93-1,89]		

a : modèle de régression logistique ajusté sur l'âge, le sexe, le dernier emploi occupé, le statut tabagique, la région de résidence.

b : non inclus dans le modèle final

ARDCO 2 - ARDCO 3 (2010-2015)

Etude du retentissement psychologique

Points clés :

- Peu d'attention a été accordée jusqu'ici aux effets psychologiques de l'exposition à l'amiante chez les sujets exposés.
- L'impact psychologique potentiel de l'exposition professionnelle à l'amiante et ses mécanismes sous-jacents restent controversés.
- Cette étude multicentrique d'observation a montré qu'une proportion considérable de participants exposés professionnellement à l'amiante étaient susceptibles de développer des symptômes anxieux et dépressifs (19,7% et 9,9 %, respectivement). Il a également été montré que les risques de symptômes anxieux et dépressifs ont été significativement associés à l'auto-évaluation de l'intensité de l'exposition à l'amiante, la perception du risque amiante et l'auto-perception des maladies liées à l'amiante.
- Il serait intéressant à l'avenir d'évaluer l'effet des informations fournies aux sujets exposés à l'amiante, sur les maladies liées à l'amiante et leur état de santé. Il serait également intéressant d'utiliser des échelles plus générales de mesure des composantes émotionnelles et sociales afin d'évaluer leur impact global sur la santé et la qualité de vie des sujets exposés à l'amiante.
- Ces résultats doivent être pris en compte dans la prévention de l'anxiété et de la dépression chez les travailleurs exposés à l'amiante .

Les enseignements de SPP-A – ARDCO1-2-3

- Importance d'un examen TDM du thorax avec **relecture par radiologues experts +++**
- Fréquence des plaques pleurales. Incidence : **7,8% de nouveaux cas** entre SPP-A et ARDCO2
- Rôle pronostique des plaques pleurales :
 - ❖ Lien entre **plaques pleurales et incidence du mésothéliome** après ajustement sur le niveau cumulé d'exposition à l'amiante
 - ❖ Lien entre **plaques pleurales et décès par cancer du poumon** après ajustement sur tabac et exposition à l'amiante
- Lien entre exposition à l'amiante et cancer colorectal lorsque **la latence < 40 ans**
- Impact psychologique important
 - ❖ rôle important de **l'auto-évaluation** de l'exposition à l'amiante.
 - ❖ Importance d'une **information adaptée** en amont et en aval de l'examen TDM

ARDCO

Exposition à l'amiante et risque de cancer de l'œsophage

Objectif

Analyse de l'incidence et de la mortalité par cancer de l'œsophage dans une cohorte de travailleurs ayant été exposés à l'amiante

Méthode

Suivi sur 10 ans de 14 515 hommes inclus dans le programme ARDCO entre octobre 2003 et décembre 2005.

- Expertise de l'exposition à l'amiante → Index d'exposition cumulé à l'amiante (IEC)
- Analyse par modèle de Cox (âge comme variable d'intérêt) ajusté sur le tabagisme, le délai depuis la première exposition et sur l'IEC à l'amiante

ARDCO

Exposition à l'amiante et risque de cancer de l'œsophage

Résultats

Incidence du cancer de l'œsophage et exposition à l'amiante (n = 14 415)

	Hazard Risk [IC 95%]			
	HR brut	P value	HR ajusté ^b	P value
Ln (IEC ^a) +1	1,13 [0,92-1,38]	0,251	1,26 [1,00-1,58]	0,05

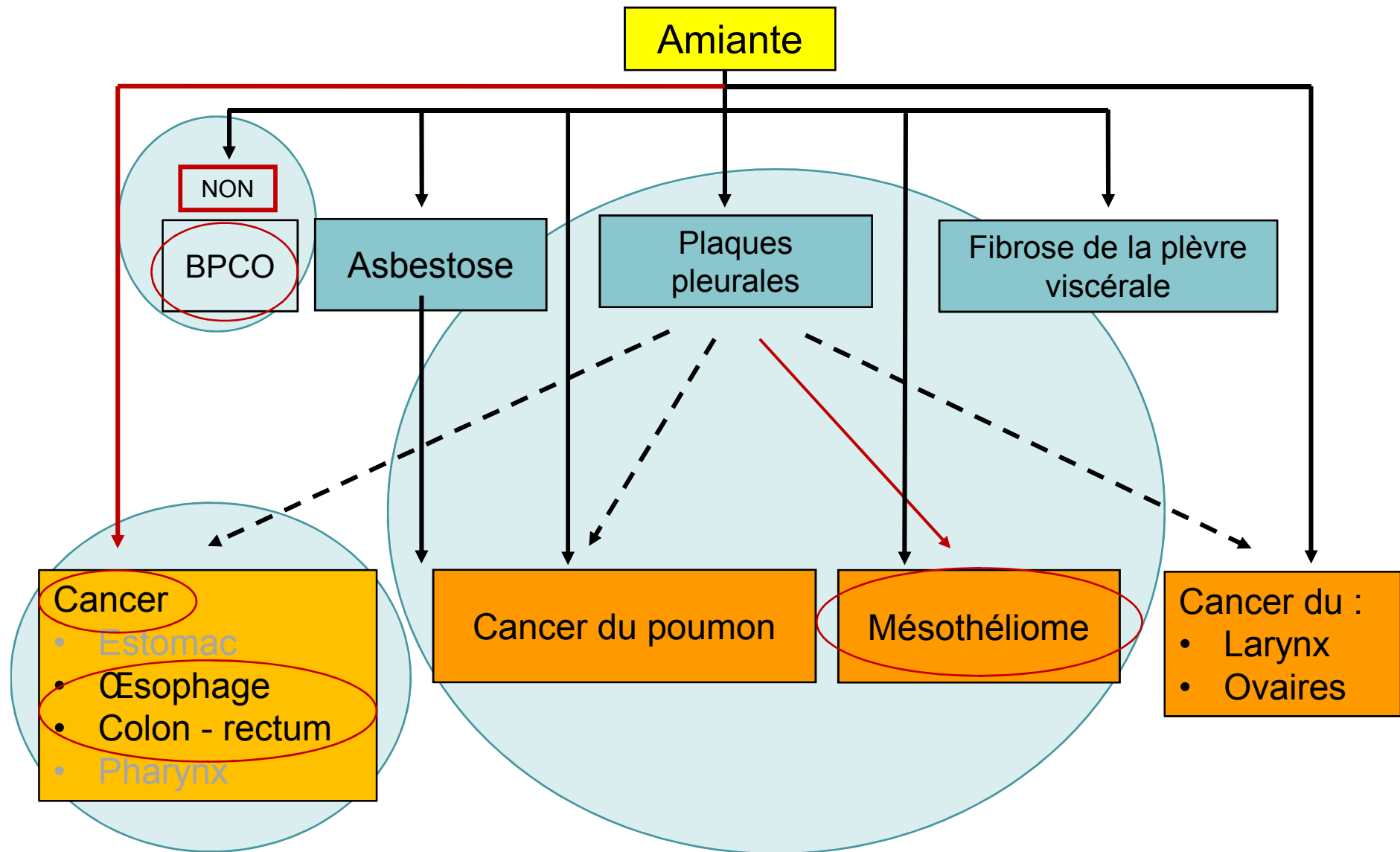
Mortalité par cancer de l'œsophage et exposition à l'amiante (n = 13 055)

	Hazard Risk [IC 95%]			
	HR brut	P value	HR ajusté ^b	P value
Ln (IEC ^a) +1	1,28 [1,04-1,57]	0,017	1,40 [1,12-1,75]	0,003

^a : IEC : Index d'exposition cumulé à l'amiante (en f/ml x années)

^b : HR ajusté sur le tabac, l'IEC à l'amiante et le délai depuis la 1^{ère} exposition à l'amiante

Lien entre exposition à l'amiante et cancer de l'œsophage



Discussion

Aspects méthodologiques

- **Points forts**

- Effectifs élevés de la cohorte (incidence)
- Bonne évaluation des anomalies pleurales dans cette étude avec TDM
- Évaluation de l'exposition à l'amiante par des hygiénistes industriels sur l'historique professionnel complet

- **Faiblesses**

- Biais de sélection à l'entrée dans la cohorte, avec effet travailleur sain (arguments: très peu de sujets atteints d'asbestose, mortalité moindre que prévue par rapport à la population nationale ou régionale au cours des premières années de suivi)
- Données manquantes sur le tabagisme dans une fraction importante de la cohorte
 - Problème surtout pour le cancer bronchique. Mais pas pour le sous-groupe dont le TDM est disponible
- Effectif faible pour certaines analyses de mortalité

Conclusion

- Programme de surveillance post-professionnelle après exposition à l'amiante mis en place par les Pouvoirs Publics en 2001 (SPP-A puis ARDCO)
 - **Nombreux enseignements pour la définition des modalités de surveillance post-exposition ou post-professionnelle** après exposition à l'amiante, et les facteurs de risque de survenue de différents cancers (mésothéliome, CBP).
- **Rôle-clé de l'examen TDM thoracique +++** avec respect des conditions techniques spécifiques + modalités d'interprétation (Cf guide HAS 2011) pour la mise en évidence des affections thoraciques bénignes (plaques pleurales +++). Campagne TDM ARDCO4 en cours en 2018.
- **Dépistage du CBP ?** Nécessité d'une expérimentation initiale sur un nombre limité de départements, sur des populations à très haut risque de CBP. **Pas de dépistage préconisé en dehors de l'expérimentation en 2018**

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

Remerciements

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

**Ce travail a été soutenu par le Ministère du travail (DGT),
la Caisse Nationale d'Assurance Maladie (CNAMTS-CRAMIF),
l'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation de l'Environnement et du Travail 53
(ANSES APR EST 2006-1-43, CRD 2007-51, APR EST 2009-1-68)**