DOCUMENTS

Le mésothéliome en Europe

Jean BIGNON*

Bien que les tumeurs malignes primitives de la plèvre aient été identifiées dans les années 1890 [1], c'est seulement en 1960 que Wagner et coll. [2] ont publié une série de 33 cas de mésothéliome en Afrique du Sud, attribués à l'exposition à la crocidolite, chez les ouvriers de la mine et chez leur contacts familiaux. Cette publication survenait cinq années après la démonstration par Richard Doll en Grande-Bretagne des relations épidémiologiques entre cancer du poumon et exposition professionnelle aux poussières d'amiante [3].

Ultérieurement, on s'est attaché à démontrer le rôle du type de fibres d'amiante à l'origine du mésothéliome [4]. La puissance du chrysotile à induire cette tumeur chez les humains a fait l'objet de nombreuses controverses [5]. Néanmoins, il est actuellement clair que l'exposition à trois variétés d'amiante amphibole (crocidolite, trémolite et anthophyllite) est responsable de la plus forte incidence de ce cancer, parfois même après des expositions à de faibles concentrations [6].

Incidence du mésothéliome en Europe

Historiquement, c'est à partir de l'enregistrement national des cas de mésothéliomes pleural et péritonéal qu'il a été possible de suivre l'évolution de ce cancer dans les pays industrialisés d'Europe, mais avec une différence entre les pays de l'Europe du Nord et ceux plus au sud.

Dans les années 1950 à 1970, on considérait que l'incidence du mésothéliome dans l'ensemble de la population des pays européens industrialisés était faible, de l'ordre de 1 à 2 cas par million d'habitants [5]. Mais à partir des années 70, l'incidence de ce cancer a augmenté, surtout chez les hommes, dans toutes les nations industrialisées, et particulièrement aux États-Unis [6], en Australie (pays producteur de crocidolite) et en Europe [7,8]. Ceci est le témoin de la période de latence (entre le début de l'exposition aux poussières d'amiante et la découverte d'un cancer respiratoire) particulièrement longue pour le mésothéliome (médiane entre 30 et 40 ans) [1].

* *Professeur émérite de Pneumologie-Environnement, Université Paris XII.*

Tendance générale en Europe. Dans les pays d'Europe du Nord (mis à part en Finlande) qui ont procédé assez tôt à un enregistrement relativement précis de tous les cas de mésothéliome, après les années 50 et jusqu'à maintenant, on a observé une progression linéaire, d'environ 5 à 10 % par an de l'incidence de ce cancer. Cette augmentation était parallèle à la progression des importations d'amiante, mais avec un décalage de 3 à 4 décennies par rapport au début des expositions. Schématiquement, après les années 50, dans les nations européennes où l'enregistrement des cas était correct, on pouvait observer chez les hommes une progression linéaire de l'incidence du mésothéliome, cette prédominance s'expliquant par les importantes expositions à l'amiante des métiers masculins [5].

Europe du Nord (Grande-Bretagne, Pays-Bas et pays scandinaves).

Plusieurs nations avaient très tôt initié la constitution de registres des mésothéliomes, ne retenant que les cas confirmés par une commission d'experts anatomopathologistes. Ceci doit nous conduire à distinguer la signification de l'incidence suivant qu'il s'agissait de registres spécifiques ou de registres de tous types de cancers, ou même seulement de l'interprétation des certificats de décès, sans vérification anatomopathologique du diagnostic. À partir de 1968, selon la Classification Internationale des Maladies (International Classification of Diseases, ICD), les cas de décès par mésothéliome étaient mentionnés sur le certificat de décès : soit mésothéliome pleural : (163, ICD8), soit mésothéliome péritonéal (158, ICD9).

• *Grande-Bretagne.* En 1965, Newhouse et Thomson [9] publiaient les premiers cas de mésothéliomes pleuraux et péritonéaux après exposition à l'amiante dans la région de Londres. En 1967, un registre des mésothéliomes a été initié par Greenberg et coll. [10], les cas étant identifiés à partir des certificats de décès portant la mention « mésothéliome pleural ou péritonéal ». Le diagnostic était confirmé par un groupe d'experts pathologistes, le « Pneumoconiosis Panel ». À titre d'exemple, sur les 412 cas notifiés au Registre national pour l'année 1967-68, 245 cas seulement ont été confirmés « mésothéliome » par le groupe des experts pathologistes. Au Royaume-Uni, l'incidence du mésothéliome était estimée à 2,29 cas/million/année pour l'Angleterre, le Pays de Galles et l'Écosse. Dans les

années 80, Gardner et coll. [11,12] ont publié la mortalité par mésothéliome pleural et péritonéal dans deux régions du Royaume-Uni : Angleterre et Pays de Galles. En 1982, l'incidence des décès par cancer pleural était faible, de l'ordre de 5 cas par million chez l'homme et de 2 cas par million chez la femme. Dans une publication ultérieure en 1988, Jones et coll. [13] ont montré chez l'homme une augmentation de l'incidence d'environ 10 % pour la période 1968-1983. En 1983, la mortalité par mésothéliome était estimée à 17,5 par million chez l'homme et à 3,2 par million chez la femme.

En 1982, l'épidémiologiste britannique, Julian Peto, avait utilisé le « modèle mésothéliome » pour montrer la spécificité de ce cancer par rapport à l'amiante [14]. Ultérieurement, en 1995 [15], en analysant les données du registre établi à partir des certificats de décès, il a pu démontrer qu'il existait une augmentation croissante des mésothéliomes en Grande-Bretagne, d'une part chez les travailleurs des chantiers navals et des usines d'amiante (fibrociment), d'autre part et surtout dans les professions du bâtiment. Ceci concernait non seulement les projecteurs d'amiante qui ont été massivement exposés, mais également, de façon plus insidieuse, les intervenants dans les bâtiments (plombiers, électriciens, menuisiers, ou autres professions assurant la maintenance).

• *Aux Pays Bas*, en 1990, Meijers et coll. [16] ont montré, à partir du codage des causes de décès par le Bureau central des statistiques, que la mortalité par cancer pleural chez les hommes était passée de 10,7/million pour la période 1970-1978 à 20,9/million pour la période 1979-1987. En revanche, chez les femmes, l'incidence du mésothéliome était respectivement de 2,5/million pour la période 1970-1978 et de 3,6/million pour la période 1979-1987.

• *Dans les pays scandinaves* (Finlande, Suède, Danemark, Norvège). L'existence de Registres nationaux du cancer a facilité la connaissance de l'évolution de l'incidence du mésothéliome.

– *La Finlande* est un pays qui a produit et utilisé des fibres d'anthophyllite de 1918 à 1975. En 1997, à partir du Registre national des cancers, Karjalainen et coll. [17] ont évalué la tendance de l'incidence du mésothéliome entre 1960 et 1995. Alors que dans les années 60, l'incidence du mésothéliome était inférieure à 1/million dans les deux sexes, ultérieurement, entre 1975 et 1990, cette incidence a augmenté rapidement. Pour la période 1990-1994, l'incidence du mésothéliome en Finlande était de 10 cas par million chez les hommes et de 2,9 cas par million chez les femmes. À noter que la crocidolite avait été également utilisée à partir de 1960. Mais récemment, cette incidence élevée a diminué, parallèlement à la moindre utilisation de l'amiante dans ce pays [18,19].

– *En Suède*, Järvholm et coll. ont publié en 1998 [20] les données d'incidence du mésothéliome pleural et péritonéal entre 1958 et 1995. En 1958, les auteurs notaient 10 cas de mésothéliome pleural chez les hommes et aucun cas chez la femme. En revanche, en 1999 [21], ils notaient l'enregistrement de 92 cas de mésothéliome chez l'homme et 15 cas chez la femme. Les auteurs concluaient en indiquant qu'en Suède l'incidence annuelle du mésothéliome pleural attribuable à l'amiante était aujourd'hui plus importante que tous les accidents professionnels fatals.

– *Au Danemark*, à partir des données du Registre national du cancer, Anderson et Olsen [22] ont publié en 1985 le suivi de l'incidence du mésothéliome dans leur pays depuis 1942. Pendant cette longue période, ils ont observé une augmentation régulière de l'incidence de ce cancer dans les deux sexes. Pour la période 1978-1980, l'incidence était de 14,7/million chez les hommes et de 7/million chez les femmes.

– *En Norvège*, à partir des données du Registre national du cancer, Mowé et coll. [23, 24] ont analysé l'évolution de l'incidence du mésothéliome entre 1960 et 1988. Chez l'homme, l'incidence de 4/million pour la période 1960-1969 passait à 13/million pour la période 1980-1987. En revanche, chez la femme, l'incidence de 1 cas/million était restée identique pendant cette même période.

Ainsi, pour les quatre pays industrialisés d'Europe du Nord ayant un registre des cancers, en se référant aux deux expertises collectives actuellement publiées [4, 6], on peut résumer l'évolution de l'incidence des mésothéliomes chez l'homme de la façon suivante :

• *Au Royaume-Uni*. Pour la période 1968-71 : 4,9/million. Pour la période 1980-83 : 15,3/million [13].

• *Au Danemark*. Pour la période 1943-47 : 1,5/million. Pour la période 1978-80 : 14,7/million [22].

• *En Norvège*. Pour la période 1970-74 : 10,8/million. Pour la période 1975-79 : 7,4/million [23, 24].

• *Aux Pays Bas*. Pour la période 1970-78 : 10,8/million et pour la période 1979-87 : 20,8/million [16].

Nations du centre et du sud de l'Union européenne

• *En France*, c'est seulement en 1975 que nous avons réuni dans le contexte d'une incitation des Communautés européennes [25] un groupe de travail de pathologistes nationaux experts dans l'approche diagnostique du mésothéliome. La révision périodique de prélèvements pleuraux ou péritonéaux nous a permis de nous familiariser avec l'approche diagnostique des différentes formes histopathologiques du mésothéliome [26]. À cette époque en France, le rôle des pathologistes se limitait à confirmer ou infirmer le diagnostic figurant sur les certificats de décès, l'anonymat de ceux-ci interdisant toute évaluation du nombre exact de mésothéliomes pour l'ensemble du pays. Néanmoins, de 1968 à 1992, la mortalité avec mention « tumeur maligne de la plèvre » a augmenté de 8,2/million à 22,5/million chez les hommes et de 4,7/million à 9,2/million chez les femmes. Ainsi, pendant cette période, l'INSERM

a observé une augmentation moyenne de 4,3 % chez les hommes et de 2,8 % chez les femmes [4]. À ces cas de mésothéliomes pleuraux, il faut ajouter environ 150 cas de cancers du péritoine.

Malgré nos avertissements, notamment sous forme d'une lettre adressée le 5 avril 1977 au Premier ministre, la prise de conscience du Risque Amiante était pratiquement nulle en France. À cette époque et pendant des années, il ne fut pas possible d'avoir accès à des données statistiquement valables concernant l'incidence « vraie » du mésothéliome. Les seules données valables ont pu être obtenues à partir d'un registre des cancers limité à sept départements, représentant environ 9,5 % de la population française (Réseau FRANCIM) [27]. Ainsi, pour la période 1979-1993, ce réseau a pu estimer l'augmentation de l'incidence du mésothéliome à 25 % tous les trois ans. Chez les hommes, l'incidence allait de 7/million/année pour la période 1979-81 à 16/million/année pour la période 1991-93. L'Expertise Collective INSERM [4] a estimé la progression du mésothéliome en France à environ 7 à 8 % par an et le nombre total de mésothéliomes environ trois fois moindre qu'en Grande-Bretagne [14,15] ou aux Pays Bas [16].

À partir de 1987, P. Brochard et coll. préoccupés par les aspects épidémiologiques du mésothéliome, notamment en milieu du travail, ont orienté le « registre » français des mésothéliomes vers une « étude cas-témoin » [28] avec pour objectifs : 1) l'estimation de l'incidence de cette tumeur dans les deux sexes ; 2) l'établissement d'une relation dose-réponse pour les différents niveaux d'exposition à l'amiante, en distinguant, quand cela était possible, les différents types d'amiante ; 3) la signification des cas de mésothéliome sans exposition à l'amiante (environ 20 à 30 %). La finalisation de cette étude cas-témoins [29] a nettement montré que le mésothéliome pleural pouvait survenir pratiquement sans seuil, un excès de cas étant détectable à partir d'une dose cumulée d'exposition de moins de 5 fibres/ml/année, avec bien entendu le rôle majeur des amphiboles, l'impact du chrysotile étant toujours en discussion [5].

• *Pour les autres pays d'Europe* (Allemagne, Belgique, Espagne, Irlande, Italie, Portugal, Suisse), on manque de données précises facilement accessibles. À notre connaissance, aucune donnée d'enregistrement des cas de mésothéliome n'a été publiée [8].

En Grèce, malgré l'existence d'un site environnemental de pollution par la trémolite responsable d'un excès de mésothéliomes parmi les habitants d'un village de la province du Metsovo [30], l'utilisation commerciale de l'amiante ne semble pas avoir fait l'objet d'un contrôle sanitaire très soutenu [8].

Nature des expositions à l'amiante

Bien que de rares auteurs aient avancé qu'il existait des mésothéliomes sans exposition à l'amiante clairement identifiée [31,32], il est actuellement admis qu'environ 80 % de tous les mésothéliomes survenus dans les pays industrialisés sont dus à une exposition à l'amiante, dans la grande majorité des cas d'origine professionnelle [4,6]. Cette inhalation de fibres d'amiante peut survenir dans de nombreuses circonstances, récemment évaluées rétrospectivement en France par la matrice emploi-exposition [33].

Les expositions professionnelles ont de multiples facettes.

• Les travailleurs de l'amiante sont les sujets qui ont été les plus exposés, qu'il s'agisse des personnels ayant contribué à :

– l'extraction minière (rare en Europe) ou à la transformation en amiante-ciment et autres produits manufacturés à partir de l'amiante brut, souvent en vrac ;

– l'isolation, notamment par projection d'amiante brut, chrysotile et crocidolite (flocage), dans les chantiers navals ou à l'intérieur des bâtiments.

• Récemment, plusieurs études [15,33,34] ont clairement montré que de nombreux métiers du bâtiment et des travaux publics (environ 45 %) ont été et sont encore responsables de fortes expositions à l'amiante dans des opérations de maintenance des bâtiments ou d'enlèvement de l'amiante en place. Par ailleurs, certains secteurs de la production industrielle, en premier lieu la métallurgie et le secteur des machines et engins, ont été et sont encore particulièrement concernés [4,6,8,15,33,34].

Les expositions à l'amiante non professionnelles, environnementales et de voisinage. En Europe, des cas de mésothéliome ont été rapportés, suggérant une exposition domestique ou environnementale. Pour certains, ces observations pourraient représenter 20 à 30 % du total de ce cancer [4]. Ceci concerne particulièrement les membres de la famille de travailleurs de l'amiante, mais aussi la population générale exposée à inhaler des fibres sous le vent au voisinage d'usines d'amiante. Une telle situation a été particulièrement étudiée en Angleterre [35] et surtout en Italie [36]. Une situation identique avait déjà été observée en Finlande en 1974, dans le voisinage d'une mine d'anthophyllite [18].

Par ailleurs, il existe en Europe quelques sites géologiques responsables d'une endémie de mésothéliomes, surtout pleuraux, plus rarement péritonéaux, en relation avec une contamination environnementale. C'est le cas de certaines régions où le sol est riche en trémolite : en Grèce, à Metsovo [30] et en France, en Corse [37]. La Nouvelle-Calédonie, bien que géographiquement très éloignée de l'Europe, est un autre exemple de ce type de contamination [38,39]. Dans de telles situations, il s'agit surtout d'expositions à l'intérieur des habitations où sont utilisés comme enduits des matériaux à base de roches amiantifères, notamment la trémolite fibreuse.

Dans le contexte de ces situations géologiques particulières, il faut mentionner ici la découverte récente en Suède d'une forte incidence de mésothé-

liomes chez des immigrants en provenance de Turquie, et notamment du village de Karein. Dans cette région du centre de la Turquie, il existe une exposition environnementale endémique à des fibres d'érionite, zéolite fibreuse d'origine volcanique à haut potentiel cancérogène [40,41]. Métintas et coll. [42] ont récemment étudié en Suède une cohorte de 162 immigrants en provenance de Karein, au sein de laquelle 14 décès (soit 78 % de 18 décès) étaient dus à un mésothéliome, essentiellement pleural, mis à part un cas péritonéal. À ces observations, il faut ajouter 5 patients de même origine, en cours de traitement pour mésothéliome. Ainsi, le risque de mésothéliome dans cette population d'immigrants était chez les hommes 135 fois, et chez les femmes 1 336 fois plus grand que dans des groupes témoins de sujets suédois d'âge et de sexe identiques. Par ailleurs, le risque de mésothéliome augmentait avec la durée du séjour antérieur en Turquie.

Impact cellulaire des fibres d'amiante

La présence de fibres d'amiante in situ dans les tissus de la plèvre pariétale où débute en général la transformation maligne des cellules mésothéliales est actuellement démontrée [43]. Cette constatation confirme l'impact direct de l'amiante sur les cellules mésothéliales à l'origine de ce cancer, démontré par les études in vitro sur cellules mésothéliales en culture [44,45].

Parmi les fibres d'amiante, ce sont les amphiboles (crocidolite, amosite, anthophyllite), fibres très biopersitantes au contact des cellules mésothéliales pleurales, qui sont responsables de la majeure partie de la cancérogenèse mésothéliale. Ceci concerne aussi bien les expositions environnementales (Grèce, Corse, Nouvelle-Calédonie) que professionnelles [4].

Bien que la majorité des études considère que le mésothéliome est en général plus souvent en relation avec une exposition aux fibres d'amphiboles qu'au chrysotile, il faut mentionner quelques exceptions ou contestations : 1) en 1991, Woitowitz et Rôdelsperger [46] prétendaient avoir observé une augmentation d'incidence du mésothéliome chez des mécaniciens automobiles, en principe exposés uniquement à de faibles doses de chrysotile (moins de 1 fibre/ml × années) ; 2) Smith et Wright [47] ont publié un article peu convaincant cherchant à démontrer que l'inhalation de fibres de chrysotile était la principale cause du mésothéliome pleural ; 3) enfin, le subtil modèle mathématique récemment utilisé par Nicholson et Raffn [48] démontrerait que le risque de mésothéliome est surtout dû au chrysotile !

En revanche, l'étude que nous avons réalisée en France [49], comparant en microscopie électronique à transmission le contenu et le type de fibres d'amiante en rétention dans des prélèvements de tissu pulmonaire, a clairement montré que les fibres de crocidolite étaient trouvées à plus fortes concentrations que le chrysotile dans les cas de mésothéliome, comparés à des cancers du poumon et à des contrôles (chirurgie cardiaque). Edward et coll. ont fait les mêmes constatations [35].

Ainsi, schématiquement, la cancérogenèse pleurale peut être considérée comme un processus multi-étapes : 1) pénétration de fibres longues, persistantes, dans des cellules mésothéliales, notamment à la faveur de contacts directs et prolongés au niveau des pores lymphatiques de la plèvre pariétale [4] ; 2) impaction avec les chromosomes, notamment au cours de la mitose, entraînant une aneuploïdie et des mutations géniques [44,45] ; 3) libération de radicaux oxydants en relation avec la réaction inflammatoire et la présence de fer dans les fibres amphiboles [50].

Rôle hypothétique de cofacteurs

Depuis la publication de Julian Peto [14], il est acquis que, contrairement au cancer du poumon, il n'existerait pour le mésothéliome aucun cofacteur connu. Pour Julian Peto, l'amiante devrait se comporter comme un cancérogène complet au niveau du mésothélium pleural ou péritonéal.

Mis à part les quelques rares observations de mésothéliomes induits par les radiations ionisantes, les cas où on ne retrouve pas d'exposition à l'amiante ne représentent en fait que 20 à 30 % des mésothéliomes confirmés par les anatomopathologistes, avec une faible charge pulmonaire en fibres d'amiante. Ainsi, existe-t-il indiscutablement des cas de mésothéliomes confirmés, pour lesquels on ne retrouve aucun facteur étiologique connu [32].

Une prédisposition génétique étant éliminée dans la majorité de ces cas, des questions se posent quand il s'agit de mésothéliomes non professionnels. De tels cas sont assez rares (environ 5 à 10 % de l'ensemble des mésothéliomes) et soulèvent deux ordres d'interrogation : 1) existe-t-il une contamination non identifiée, soit domestique par un membre de la famille exposé à l'amiante à son travail, soit environnemental au voisinage d'une usine d'amiante [36] ? 2) quel est le rôle éventuel d'autres facteurs ou cofacteurs étiologiques ? Ceci conduit à s'interroger sur la possibilité d'autres causes, telle une prédisposition génétique ou une contamination par des virus oncogènes. Parmi ceux-ci, le SV-40 est particulièrement d'actualité.

Rôle d'une contamination virale

La découverte par le groupe de Carbone aux États-Unis de la production de mésothéliomes chez 100 % des hamsters après inoculation intrapleurale du virus SV-40 a conduit cette équipe à soupçonner que ce virus oncogène aurait pu jouer un rôle dans la production de mésothéliomes chez l'homme [51]. Ce virus, inoculé à l'homme dans les années 50 par le vaccin contre la polyomyélite préparé sur rein de singe, aurait pu éventuellement intervenir comme

cofacteur amplificateur de la cancérogenèse par l'amiante. Pour ce groupe US [52,53], la cancérogenèse ne se limiterait pas au mésothélium. En effet, aux États-Unis, parmi les sujets de la cohorte exposée au vaccin antipolyomyélite, comparés aux sujets témoins de même année de naissance, mais non vaccinés, l'administration du vaccin contaminé par SV-40 serait associée à 90 % de mésothéliomes, 37 % d'épendymomes, 26 % de sarcomes ostéogéniques, et 34 % d'autres tumeurs osseuses. Pour le moment, on comprend mal le ciblage préférentiel de certains tissus : mésothélium, mais également épendyme, plexus choroïdes, tissu osseux.

Bien qu'il s'agisse là de recherches virologiques fondamentales très importantes, actuellement en France, il semble difficile d'impliquer le SV-40 dans la genèse de la plupart des cas de mésothéliome, qui apparaissent très liés à l'exposition aux fibres minérales. Néanmoins, une contamination virale pourrait avoir un rôle de cofacteur. Quoi qu'il en soit, récemment en France, F. Galateau-Salle et coll. [54] ont montré que les séquences de l'antigène T du SV-40 étaient présentes dans 28,6 % des cancers broncho-pulmonaires, 47,6 % des mésothéliomes, et dans 16 % des cas sans tumeur pleurale ou maladie pulmonaire. Ainsi, ces données françaises démontrent que la présence d'un « SV-40-like DNA » n'est pas unique au mésothéliome, ni même au cancer, ce qui souligne la nécessité de recherches supplémentaires avant d'impliquer définitivement une étiologie virale à certains mésothéliomes chez l'homme, du moins comme facteur causal exclusif.

Quel sera le futur ?

Il faut prendre conscience que l'interdiction de l'amiante en France ne résoudra pas immédiatement tous les problèmes de santé, particulièrement en raison de certaines spécificités liées à ce polluant, c'est-à-dire **l'apparition différée des cancers respiratoires de l'amiante.**

Bien que plusieurs nations européennes aient pris assez tôt des mesures pour réduire les expositions à l'amiante ou même aient interdit complètement son utilisation, la longue période de latence pour l'expression clinique du mésothéliome (en moyenne 40 ans) par rapport au début de l'exposition à l'amiante fait que l'augmentation de la mortalité par ce type de cancer va se poursuivre pendant les deux à trois décennies à venir [15]. De ce fait, la prédiction de la mortalité par mésothéliome pour les années à venir, même après un bannissement complet de l'amiante, est actuellement une préoccupation majeure en santé publique : l'incidence du mésothéliome diminuera-t-elle rapidement ou restera-t-elle stable pendant encore de nombreuses années de notre millénaire ?

Trois publications récentes ont essayé de répondre à cette question, en prédisant ce qui devrait arriver dans les 20 prochaines années.

En Europe, deux laboratoires d'épidémiologie, celui de Julian Peto à Londres [15] et l'Unité INSERM 263 dirigée par Jacques Valleron à Paris [55], ont récemment publié une projection du nombre de cas de mésothéliome pour les décennies à venir.

• *Pour la Grande-Bretagne*, après analyse des données du Registre des mésothéliomes, Peto et coll. [15] ont prédit pour leur pays un pic de mortalité par mésothéliome en 2020, totalisant 62 000 cas pour la période 1996-2020 (soit 166 hommes par million d'habitants).

• *Pour la France*, en revanche, les calculs effectués par le laboratoire de J. Valleron ont montré que la dimension totale de l'épidémie de mésothéliomes devrait concerner 20 000 personnes pour la période 1998-2000. Chez les hommes nés avant 1953, elle durera jusqu'en 2020-2040 et au-delà. Pour ceux nés après 1953, elle entraînera 1 660 décès annuels. Ainsi, peut-on prédire un pic de ce cancer entre 2020 et 2060, correspondant à 3 300 décès annuels [55]. La mortalité annuelle par mésothéliome chez les hommes serait moins élevée en France qu'en Grande-Bretagne et surviendrait plus tôt, entre 1996 et 2020, avec un pic en 2020-2060.

Ainsi, ces études montrent que l'incidence du mésothéliome serait plus importante et plus soutenue dans le temps en Grande-Bretagne qu'en France, ceci pouvant s'expliquer par une utilisation plus soutenue d'amphiboles (crocidolite et amosite) en Grande-Bretagne, comparée à l'utilisation en France.

Récemment, Peto et coll. [56] ont publié, à partir de données provenant de **sept pays d'Europe** (Grande-Bretagne, France, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Suisse, Hongrie), une étude des effets « âge/cohortes de naissance » de 1970-74 à 1985-89 pour calculer la projection des décès par mésothéliome en Europe de l'Ouest. Malgré la grande hétérogénéité des données, les auteurs concluaient que les décès par mésothéliome devraient doubler pendant les 20 prochaines années, allant de 5 000 en 1998 à environ 9 000 autour de 2018 ; ensuite on devrait assister à un déclin. Pour Peto, ceci devrait représenter environ un quart de million de décès pour les 35 prochaines années.

Aux États-Unis, en 1997, Price [57], analysant les données d'incidence du mésothéliome disponibles dans son pays, concluait que le pic de mésothéliome chez les hommes était apparu en 1997. Pour la période 1996-2000, le nombre total de décès par mésothéliome serait, chez les hommes, de 2 300. Passé l'année 2000, pendant 50 à 60 ans, le nombre de cas masculins chutera pour atteindre 500 en 2050. Pour l'auteur, cette prédiction est le miroir de l'évolution temporelle de la consommation d'amiante brut aux États-Unis et du contrôle des niveaux de pollution par l'amiante sur les lieux de travail.

Évolution de la réglementation « amiante » en Europe

Les pays producteurs et grands utilisateurs de l'amiante (Canada, Australie, Afrique du Sud, États-Unis), conscients des dangers de l'amiante pour la santé des travailleurs, ont décidé, au début des années 80, de promulguer des contrôles sévères. Pendant ce temps, à Bruxelles, la Commission des Communautés Européennes (CEE) adoptait la décision politique d'un « usage contrôlé de l'amiante ». Ultérieurement, la Commission de la Communauté Européenne a publié trois directives successives réglementant l'utilisation de l'amiante (83/478, 85/610 et 91/659), avec pour objectif de protéger les travailleurs et la population générale contre le risque de maladies de l'amiante, particulièrement les cancers. Ainsi, seule l'utilisation du chrysotile était autorisée (excepté pour 14 catégories de produits), avec la réserve de l'étiquetage approprié.

Le comportement vis-à-vis de cette réglementation a été différent suivant les pays membres de l'Union européenne, avec un contraste marqué entre pays du Nord et pays du Sud, probablement pour des raisons économiques (*voir* Tableau).

Ce sont *les pays scandinaves* qui ont été les premiers à contrôler l'usage de l'amiante, imposant une réglementation plus sévère que celle recommandée par la CEE, avec seulement un nombre limité de dérogations et avec l'intention d'aboutir rapidement au complet bannissement de l'amiante. Les étapes successives ont varié suivant les différents pays scandinaves : *Suède* et *Norvège* ont interdit très tôt crocidolite et amosite avec un contrôle sévère, puis ont interdit l'utilisation de l'amiante chrysotile. *Au Danemark*, la production, l'importation et l'utilisation de l'amiante à l'état brut ont été interdites en 1989, avec un délai jusqu'au 31 décembre de la même année. *En Finlande*, l'interdiction de l'importation d'amiante brut et de tout type de produit contenant de l'amiante a été décidée à partir du 1er janvier 1993, avec seulement quelques exonérations.

Les Pays-Bas et *l'Italie* ont été les premiers États membres à décider une interdiction de l'utilisation industrielle de l'amiante.

En Allemagne de l'Ouest, en 1979, les autorités ont accepté un compromis avec les industries concernées, comme étape vers un bannissement total de l'amiante dans les 10 années à venir. En 1990, tous les types d'amiante ont été classés dans le groupe des substances cancérogènes. Il s'ensuivit une interdiction de la production et de l'utilisation des produits commerciaux contenant de l'amiante, avec quelque dérogations à court terme pour quelques produits industriels, tels que les canalisations et panneaux en amiante-ciment.

En Grande-Bretagne, la première réglementation de l'utilisation de l'amiante sur les lieux de travail date de 1969, imposant pour la crocidolite une valeur

Comportement général des États membres de la Communauté européenne vis-à-vis des réglementations sur l'amiante. Valeur limite d'exposition (VLE) pour le chrysotile (8 heures de travail) et pour la crocidolite (4 heures ou 1 heure de travail) [à partir du rapport de Ledeaut JY et Revol H (1997) et du document AFNOR (1998)].

Pays européens	Comportement vis-à-vis des réglementations en Europe	VLE(f/ml) chrysotile	VLE(f/ml) crocidolite
Autriche	Interdiction totale (31-12-90)	0,15	0,15
Danemark	Interdiction totale (depuis 1980)	0,30	0,30
Finlande	Interdiction totale (1-1-1994)	0,30	0,30
France	Interdiction totale (24-12-1996)	0,10	0,10
Allemagne	Interdiction totale (31-12-1994)	0.15	0,15
Italie	Interdiction totale (13-4-1993)	0,60	0,20
Luxembourg	Pas d'interdiction, réglementation	0,60	0,30
Pays-Bas	Interdiction totale (7-1993) (crocidolite interdite en 1978)	0,30	0,10
Portugal	Pas d'interdiction totale	0,60	0,30
Espagne	Pas d'interdiction totale (chrysotile autorisé)	0,60	0,25
Suède	Interdiction totale (1-7-92)	0,20	pas de VLE
Royaume-Uni	Pas d'interdiction totale (8-12-92)	0,50 pendant 4 h	0,20 pendant 4 h

Absence de données pour la Belgique, la Grèce et l'Irlande.

limite d'exposition (VLE) inférieure à 0,2 f/ml, et une VLE de 2 f/ml pour le chrysotile et l'amosite.

En octobre 1979, l'Advisory Committee on Asbestos a promulgué de nouvelles recommandations :

- bannissement de la crocidolite, avec une nouvelle VLE : 0,2 f/ml sur 4 heures ;
- chrysotile et amosite : VLE réduites à 1 f/ml pour le chrysotile et 0,5 f/ml pour l'amosite (prélèvements sur 4 heures).

En 1988, le HSE a publié un guide pour l'utilisation de l'amiante, en recommandant de réduire au minimum l'exposition. En mars 1988, étaient publiées de nouvelles réglementations du contrôle des poussières sur les lieux de travail : pour des périodes de 10 minutes : amosite et crocidolite : 0,6 f/ml ; autres types d'amiante : 1,5 f/ml.

En Autriche, les premières réglementations datent de 1988 interdisant l'amiante (à part quelques dérogations telles que l'amiante dans les freins). En juin 1990, interdiction de tous les produits industriels contenant des amphiboles. En janvier 1994, interdiction de tous les produits d'amiante-ciment.

En Suisse, l'utilisation de l'amiante est interdite depuis le 1er septembre 1986, mais avec de nombreuses exonérations jusqu'en 1995.

La France a adopté ses premières réglementations concernant l'utilisation de l'amiante en milieu professionnel après notre intervention auprès des pouvoirs publics [58]. Le décret n° 77-949 du 17 août 1977 a fixé la première VLE réglementaire dans les usines et, la même année, a interdit les flocages contenant de l'amiante à l'intérieur des bâtiments. Au cours des années, le décret de 1977 a été remplacé en 1983, 1986 et 1987 par des réglementations plus sévères, réduisant la VLE à 1 f/ml pour tous types de fibres, mais avec des différences suivant le type d'amiante : 0,5 f/ml pour la crocidolite et 0,8 f/ml pour les mélanges d'amiante contenant de la crocidolite. Par la suite, en 1992, obéissant à la directive européenne du 25/6/1991, la VLE était réduite à 0,6 f/ml pour le chrysotile et 0,3 f/ml pour toutes les autres variétés d'amiante. Rétrospectivement, il semble qu'en France, la politique de prévention des pouvoirs publics n'ait pas été suffisamment avant-gardiste, se limitant à suivre les réglementations européennes successives. Ainsi, a-t-il fallu attendre l'Expertise Collective INSERM pour enfin assister à l'interdiction de tout type d'amiante (décret n° 96-1133 du 24 décembre 1996). L'ensemble des réglementations successives a récemment fait l'objet d'une publication par l'AFNOR [59].

Pour terminer cet inventaire, rappelons que certains pays membres de l'Union européenne (Grande-Bretagne, Belgique, Espagne, Portugal, Grèce) poursuivaient encore récemment une utilisation contrôlée de l'amiante chrysotile, en conformité avec les directives européennes. Mais la situation a récemment changé, la **Communauté européenne** venant de publier une interdiction complète de l'amiante chrysotile, adoptée le 26 juillet 1999 par la présente directive rédigée en ces termes [60] :

Article 1er

L'annexe I de la directive 76/769/CE est adaptée au progrès technique comme indiqué à l'annexe de la présente directive.

Article 2

1. Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive, au plus tard le 1er janvier 2005 ; ils en informent immédiatement la Commission.

Lorsque les États membres adoptent ces dispositions, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une référence lors de la publication officielle. Les États membres arrêtent les modalités de cette référence.

2. Les États membres communiquent à la Commission le texte des principales dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

3. À partir de l'entrée en vigueur de la présente directive et jusqu'au 1er janvier 2005, les **États membres ne peuvent plus autoriser l'introduction de nouvelles applications de l'amiante chrysotile sur leur territoire.**

Article 3

La présente directive entre en vigueur le 20e jour suivant celui de sa publication au Journal officiel des Communautés européennes.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 26 juillet 1999.

Références

1. McDonald JC, McDonald AD. The epidemiology of mesothelioma in historical context. Eur Respir J 1996 ; 9 : 1932-42.
2. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural malignant mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. Br J Ind Med 1960 ; 17 : 260-71.
3. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. Br J Industr Med 1955 ; 12 : 81-6.
4. INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Expertise Collective 1997 (1 volume). Les Éditions INSERM. Paris.
5. McDonald JC, McDonald AD. Epidemiology of mesothelioma from estimated incidence. Prev Med 1977 ; 6 : 426-46.
6. HEI-AR. Asbestos in Public and Commercial Buildings : A literature review and synthesis of current knowledge. Health Effects Institute-Asbestos Research, Cambridge, MA 1991 ; 317 p.
7. Iwatsubo Y, Pairon JC, Archambault de Beaune C, Chamming's S, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma : a descriptive analysis based on a case-control study and mortality data in Ile-de-France, 1987-1990. Am J Ind Med 1994 ; 26 : 77-88.
8. Le Déaut, Revol H. L'amiante dans l'environnement de l'homme : ses conséquences et son avenir. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. Assemblée nationale 16 octobre 1997.
9. Newhouse ML, Thomson H. Mesothelioma of pleura and peritoneum following exposure to asbestos in the London area. Br J Ind Med 1965 ; 22 : 261-9.
10. Greenberg M, Llyod-Davies TA. Mesothelioma register 1967-68. Br J Ind Med 1974 ; 31 : 91-104.
11. Gardner MJ, Acheson ED, Winter PD. Mortality from mesothelioma of the pleura during 1968-78 in England and Wales. Br J Cancer 1982 ; 46 : 81-8.
12. Gardner MJ, Jones R, Pippard E, Saito N. Mesothelioma of the peritoneum during 1968-78. Mesothelioma of the peritoneum during 1968-78 in England and Wales. Br J Cancer 1985 ; 51 : 121-6.
13. Jones RD, Smith DB, Thomas PG. Mesothelioma in Great Britain in 1968-1983. Scand J Work Environ Health 1988 ; 14 : 145-52.
14. Peto J, Seidman H, Selikoff IJ. Mesothelioma mortality in asbestos workers : implications for models of carcinogenesis and risk assessment. Br J Cancer 1982 ; 45 : 124-35.
15. Peto J, Hodgson Jt, Matthews Fe, Jones Jr. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. Lancet 1995 ; 345 (i) : 535-9.
16. Meijers JMM, Planteyd HT, Slangen JJM, Swaen GMH, Vilet CV, Sturmans F. Trends and geographical patterns of pleural mesothelioma in Netherlands 1970-1987. Brit J Industr Med 1990 ; 47 : 775-81.
17. Karjalainen A, Pukkala E, Mattson K, Tammilehto L, Vainio H. Trends in mesothelioma incidence and occupational mesotheliomas in Finland in 1960-1995. Scand J Work Environ Health 1997 ; 23 : 266-70.
18. Meurman LO, Kiviluoto R, Hakama M. Mortality and morbidity among the working population of anthophyllite asbestos miners in Finland. Br J Indust Med 1974 ; 31 : 105.
19. Meurman LO, Kiviluoto R, Hakama M. Incidence of cancer among anthophyllite asbestos miners in Finland. Occup Environ Med 1994 ; 51 : 421-5.
20. Järvholm B, Sandén A. Lung cancer and mesothelioma in the pleura and peritoneum among swedish insulation workers. Occup Environ Med 1998 ; 55 : 766-70.
21. Järvholm B, Englund A, Albin M. Pleural mesothelioma in Sweden : an analysis of the incidence according to the use of asbestos Occup Environ Med 1999 ; 56 : 110-3.
22. Anderson M, Olsen J. Trend and distribution of mesothelioma in Denmark. Br J Cancer 1985 ; 51 : 699-705.
23. Mowé G. Time trend in the incidence of malignant mesothelioma in Norway : 1970-1979. In : Prevention of Occupational Cancer. International Symposium on Occupational Safety and Health. Geneva, Switzerland : International Labour Office 1982 : 213-9.
24. Mowé G, Andersen A, Osvoll P. Trends in mesothelioma incidence in Norway. Toxicology Industrial Health 1991 ; 7 : 47-52.
25. Bignon J. Mésothéliomes malins. Recommandations de la Commission des Communautés Européennes et constitution d'un Registre national. Rev Franc Mal Respir 1976 ; 4 : 467-72.
26. Bignon J, Sebastien P, Di Menza L, Nebut M, Payan H. Registre français des mésothéliomes 1965-1978. Rev Franc Mal Respir 1979 ; 7 : 223-42.
27. Menegoz F, Grosclaude P, Arveux P, Henry-Amar M, Schaffer P, Raverdy N, Daures JP. Incidence du mésothéliome dans les registres des cancers français : estimations France entière. BEH 1996 : 12.
28. Iwatsubo Y, Pairon JC, Archambault de Beaune C, Chamming's S, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma : a descriptive analysis based on a case-control study and mortality data in the Ile-de-France, 1987-1990. Am J Ind Med 1994 ; 26 : 77-88.
29. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Ménard O, Massin N, Caillaud D, Orlowski E, Galateau-Salle F, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma : dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. Am J Epidemiol 1998 ; 148 : 133-42.
30. Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, Langer AM, Selikoff IJ, Montsopoulos SH. Metsovo lung : pleural calcification and restrictive lung function in North-Western Greece. Environmental exposure to mineral fiber as etiology. Env Res 1985 ; 38 : 319-31.

31. Pelnar PV. Further evidence of non-asbestos mesothelioma. Scand J Work Environ and Health 1988 ; 14 (3) : 141-4.
32. Hirsch A, Brochard P, De Cremoux H, Erkan L, Sebastien P, Di Menza L, Bignon J. Features of asbestos-exposed and unexposed mesothelioma. Am J Ind Med 1982 ; 3 : 413-22.
33. Orlowski E, Pohlabeln H, Berrino F Ahrens W, Bolm-Audorff U, Grossgarten K, Iwatsubo Y, Jöckel K, Brochard P. Retrospective assessment of asbestos exposure-II. At the job level : complementary of job-specific questionnaire and job-exposure matrices. Int J Epidemiol 1993 ; 22 : S96-S105.
34. Goldberg S, Banaei A, Goldberg M. L'évolution de l'exposition professionnelle à l'amiante chez les hommes en France. BEH, 1999 ; 45 : 189-90.
35. Edward, AT, Whitaker, Browne K, Pooley FD, Gibbs AR. Mesothelioma in a community in the North of England. Occup Environ Med 1996 ; 53 : 547-52.
36. Magnani, Terracini B, Ivaldi C, Botta M, Mancini A, Andrion A. Pleural malignant mesothelioma and non occupational exposure to asbestos in Casale Monferrato, Italy. Occup Environ Med 1995 ; 52 : 362-7.
37. Rey F, Viallat JR, Boutin C et coll. Les mésothéliomes environnementaux en Corse du Nord-Est. Rev Mal Resp 1993 ; 10 ; 339-45.
38. Goldberg P, Goldberg M, Marne MJ, et al. Incidence of pleural mesothelioma in New Caledonia. A ten year survey (1978-1987). Ann Environ Health 1991 ; 26 : 306-9.
39. Goldberg P, Luce D, Billon-Galland, MA, Salomon-Nekiriai C, Nicolau J, Brochard P, Goldberg M. Rôle potentiel de l'exposition environnementale et domestique à la trémolite dans le cancer de la plèvre en Nouvelle-Calédonie. Rev Epidemiol Santé Publique 1995 ; 43 : 444-50.
40. Baris YI, Saracci R, Simonato L, Skidmore JW, Artvingli M. Malignant mesothelioma and radiological chest abnormalities in two villages in central Turkey. Lancet 1981 ; ii : 984-7.
41. Sebastien P, Gaudichet A, Bignon J, Baris YI. Zeolite bodies in human lungs from Turkey. Lab Invest 1981 ; 44 : 420-5.
42. Metintas M, Hillerdal G, Metintas S. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite : follow-up of a Turkish emigrant cohort. Eur Respir J 1999 ; 13 : 523-6.
43. Boutin C, Dumortier P, Rey F, Viallat JR, De Vuyst P. Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogical study. Am J Respir Crit Care Med 1996 ; 153 : 444-9.
44. Wang NS, Jaurand MC, Magne L, Kheuang L, Pinchon MC, Bignon J. The interactions between asbestos fibers and metaphase chromosomes of rat pleural mesothelial cells in culture. Am J Pathol 1987 ; 126 : 343-9.
45. Jaurand MC, Kheung L, Magne L, Bignon J. Chromosomal changes induced by chrysotile fibres or benzo(3-4) pyrène in rat pleural mesothelial cells. Mutat Res 1986 ; 169 : 141-8.
46. Woitowitz HJ, Rôdelsperger K. Chrysotile asbestos and mesothelioma. Am J Indust Med 1991 ; 19 : 551-3.
47. Smith AH, Wright CC. Chrysotile asbestos is the main cause of pleural mesothélioma. Am J Indust Med 1996 ; 30 : 252-66.
48. Nicholson WJ, Raffn E. Recent data on cancer due to asbestos in the USA and Denmark. Med Lav 1995 ; 86 ; 5 : 393-410.
49. Gaudichet A, Janson X, Monchaux G, Dufour G, Sebastien P, De Lajartre AY, Bignon J. Assessment by analytical microscopy of the total lung fibre burden in mesothelioma patients matched with four other pathological series. Ann Occup Hyg 1988 ; 32 [Suppl 1] : 213-23.
50. Kane AB. Mechanisms of mineral fibre carcinogenesis. pp 11-34. In : Mechanisms of fibre carcinogenesis. Kane AB, Bofetta P, Saracci R, Wilbourn JD (eds). IARC Scientific Publications n° 140. IARC, Lyon 1996.
51. Cicala C, Pompetti F, Carbone M. SV-40 induces mesotheliomas in hamsters. Am J Pathol 1993 ; 142 : 1524-33.
52. Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti MR, Di Muzio M, Mews JY Daphn, Levine AS, Procopio A. Simian virus 40-like sequences in human pleural mesothelioma. Oncogene 1994 ; 9 : 1781-90.
53. Fisher SG, Weber L, Carbone M. Cancer risk associated with simian virus 40 contaminated polio vaccine. Anticancer Research 1999 ; 19 : 2173-80.
54. Galateau-Salle F, Bidet PH, Iwatsubo Y, Gennetay E, Renier A, Letourneux M, Pairon JC, Moritz S, Brochard P, Jaurand MC, Freymuth F. SV-40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary carcinoma, and non-malignant pulmonary diseases. J Pathol 1998 ; 184 : 252-7.
55. Gilg Soit Ilg A, Bignon J, Valleron A.J. Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France. Occup Environ Med 1998 ; 55 : 760-5.
56. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The european mesothelioma epidemic. Brit J Cancer 1999 ; 79 : 666-72.
57. Price B. Analyses of current trends in United States mesothelioma incidence. Am J Epidemiol 1997 ; 145 : 211-8.
58. Bignon J. Introduction. Pollution Atmosphérique. Avril-Juin 1996. 7-11.
59. AFNOR Amiante. Recueil Normes et Réglementation 1998 : 563 p.
60. Directive 1999/77/CE de la Commission du 26 juillet 1999. Journal officiel des Communautés européennes, 6 août 1999 : 207-18, 19.