

Santé travail

Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France

Projections à l'horizon 2050

Stephen Goldberg, Grégoire Rey

Sommaire

Abréviations	2
1. Introduction	3
2. Le mésothéliome pleural et l'exposition à l'amiante	4
3. Travaux antérieurs	4
4. Faits nouveaux	5
5. Les données disponibles	5
5.1 Mortalité	5
5.2 Démographie	7
5.3 Exposition	7
6. Description des données de mortalité	7
7. Construction d'indicateurs d'exposition à l'amiante	10
7.1 Modélisation de l'exposition professionnelle	11
7.2 Modélisation de l'exposition environnementale	14
8. Modèle statistique	15
8.1 Critères de choix des paramètres du modèle	15
8.2 Paramètres retenus pour le modèle	16
8.3 Exposition	7
9. Projections	18
10. Discussion	21
10.1 Limites liées aux données de mortalité disponibles	22
10.2 Limites liées aux données d'exposition à l'amiante	23
10.3 Conclusions	23
Références bibliographiques	25

Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France

Projections à l'horizon 2050

Ont participé à ce rapport : Stephen Goldberg¹ et Grégoire Rey²

¹ Département santé travail (DST), Institut de veille sanitaire (InVS)

² Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) – Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

Remerciements à Anabelle Gilg-soit-Ilg et Stéphane Ducamp pour les informations issues du PNSM, ainsi qu'à Ellen Imbernon et Marcel Goldberg pour leur expertise et leur relecture attentive et à Annie Rudnichi. Remerciements à l'INCa pour la mise à disposition de Stephen Goldberg à l'InVS.

Abréviations

BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
CIM	Classification internationale des maladies
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
FCATAA	Fonds de cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante
Fiva	Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante
Francim	France-cancer-incidence et mortalité
Ined	Institut national des études démographiques
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
PNSM	Programme national de surveillance du mésothéliome

1. Introduction

L'augmentation en France, tout au long de la seconde moitié du XX^e siècle, de l'incidence du mésothéliome pleural, cancer présentant une très forte létalité, est un sujet de forte préoccupation médicale et sociale. Aujourd'hui, le nombre de décès consécutifs à un mésothéliome est de l'ordre d'un millier de cas par an.

Le mésothéliome a la particularité d'être un marqueur spécifique de l'exposition passée à l'amiante. Or cette exposition provoque également d'autres affections malignes, notamment le cancer broncho-pulmonaire, à forte létalité, dont on estime le nombre provoqué par l'amiante nettement plus important que le nombre de mésothéliomes [1]. En additionnant la part attribuable à l'exposition à l'amiante des décès par cancer broncho-pulmonaire aux décès par mésothéliome, on observe aujourd'hui autour de trois milliers de décès par an consécutifs à l'exposition à l'amiante.

Outre le drame humain, la question de la reconnaissance et la réparation des affections provoquées par l'exposition à l'amiante se pose aussi en termes financiers pour la Sécurité sociale, le Fond d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva) et le Fond de cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante (FCATAA). C'est pourquoi les pouvoirs publics ont besoin des prévisions les plus fiables possibles quant à l'évolution de l'incidence du mésothéliome sur de longues périodes.

Des réglementations se sont succédé depuis le milieu des années 1970 pour limiter l'exposition à l'amiante en milieu de travail. Finalement l'utilisation de l'amiante a été interdite au 1^{er} janvier 1997. Toutefois il a été difficile jusqu'à présent d'évaluer l'effet de ces réglementations, car il existe un temps de latence important - autour de 30 années, voire plus [2-4] - entre l'exposition à l'amiante et la survenue du mésothéliome.

Il est donc nécessaire, à côté des approches épidémiologiques classiques comme le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) coordonné par l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui permet d'estimer chaque année l'incidence nationale du mésothéliome pleural, de développer une approche de modélisation afin d'obtenir des projections permettant d'anticiper l'évolution de l'incidence du mésothéliome, et donc indirectement des autres cancers induits par l'amiante, pour les prochaines décennies.

De tels travaux de modélisation concernant la France avaient été effectués il y a une douzaine d'années par trois équipes avec des méthodes différentes, mais avec des résultats comparables [5-7]. Ces travaux avaient prédit une montée ininterrompue de la mortalité par mésothéliome jusqu'en 2020-2030, où le nombre annuel de décès masculins par mésothéliome se situerait dans une fourchette entre 1 000 et 1 500. Selon les hypothèses retenues, cette période était un pic suivi soit d'un reflux, soit d'un plateau.

Toutefois, les données actuelles de mortalité et d'incidence produites par le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès (CépiDc) de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) et le PNSM, semblent montrer que la situation a peut-être évolué plus favorablement que les travaux réalisés à la fin des années 1990 ne le laissaient penser.

Du fait des temps de latence entre l'exposition et la survenue du mésothéliome, cette apparente stabilisation pourrait refléter les premiers effets des réglementations visant l'amiante, mises en œuvre à partir du milieu des années 1970, qui auraient permis de réduire les niveaux d'exposition des travailleurs à l'amiante. Cette hypothèse est d'autant plus vraisemblable qu'on observe depuis quelques années un phénomène comparable de ralentissement de l'augmentation, voire une diminution de l'incidence du mésothéliome dans plusieurs pays qui ont mis en œuvre plus tôt que la France des politiques de prévention efficaces [8-14].

Il est donc important de vérifier l'existence d'une véritable stabilisation des taux de mortalité par mésothéliome. La mortalité évolue de façon similaire à l'incidence dans le cas de cette pathologie presque toujours létale à court terme. Or les données d'incidence de haute qualité du PNSM sont trop récentes (une douzaine d'années au mieux) pour permettre une modélisation, alors que l'on dispose de données de mortalité sur une période bien plus longue.

Ce travail est donc une réactualisation des travaux de modélisation réalisés à la fin des années 1990, qui reposaient sur l'évolution de la mortalité consécutive aux périodes d'exposition maximum à l'amiante (1950-1975), compte tenu du temps de latence. Il se base sur la période plus récente, postérieure à l'application des premières mesures réglementaires de limitation de l'exposition.

2. Le mésothéliome pleural et l'exposition à l'amiante

Classée substance cancérigène chez l'homme par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) [15], l'amiante est le seul facteur de risque avéré pour le mésothéliome. Cette particularité mono-factorielle du mésothéliome, ce qui n'est pas le cas de la plupart des autres pathologies cancéreuses, constitue un aspect important dont il faut tenir compte dans la modélisation.

Dans ce travail nous n'avons pris en compte que le mésothéliome pleural. Outre le fait qu'il s'agit de la localisation de loin la plus fréquente, on ne dispose en effet que de très peu de données fiables d'incidence et de mortalité pour les autres localisations (péritoine, péricarde, tunique vaginale).

Le temps de latence entre l'exposition à l'amiante et la survenue du mésothéliome pleural se situe autour de 30 ans [2,3], et jusqu'à 45 ans [4]. Il faut toutefois noter qu'en général cette exposition n'est pas un événement ponctuel, mais qu'elle dure pendant des années. Les données du PNSM, grâce aux enquêtes très complètes effectuées auprès des malades ou de leurs proches, permettent d'évaluer le temps de latence écoulé depuis la première exposition détectée ainsi que depuis la dernière. Chez les hommes, le PNSM estime qu'il s'est écoulé en moyenne 50,13 années (avec écart-type de 11,55 ans) entre la première exposition à l'amiante et la survenue du mésothéliome, et qu'il s'est écoulé en moyenne 20,44 années (avec écart-type de 13,15 ans) depuis la dernière exposition connue (communication personnelle). Cet écart d'une trentaine d'années est cohérent avec la prédominance de l'exposition professionnelle chez les hommes.

Le taux de survie relative à 5 ans des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997 était de 7 % [16]. Ce qui implique que les taux d'incidence et de mortalité sont du même ordre de grandeur et évoluent de façon similaire avec un faible décalage dans le temps.

On distingue deux circonstances principales d'exposition de la population à l'amiante, professionnelle et extraprofessionnelle. C'est chez les hommes que l'on trouve la plus grande proportion d'exposés professionnellement à l'amiante, en France, comme dans les autres pays industrialisés. La fraction des mésothéliomes pleuraux attribuables à l'exposition professionnelle à l'amiante est évaluée à environ 80 % chez les hommes et 40 % chez les femmes [17]. C'est ce qui explique le nombre plus grand de cas chez les hommes (autour de 70 % du total) que chez les femmes en France.

Les autres cas de mésothéliomes sont liés aux expositions extra-professionnelles (ou environnementales au sens large) ; un certain nombre surviennent sans exposition à l'amiante identifiée, bien qu'ils soient vraisemblablement imputables à une exposition environnementale méconnue [18,19].

3. Travaux antérieurs

Il y a une douzaine d'années, deux équipes de l'Inserm et une équipe britannique avaient mené des études dont le but était de réaliser des projections de mortalité à partir des données françaises. Gilg *et al.* [6] avaient utilisé un modèle de Poisson âge-cohorte, sur des données des deux sexes, pour produire des projections jusqu'en 2050. Peto *et al.* [7], avaient mis en œuvre un modèle similaire uniquement chez les hommes pour 6 pays européens, dont la France, et avaient projeté leurs modèles jusqu'en 2030. Quant à Banaei *et al.*[5], leur approche était plus originale puisque c'était la fonction de risque qui était modélisée chez l'homme en utilisant les volumes d'importation d'amiante, débouchant sur des projections de mortalité jusqu'en 2050.

De plus, des travaux à l'objectif similaire ont été réalisés dans d'autres pays avec des projections soit de mortalité - aux Pays-Bas [20], en Grande-Bretagne [21,22] et au Japon [23,24] ; soit d'incidence - au Danemark [25], en Australie [26,27] et en Grande-Bretagne [28].

Concernant les données françaises, les projections ont été basées sur des hypothèses quant à l'exposition future à l'amiante - ce qui, compte tenu du temps de latence et de la période de recueil des données, signifiait à l'époque faire des hypothèses pour les cohortes d'hommes nés à partir de 1950. Tout en examinant aussi le pire des scénarii où le risque ne diminuait pas avec le temps, les plus plausibles des hypothèses envisageaient une diminution du risque de moitié, voire de 90 %, ce qui était une façon d'anticiper l'effet des mesures de limitation de l'exposition à l'amiante prises en France à partir du milieu des années 1970, jusqu'à l'interdiction de l'amiante en 1997.

Sous ces hypothèses de diminution du risque, les résultats des trois études convergeaient. Pour les hommes, en France, ces modèles prédisaient une augmentation du nombre de décès par mésothéliome jusqu'à la période 2020-2030, où un plateau semblait atteint, avant une décroissance. Le pic de mortalité différait, allant de 1 000 à 1 500 décès par an chez les hommes. Cette large

fourchette s'explique par l'imprécision des données enregistrées par les certificats de décès, problème sur lequel nous reviendrons, et les incertitudes qui en découlent quant au niveau réel de la mortalité. Ces modélisations, publiées en 1998-2000, se basaient sur des données de mortalité dont les plus récentes dataient de 1995 ou sur les importations d'amiante en France dont le pic, datant de 1975, n'avait pas encore produit tout son effet, compte tenu du temps de latence.

4. Faits nouveaux

Une étude similaire, publiée aux États-Unis en 2004 [11], montrait, pour l'incidence masculine du mésothéliome dans ce pays, que le plateau avait déjà été atteint entre 1995 et 2000. Ce décalage dans le temps avec les données françaises est cohérent avec le fait que l'utilisation massive de l'amiante a été plus précoce aux États-Unis qu'en France. De même, les mesures réglementaires de restriction à son utilisation ont été prises plus tôt outre-Atlantique.

Toutefois, en France, la simple observation des données brutes du CépiDc de l'Inserm pour la dernière décennie, présentées dans le tableau 1, montre qu'un plateau semble atteint, 20 ans avant ce que prédisaient les travaux antérieurs.

C'est ce constat qui est à l'origine de l'étude présente, incitant à reprendre les travaux de modélisation sur les données de mortalité disponibles les plus récentes.

I Tableau 1 I

Nombre de décès par mésothéliome en France de 2000 à 2009 (source : Inserm-CépiDc)

<i>Année</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Total</i>
2000	765	265	1 030
2001	701	270	971
2002	815	260	1 075
2003	754	275	1 029
2004	775	273	1 048
2005	774	298	1 072
2006	825	279	1 104
2007	773	269	1 042
2008	803	302	1 105
2009	826	289	1 115

Codes CIM 10 : C38-4 (tumeur maligne de la plèvre)
C45-0 (mésothéliome de la plèvre)
C45-9 (mésothéliome sans précision)

5. Les données disponibles

5.1 Mortalité

On dispose aujourd'hui d'une plus longue série chronologique de données de mortalité par mésothéliome à l'échelle nationale.

Toutefois il faut distinguer trois périodes, correspondant à deux sources de données et différentes versions de la Classification internationale des maladies (CIM), la version 10 étant utilisée depuis 2000 :

- de 1955 à 1967 : données issues des causes initiales de décès produites par l'Insee et mise à disposition par l'Ined, codées avec des versions 6 et 7 de la CIM ;
- de 1968 à 1999 : données du CépiDc, codées avec des versions 8 et 9 de la CIM ;
- de 2000 à 2009 : données du CépiDc, codées en CIM 10.

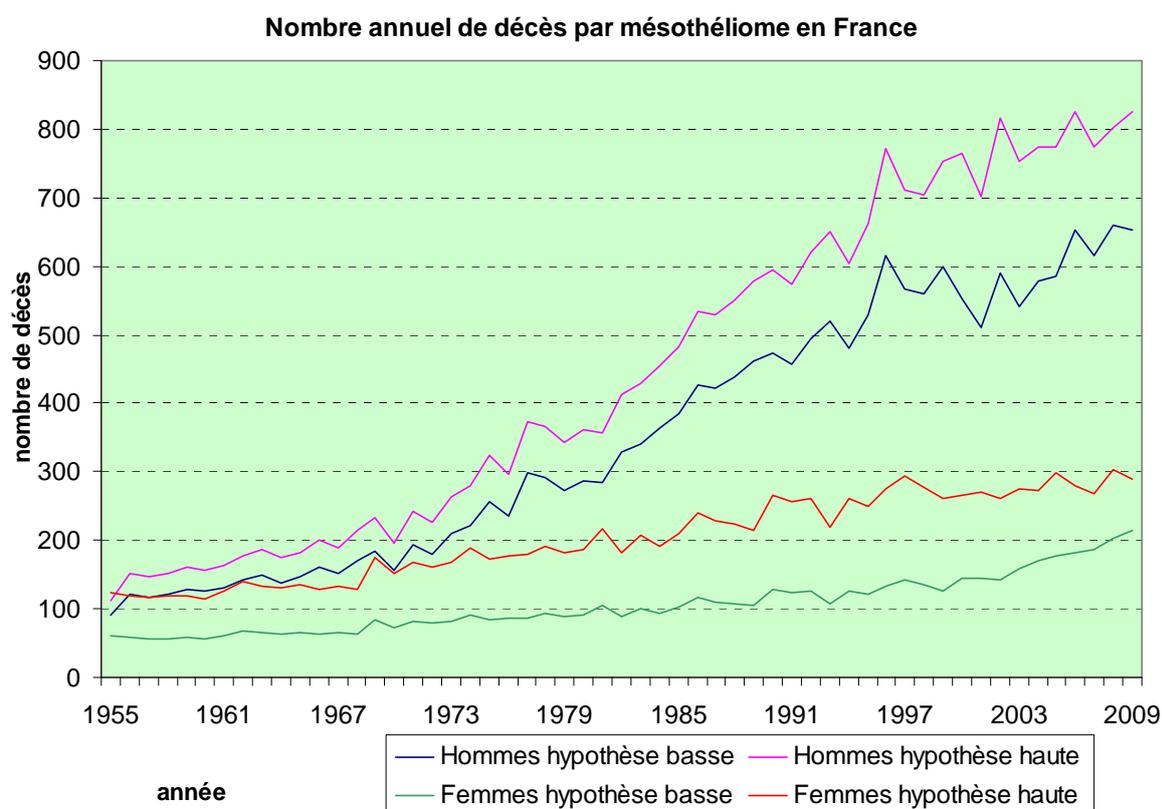
La version 10 de la CIM, en cours en France depuis 2000, est plus précise et identifie le mésothéliome de la plèvre grâce au code C45.0. Pour avoir une vision complète des mésothéliomes de la plèvre, il convient d'ajouter les décès codés C45.9 (mésothéliome sans précision), la plèvre étant la localisation de loin la plus fréquente, ainsi que les décès codés C38.4 (tumeur maligne de la plèvre), la très grande majorité des tumeurs primitives de la plèvre étant de fait des mésothéliomes ; c'est ainsi que procède le réseau de registres FRANCIM et l'InVS [29].

Pour les données datant d'avant 2000 et codées en versions 8 et 9 de la CIM, il existait un code 163 (tumeur primitive de la plèvre), utilisé mais assez imparfait. Des travaux [30] ont estimé les facteurs de sur et de sous-estimation de la morbidité et de la mortalité codée 163 par rapport au nombre réel de mésothéliomes pleuraux. En faisant l'hypothèse d'une stabilité dans le temps de ces facteurs, on peut faire une approximation de la réalité en appliquant une décote aux décès codés 163. Ainsi l'on considère que, jusqu'en 1999, chez les hommes 79,7 % des décès codés 163 étaient des mésothéliomes pleuraux, tandis que chez les femmes seulement 48,3 % l'étaient.

Suivant que l'on applique ou non cette décote, on peut distinguer une hypothèse basse et une hypothèse haute pour la mortalité par mésothéliome avant 2000. Pour éviter un effet brusque de rupture de codage à la charnière 1999/2000, deux hypothèses peuvent aussi être distinguées pour la période récente de la CIM 10 selon que l'on inclut ou non les décès codés C38.4 (figure 1).

Figure 1

Nombre de décès par mésothéliome, par sexe et selon l'hypothèse de codage retenue



*Hypothèse haute : avant 2000 : 163 sans décote ; après 2000 : C38.4 + C45.0 + C45.9.
Hypothèse basse : avant 2000 : 163 avec décote ; après 2000 : C45.0 + C45.9.*

Les données de mortalités sont disponibles par sexe et par classes d'âge quinquennales. Pour la présente étude, 13 classes d'âge ont été retenues, allant de 25-29 ans à 85-89 ans.

5.2 Démographie

On dispose des estimations de population, ainsi que des projections annuelles réalisées par l'Insee jusqu'en 2050. Les chiffres de population estimée au 1^{er} janvier de chaque année depuis 1955 ont été retenus. Les mêmes 13 classes d'âge par sexe ont été construites.

5.3 Exposition

Plutôt que de reproduire un modèle âge-cohorte classique, avec une série chronologique plus longue de données de mortalité plus récentes [6], nous avons choisi d'introduire dans notre modèle des indicateurs de l'exposition de la population à l'amiante, unique facteur de risque du mésothéliome.

Toutefois, si des études ont cherché à quantifier l'exposition professionnelle à l'amiante, il n'existe pas de données d'exposition de la population générale en France.

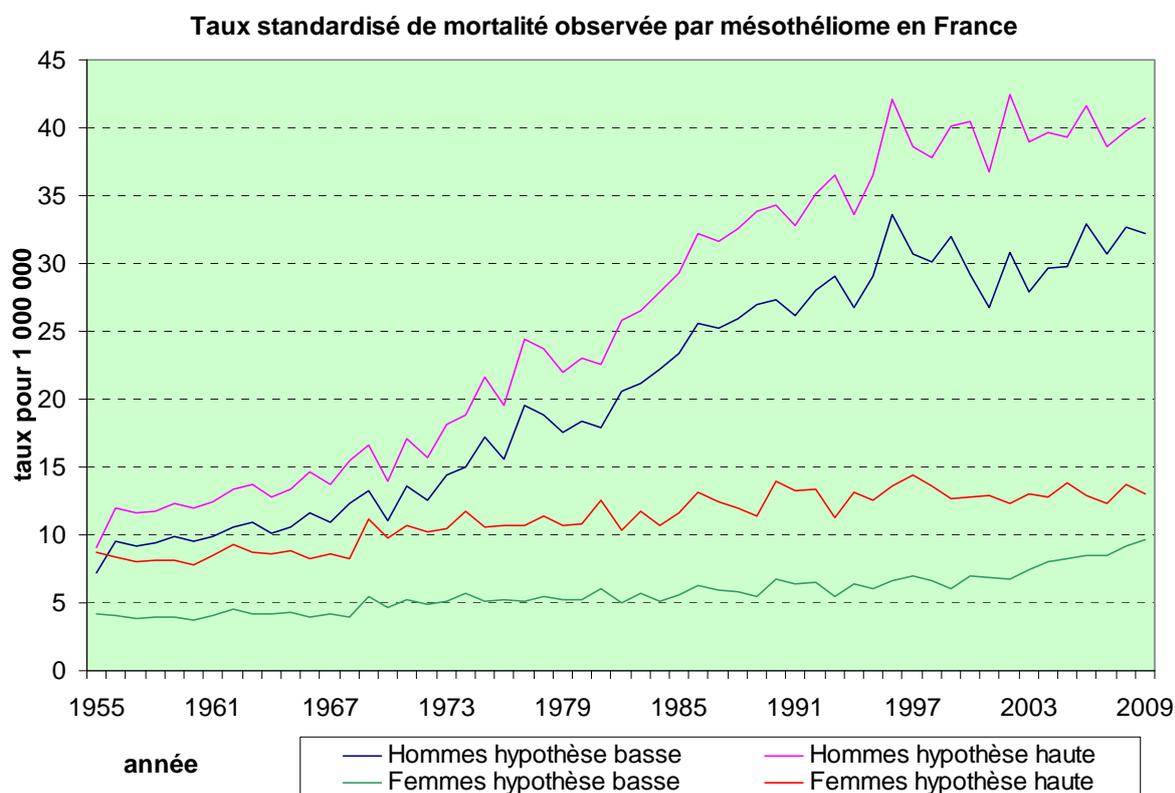
Nous disposons des statistiques du tonnage d'amiante importé en France métropolitaine, tenues par l'Association française de l'amiante. Ces données ont été utilisées dans une étude antérieure de modélisation de la mortalité par mésothéliome [5]. La construction d'indicateurs d'exposition est détaillée dans le chapitre 7.

6. Description des données de mortalité

Pour chaque sexe, les taux de mortalité par mésothéliome - standardisés sur l'âge - ont été calculés, tels que les montre la figure 2, illustrant la question à l'origine de cette étude. Ils ne permettent pas de conclure avec certitude que le pic de mortalité a bien été atteint.

Figure 2 |

Taux standardisé de mortalité par mésothéliome pour 1 million



De 9 par million chez les hommes en 1955, selon l'hypothèse haute de codage, le taux standardisé de mortalité par mésothéliome en France a atteint 42 par million en 1996 et semble se stabiliser légèrement en dessous de ce niveau depuis. Chez les femmes, partant également de 9 par million en 1955, en hypothèse haute, il a atteint 14,5 en 1997, et semble se stabiliser un peu en dessous de ce niveau depuis.

En hypothèse basse, on observe la même dynamique chez les hommes menant de 7 par million en 1955 à 33,5 en 1996, puis une stabilité légèrement en dessous de ce niveau depuis. Par contre, chez les femmes, partant de 4 par million en 1955, on constate une augmentation légère mais continue jusqu'en 2009 avec un taux standardisé de mortalité par mésothéliome de 9,6 par million.

Étant donné que le temps de latence entre l'exposition à l'amiante et la survenue du mésothéliome se compte en dizaines d'années, que l'exposition professionnelle domine notamment chez les hommes qui constituent la majorité des cas [19], et que la survie est courte, il n'est pas surprenant que, sur l'ensemble de la période 1955-2009, l'âge médian du décès par mésothéliome soit élevé : 70 ans chez les hommes et 72 ans chez les femmes, en hypothèse haute.

Il est par conséquent intéressant d'examiner la mortalité par grande classe d'âge : 25-49 ans, 50-69 ans et 70-89 ans, dont les effectifs en hypothèse haute sont présentés dans le tableau 2.

I Tableau 2 I

Effectifs et pourcentages de décès par mésothéliome par sexe, sur la période 1955-2009, en hypothèse haute de codage

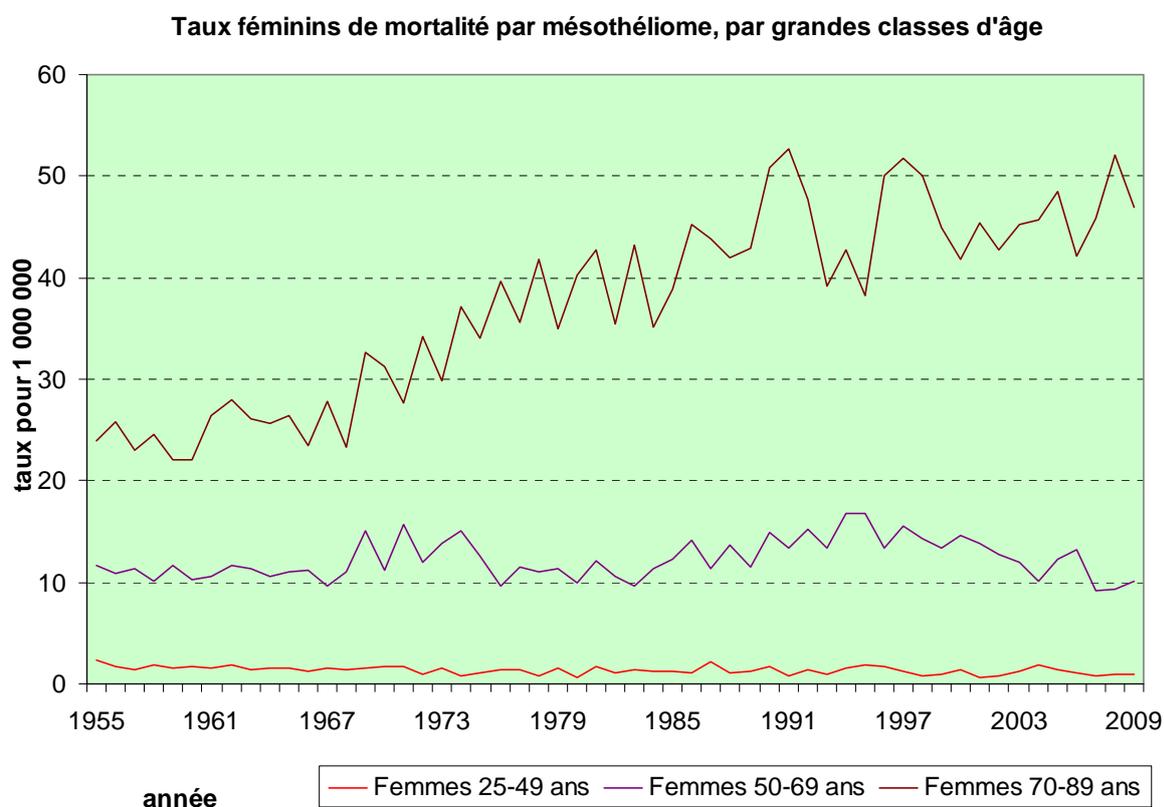
Grandes classes d'âge	Femmes		Hommes	
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage
25-49 ans	649	5,8 %	1 548	6,3 %
50-69 ans	3 869	34,6 %	10 484	42,5 %
70-89 ans	6 670	59,6 %	12 617	51,2 %
<i>Total</i>	<i>11 188</i>	<i>100 %</i>	<i>24 649</i>	<i>100 %</i>

Ces données brutes de mortalité indiquent que, de 1955 à 2009, entre 25 et 36 milliers de personnes sont décédées suite à un mésothéliome en France (25 143 en hypothèse basse et 35 837 en hypothèse haute). Dans ces totaux on distingue 69 % d'hommes et 31 % de femmes.

Les taux de mortalité correspondant aux grandes classes d'âge sont présentés, en hypothèse haute, dans la figure 3 pour les femmes et la figure 4 pour les hommes.

I Figure 3 I

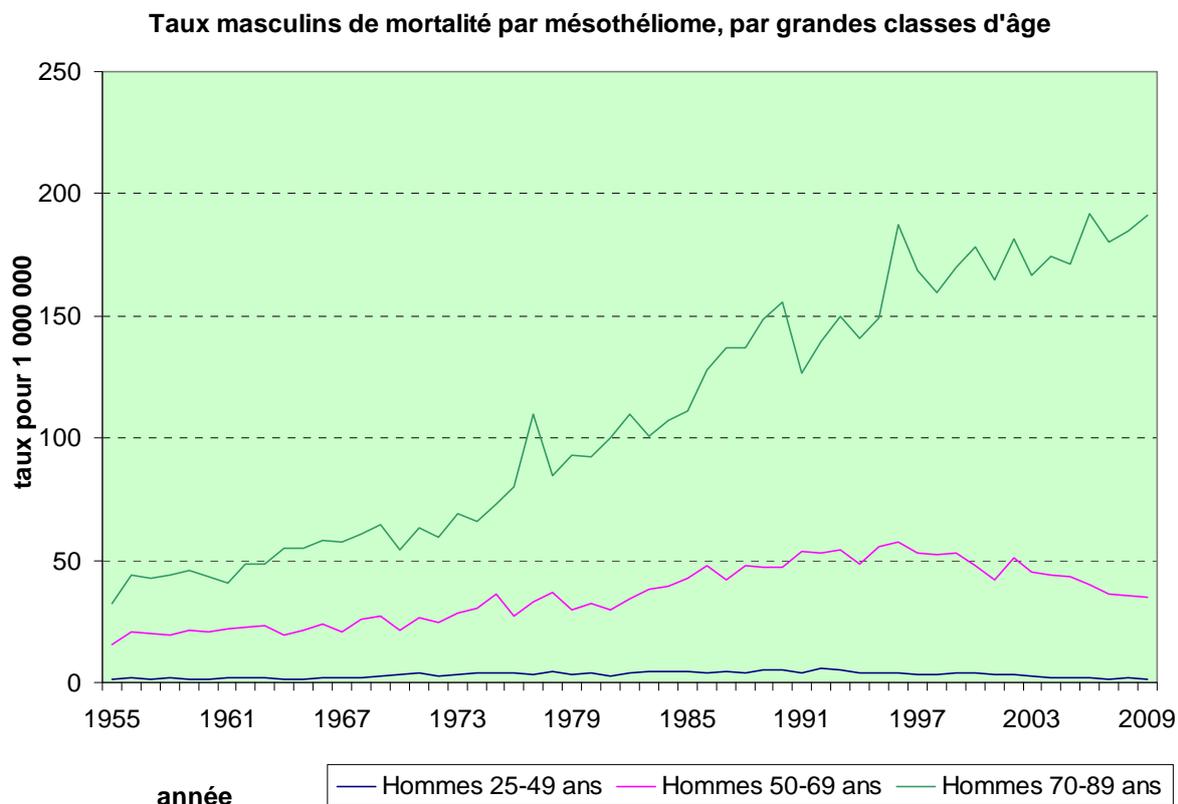
Taux féminins de mortalité par mésothéliome pour 1 million en France, par grandes classes d'âge, en hypothèse haute de codage



Ces observations suggèrent que la période de plus grande exposition à l'amiante est ancienne, antérieure au milieu des années 1970, touchant de façon importante les générations qui ont effectué toute leur carrière professionnelle avant les premières mesures de restriction de l'utilisation de ce minéral. En France, ces mesures visaient à restreindre l'exposition des travailleurs (décret n°77-949 du 17 août 1977 relatif aux mesures d'hygiène particulières applicables dans les établissements où le personnel est exposé à l'action des poussières d'amiante) ou à limiter la concentration d'amiante dans les matériaux de flocage (décret n°78-394 du 20 mars 1978 relatif à l'emploi des fibres d'amiante pour le flocage des bâtiments).

I Figure 4 I

Taux masculins de mortalité par mésothéliome pour 1 million en France, par grandes classes d'âge, en hypothèse haute de codage



Ces mesures réglementaires n'étaient pas suffisantes pour en finir complètement avec l'exposition à l'amiante (dont l'utilisation a été interdite par le décret n°96-1133 du 24 décembre 1996 relatif à l'interdiction de l'amiante), mais elles ont probablement eu leur effet puisque dans la classe d'âge intermédiaire, dont les générations les plus récentes n'ont effectué que le début de leur carrière professionnelle avant que ces mesures ne soient prises et appliquées, on observe une baisse récente du taux de mortalité.

7. Construction d'indicateurs d'exposition à l'amiante

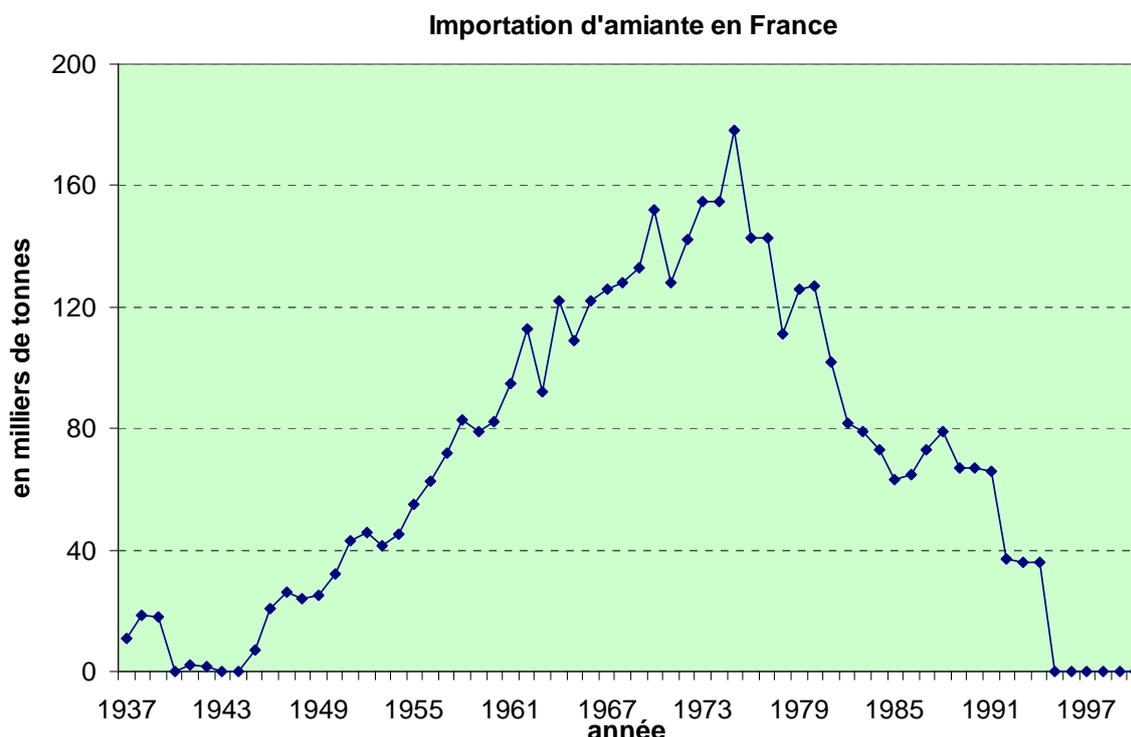
Ces observations sont à rapprocher de ce que l'on sait des niveaux d'exposition à l'amiante en France, c'est-à-dire peu de choses au niveau populationnel. Une matrice emplois-exposition spécifique de l'amiante existe bien, mais elle ne concerne que les expositions d'origine professionnelle. De plus, les échantillons de population disponibles incluant des caractéristiques professionnelles ne recouvrent pas les périodes les plus anciennes. Les données pour l'ensemble des classes d'âges n'existent pas avant le milieu des années 1990.

Si l'exposition professionnelle a fait l'objet de nombreux travaux, celle de la population générale, plus diffuse, est beaucoup plus difficile à appréhender. Cette exposition extra-professionnelle (para-professionnelle, domestique et environnementale) à l'amiante pourrait être responsable de plus de la moitié des cas féminins de mésothéliomes et d'une proportion plus faible des cas masculins. Le nombre de cas induits par des expositions environnementales est du même ordre de grandeur dans chaque sexe [19].

Pour quantifier l'ensemble des circonstances d'exposition à l'amiante dans la population générale nous ne disposons que de l'historique des tonnages d'importation d'amiante en France métropolitaine – pratiquement dépourvue de gisements d'amiante - entre 1937 et 1994 (selon l'Association française de l'amiante), présentés dans la figure 5.

I Figure 5 I

Tonnage d'importation d'amiante en France



Abstraction faite de la période de la Seconde Guerre mondiale, les importations, et donc l'utilisation d'amiante dans l'économie française, n'ont cessé de croître jusqu'à un maximum de 178 000 tonnes en 1975, avant de rapidement baisser jusqu'à devenir nulles à partir de l'interdiction générale de l'amiante au milieu des années 1990.

Toutefois, ces données brutes sont insuffisantes pour constituer un indicateur direct de l'évolution de l'exposition à l'amiante. Les situations d'exposition professionnelle à l'amiante ne se résument pas à la « consommation » immédiate des sacs d'amiante importés par l'industrie. Ce minéral était transformé puis diffusé dans beaucoup de secteurs de l'économie où de nombreux travailleurs se retrouvaient encore à son contact bien des années après. Ainsi, la quantité d'amiante, et donc potentiellement l'exposition, avait tendance à se cumuler au fil du temps. Ce cumul doit aussi être pris en compte dans la modélisation de l'exposition environnementale et la notion d'une exposition étalée sur plusieurs années est importante.

7.1 Modélisation de l'exposition professionnelle

Pour l'établissement des modèles, nous avons construit deux catégories d'indicateurs d'exposition de la population à partir des tonnages d'importation d'amiante, destinés à simuler différentes hypothèses utilisées pour les projections de mortalité à venir.

7.1.1 Fonctions de cumul décroissant

En vue de modéliser la diffusion de l'amiante importée dans diverses branches économiques, nous avons tout d'abord construit des fonctions qui cumulent de façon décroissante le tonnage d'importation. Ces fonctions diffèrent selon le nombre retenu d'années de décroissance avant la disparition complète de l'exposition. Ainsi, la quantité simulée d'amiante présente en milieu professionnel l'année n est fonction de l'amiante importée cette même année et d'une fraction décroissante de l'amiante importée les années précédentes (de 1 à 10 années). Les différentes fonctions de cumul décroissant, notées de A à E, sont présentées dans le tableau 3, où pour l'année n l'exposition à l'amiante est notée EdA_n pour la fonction A, et la quantité d'amiante importée l'année n est notée I_n .

I Tableau 3 I

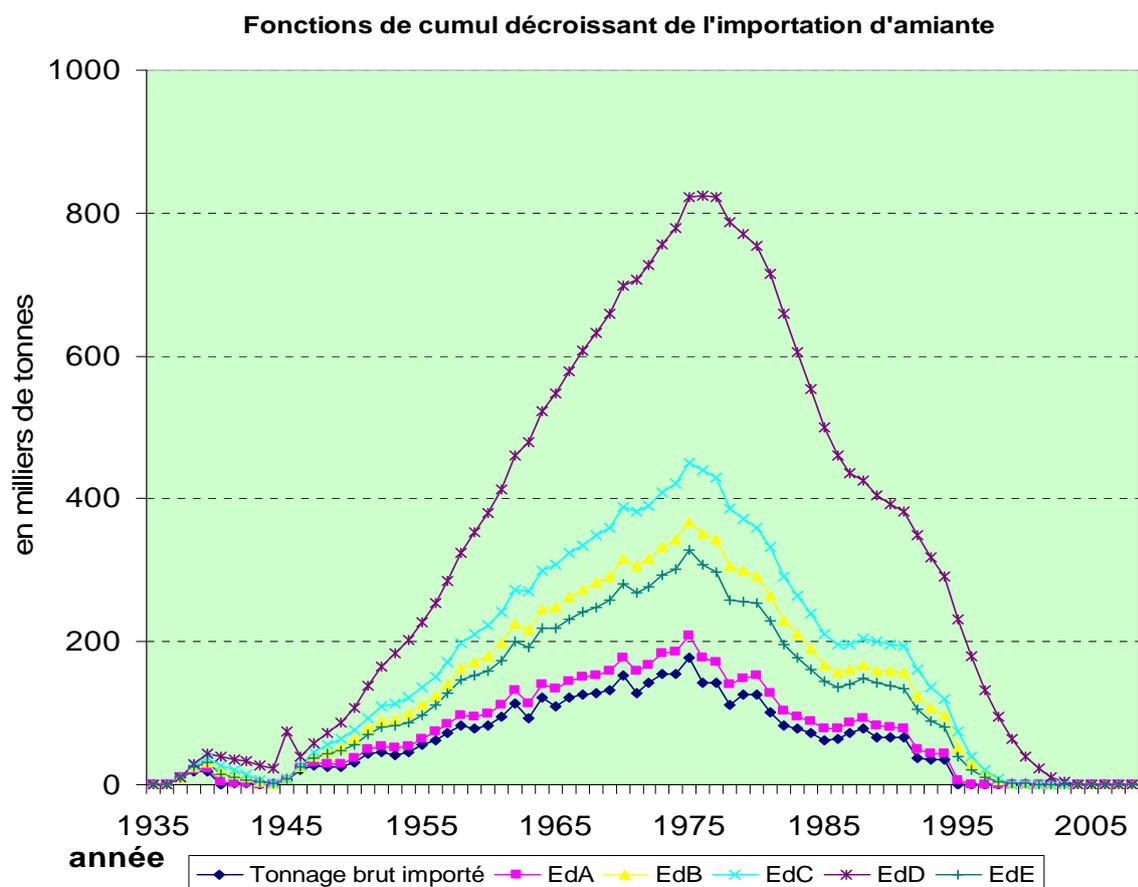
Fonctions de cumul décroissant pour modéliser l'exposition professionnelle à l'amiante

Fonction de cumul décroissant A	$EdA_n = I_n + (I_{n-1} / 5)$
Fonction de cumul décroissant B	$EdB_n = I_n + (I_{n-1} / 2) + (I_{n-2} / 3) + (I_{n-3} / 4) + (I_{n-4} / 5)$
Fonction de cumul décroissant C	$EdC_n = I_n + (I_{n-1} * 0,75) + (I_{n-2} / 2) + (I_{n-3} / 3) + (I_{n-4} / 4)$
Fonction de cumul décroissant D	$EdD_n = I_n + (I_{n-1} * 0,9) + (I_{n-2} * 0,8) + \dots + (I_{n-9} * 0,1)$
Fonction de cumul décroissant E	$EdE_n = I_n + (I_{n-1} / 2) + (I_{n-2} / 2^2) + (I_{n-3} / 2^3) + \dots + (I_{n-10} / 2^{10})$

L'« effet retard » induit par ces fonctions peut être visualisé sur la figure 6.

I Figure 6 I

Modélisation de l'exposition professionnelle à l'amiante par des fonctions de cumul décroissant du tonnage annuel d'importation d'amiante



On constate que ces fonctions modélisent un arrêt de l'exposition professionnelle au plus tard au début des années 2000. Cela est irréaliste car, encore à l'heure actuelle, de l'amiante est présente dans diverses infrastructures et machines, exposant encore des salariés et des artisans. Sans

compter les nombreux chantiers de désamiantage en cours ou à venir où, quand la réglementation n'est pas strictement respectée [31], les ouvriers peuvent être exposés.

7.1.2 Fonctions centrées

À la différence des fonctions de cumul décroissant qui modélisent l'exposition professionnelle de manière asymétrique en ne tenant compte que de la période qui précède l'exposition maximum – définie par l'année de décès à laquelle on retranche le temps de latence - nous avons défini d'autres fonctions, centrées sur l'année d'exposition maximum.

Nous avons donc construit une autre série d'indicateurs centrés simulant l'exposition professionnelle en fonction de la classe d'âge des sujets. Pour une année n , l'exposition professionnelle est représentée par la valeur des importations d'amiante notée I_n cette même année, à laquelle s'ajoute une fonction dont le temps de latence moyen est fixé, et pour laquelle l'exposition est décroissante linéairement par rapport à ce temps de latence moyen, sur les deux décennies précédentes et les deux décennies suivantes.

Ainsi, si on admet un temps de latence de 30 ans, la classe d'âge 70-74 ans était au milieu de sa carrière professionnelle 30 ans auparavant. L'exposition professionnelle E_c , ainsi simulée sur 4 décennies, peut s'écrire pour l'année n :

$$E_{c_n}^{4\ 70-74} = I_{n-30} + (I_{n-31} \times 0,95) + (I_{n-32} \times 0,90) + (I_{n-33} \times 0,85) + \dots + (I_{n-49} \times 0,05) \\ + (I_{n-29} \times 0,95) + (I_{n-28} \times 0,90) + (I_{n-27} \times 0,85) + \dots + (I_{n-11} \times 0,05)$$

Cela permet de modéliser l'exposition subie lors de l'ensemble de la carrière professionnelle. En effet, compte tenu d'un décalage de 30 ans, les effets sur la mortalité par mésothéliome pour cette classe d'âge sont dus aux expositions professionnelles à l'amiante survenues autour de l'âge de 40-44 ans, additionnés à une fraction des expositions des 20 années précédentes et des 20 années suivantes.

Pour une classe d'âge plus jeune, une partie de la période la plus ancienne correspond à une période antérieure à l'entrée dans la vie professionnelle et n'est donc pas incluse dans le calcul. Ainsi pour la classe d'âge 60-64 ans, on calcule :

$$E_{c_n}^{4\ 60-64} = I_{n-30} + (I_{n-31} \times 0,95) + (I_{n-32} \times 0,90) + (I_{n-33} \times 0,85) + \dots + (I_{n-40} \times 0,5) \\ + (I_{n-29} \times 0,95) + (I_{n-28} \times 0,90) + (I_{n-27} \times 0,85) + \dots + (I_{n-11} \times 0,05)$$

Selon le même raisonnement, pour une classe d'âge plus âgée, une partie de la période la plus récente, correspondant à celle de la retraite, n'est pas incluse dans le calcul. Ainsi pour la classe 85-89 ans, on calcule :

$$E_{c_n}^{4\ 85-89} = I_{n-30} + (I_{n-31} \times 0,95) + (I_{n-32} \times 0,90) + (I_{n-33} \times 0,85) + \dots + (I_{n-49} \times 0,05) \\ + (I_{n-29} \times 0,95) + (I_{n-28} \times 0,90) + (I_{n-27} \times 0,85) + \dots + (I_{n-25} \times 0,75)$$

Une autre série de ce type d'indicateur a été également calculée en ne tenant compte que d'une seule décennie précédant et suivant l'année n . Cela s'écrit, également pour 30 ans de temps de latence, pour la classe 70-74 ans :

$$E_{c_n}^{2\ 70-74} = I_{n-30} + (I_{n-31} \times 0,9) + (I_{n-32} \times 0,80) + (I_{n-33} \times 0,7) + \dots + (I_{n-39} \times 0,1) \\ + (I_{n-29} \times 0,9) + (I_{n-28} \times 0,80) + (I_{n-27} \times 0,7) + \dots + (I_{n-21} \times 0,1)$$

Ces fonctions centrées ont été représentées pour chaque classe d'âge sur la figure 7 pour un temps de latence de 30 ans entre l'exposition à l'amiante et la survenue du mésothéliome.

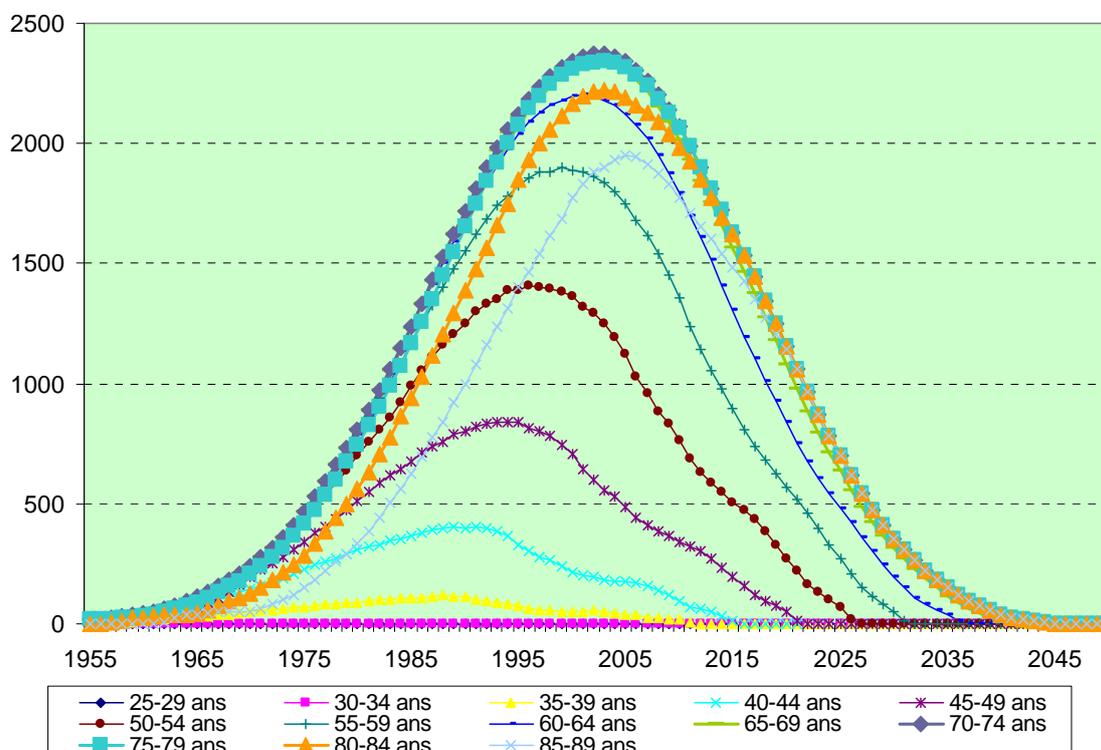
Cette gamme de fonctions centrées modélisant l'exposition professionnelle à l'amiante, a été construite également pour différents temps de latence moyens : 15 ans, 20 ans, 25 ans, 30 ans, 35 ans et 40 ans.

I Figure 7 I

Modélisation, par classe d'âge, de l'exposition professionnelle à l'amiante par des fonctions centrées, sur 4 décennies, du tonnage annuel d'importation d'amiante.

Temps de latence : 30 ans

Simulation de l'exposition professionnelle par classe d'âge
Temps de latence : 30 ans



7.2 Modélisation de l'exposition environnementale

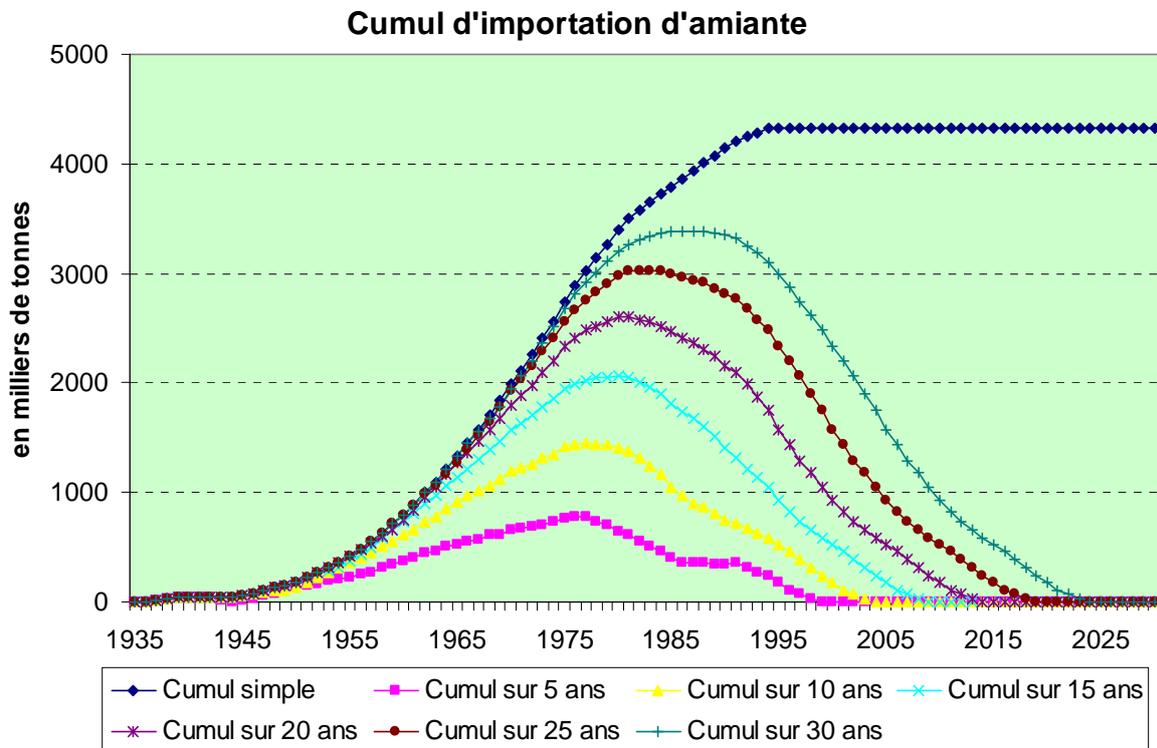
L'exposition environnementale de la population a été modélisée, toujours à partir des importations d'amiante, de façon plus simple.

L'hypothèse du cumul a été retenue, mais le simple cumul du tonnage a l'inconvénient d'atteindre un plafond sans jamais plus diminuer. Or il faut tenir compte de la mise hors service de machines, de la destruction de bâtiments et d'infrastructures incluant de l'amiante, ainsi que du désamiantage, qui, à long terme, font baisser la quantité d'amiante à laquelle la population est susceptible d'être exposée dans un contexte extra-professionnel.

C'est pourquoi nous avons construit une série d'indicateurs limitant le cumul du tonnage d'amiante aux 5, 10, 15, 20, 25 et 30 années précédentes, présentés dans la figure 8. Selon l'hypothèse retenue, la fin de l'exposition environnementale à l'amiante, simulée par ces indicateurs, se situe entre 1999 et 2024.

I Figure 8 I

Modélisation de l'exposition environnementale à l'amiante par un cumul du tonnage d'importation sur des durées différentes



8. Modèle statistique

Nous avons fait l'hypothèse que le nombre de décès par mésothéliome pleural (noté m pour l'année n) suivait une distribution de Poisson. Le modèle est donc une régression de Poisson où la moyenne de m (notée $\mu(m)$) est estimée grâce aux données de population (noté pop) et aux indicateurs d'exposition à l'amiante, décomposés en exposition professionnelle (notée p) et exposition environnementale (notée e).

On peut donc écrire ainsi le modèle [32], où β représente les paramètres du modèle :

$$\log(\mu(m_n)) = \beta_0 + p_i\beta_1 + e_i\beta_2 + \log(pop_i)$$

8.1 Critères de choix des paramètres du modèle

Dans un premier temps, nous avons fait varier les diverses fonctions d'exposition et le temps de latence pour ajuster au mieux les estimations de notre modèle aux effectifs de mortalité par mésothéliome observés de 1955 à 2009 en France. Les critères d'évaluation des modèles ont été les suivants :

- le critère d'ajustement dit « du χ^2 de Pearson » qui s'écrit :

$$n=2009$$

$$\sum_{n=1955}^{n=2009} ((\text{observé}_n - \text{estimé}_n)^2 / \text{estimé}_n) \quad \text{où } n \text{ est l'année}$$

- La somme des carrés prédits. Ce critère est similaire au précédent, mais on ne calcule la somme que les 5 dernières années : de 2005 à 2009. Les effectifs estimés sont obtenus

par projection en faisant tourner le modèle sans les données observées des 5 dernières années disponibles. Ce critère compare donc les effectifs prédits aux effectifs observés ;

- la somme des écarts quadratiques moyens prédits sur les cinq dernières années, selon le même raisonnement que pour le critère précédent. Ce qui s'écrit :

$$\sum_{n=2005}^{n=2009} ((E(\text{observé}_n) - E(\text{estimé}_n))^2 + V(\text{estimé}_n))$$

où n est l'année,
E l'espérance
et V la variance.

- Le BIC (*Bayesian Information Criterion*) [33] est une fonction logarithmique du maximum de vraisemblance L du modèle et du nombre d'observations i :

$$\text{BIC} = - 2 \ln(L) + k \ln(i)$$

où k est le nombre de paramètres.

Les paramètres minimisant ces critères ont été retenus pour la régression de Poisson.

8.2 Paramètres retenus pour le modèle

Nous avons fait varier le type de fonction simulant l'exposition professionnelle : fonctions de cumul décroissant notées de A à E ou fonctions centrées par classe d'âge sur 2 ou 4 décennies. Nous avons fait varier la fonction de cumul simulant l'exposition environnementale : du cumul total ou cumul sur 5, 10, 15, 20, 25 ou 30 ans. Et pour chacune des combinaisons de ces fonctions d'exposition nous avons fait varier le temps de latence de 15 à 40 ans, par intervalles de 5 ans.

Aucune combinaison de paramètres ne minimisait chacun des quatre critères à la fois. Nous avons finalement retenu un modèle qui minimisait le BIC à la fois chez les hommes et chez les femmes ; il était aussi assez performant au regard des trois autres critères : chez les hommes, ce modèle se classait en seconde position pour minimiser les écarts quadratiques moyens, et en quatrième position pour minimiser le Khi2 de Pearson et la somme des carrés prédits.

Le modèle retenu comporte :

- la fonction centrée par classe d'âge sur 4 décennies, décrite au chapitre 7.1.1, pour simuler l'exposition professionnelle ;
- le cumul du tonnage d'importation d'amiante sur 15 ans pour simuler l'exposition environnementale ;
- et un temps de latence de 30 années.

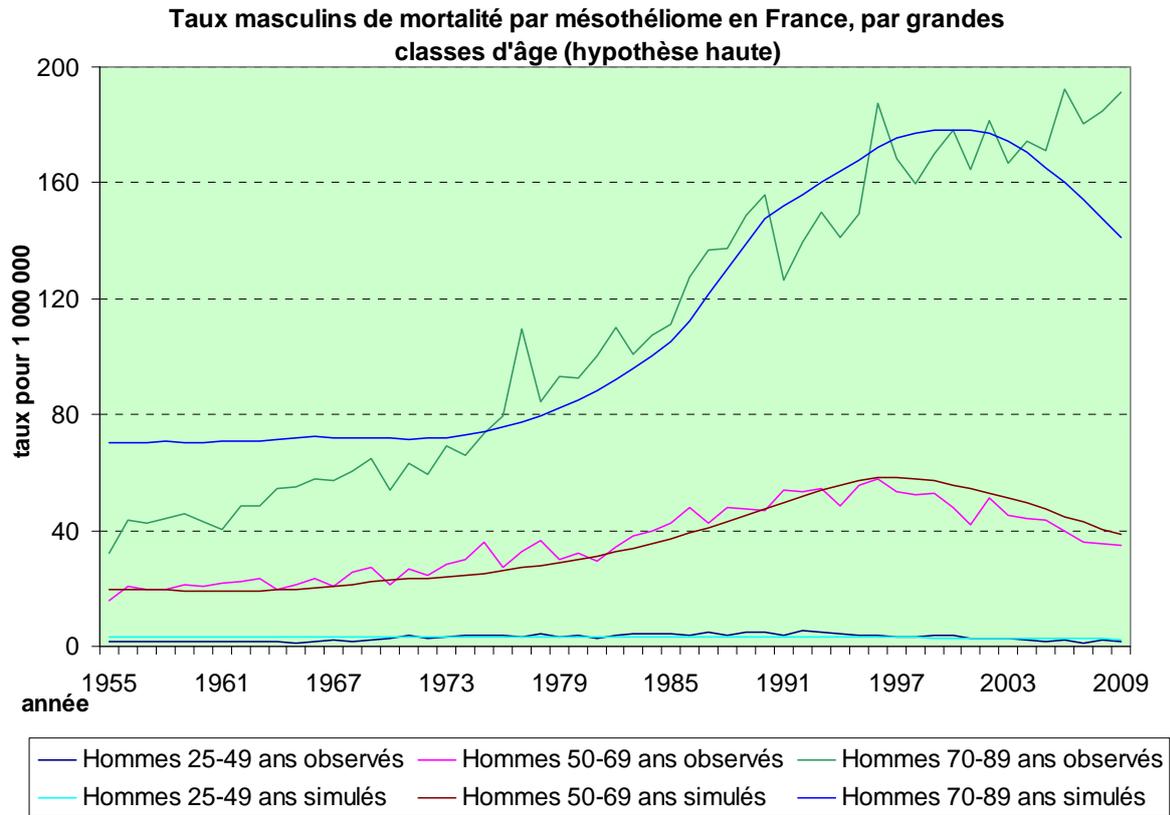
L'analyse des variables explicatives (classe d'âge, exposition professionnelle et exposition environnementale) du nombre de décès par mésothéliome, estimées par le maximum de vraisemblance, montre qu'elles sont chacune significatives (test Khi2 au risque de 5 %).

À titre d'exemple, les figures 9 et 10 montrent les taux de mortalité observés et simulés par ce modèle lorsqu'ils sont répartis par grandes classes d'âge.

La figure 9 concerne les taux masculins en hypothèse basse de codage.

I Figure 9 I

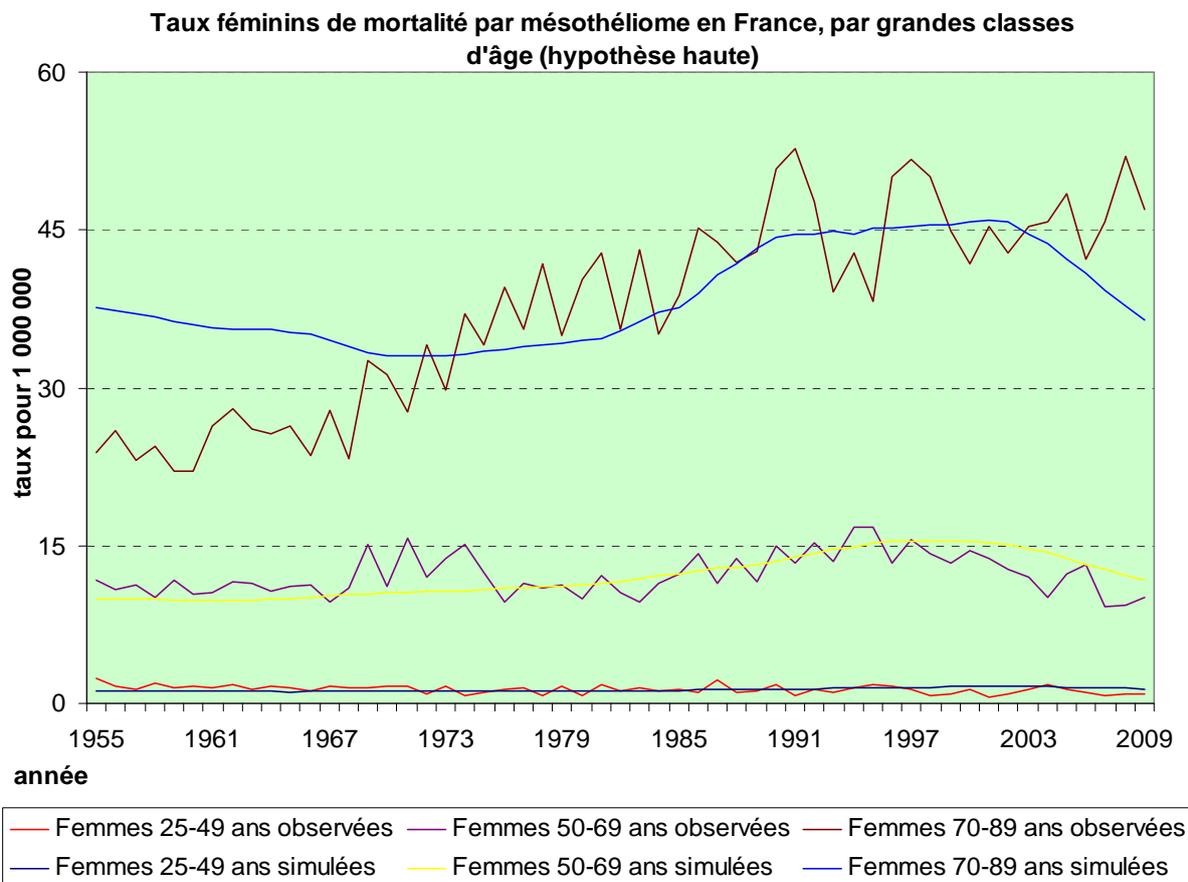
Comparaison entre les taux de mortalité masculins observés et modélisés



La figure 10 porte sur les taux féminins en hypothèse haute.

I Figure 10 I

Comparaison entre les taux de mortalité féminins observés et modélisés

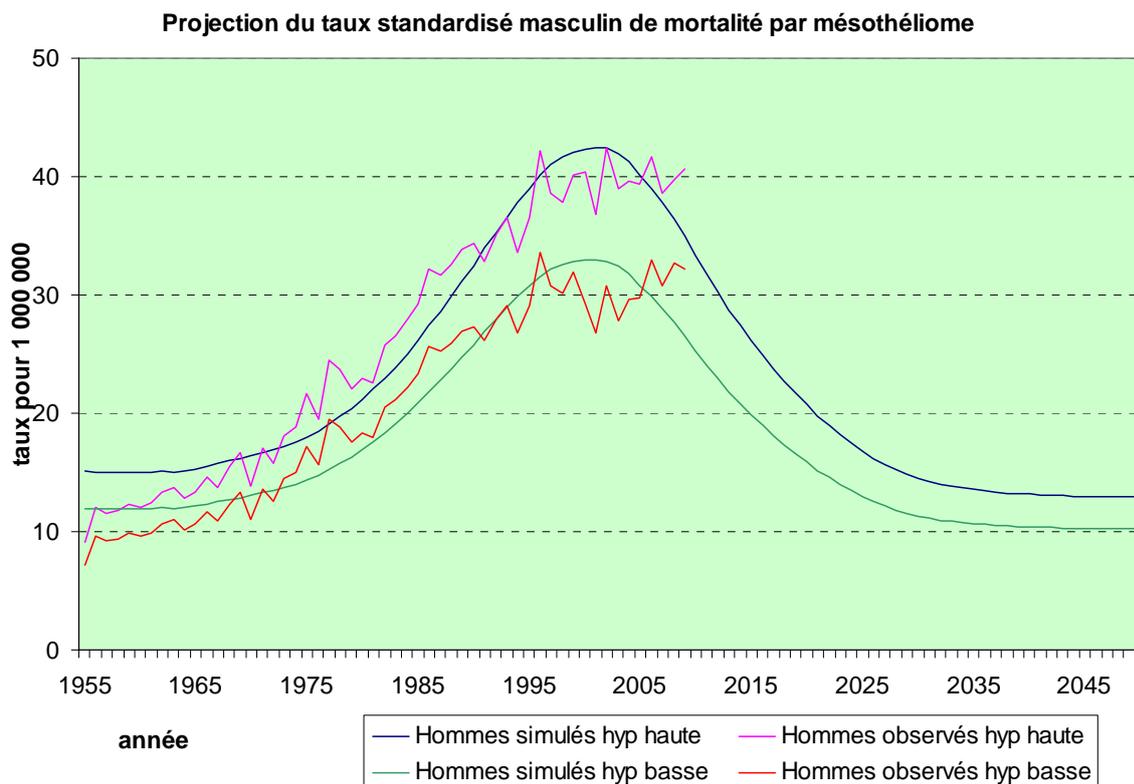


L'examen des taux de mortalité observés et modélisés montre que globalement, chez les hommes comme chez les femmes, le modèle peut être considéré comme satisfaisant, sauf pour les années les plus anciennes (antérieures aux années 1970) pour les sujets les plus âgés. Nous reviendrons sur ce point dans la discussion.

9. Projections

Les projections de population de l'Insee nous ont permis d'utiliser le modèle sélectionné pour projeter jusqu'en 2050 la mortalité par mésothéliome, dont les dernières données portent sur 2009. Les figures 11 et 12 montrent l'évolution du taux standardisé de mortalité par mésothéliome, respectivement chez les hommes et chez les femmes, selon les deux hypothèses de codage.

Taux de mortalité masculin, observé et projeté, jusqu'en 2050



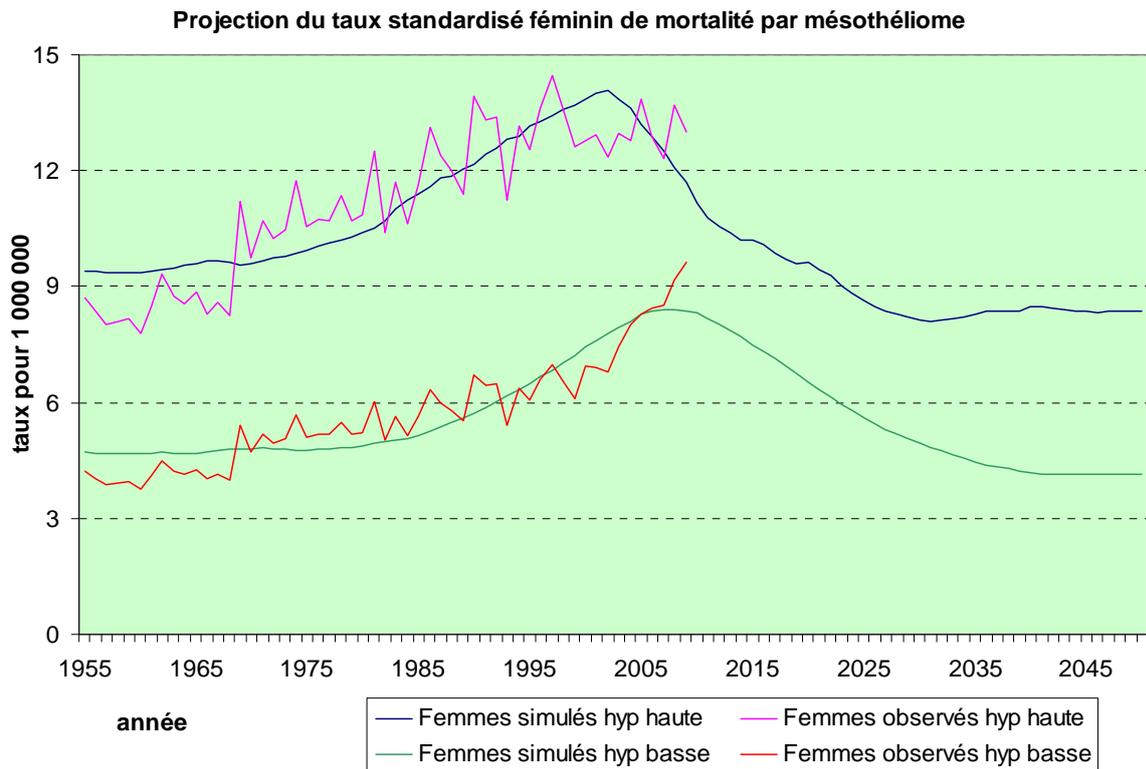
En ce qui concerne les hommes, on constate que le taux de mortalité ainsi modélisé a atteint son maximum en 2001 (33 par million en hypothèse basse et 42,5 par million en hypothèse haute) et a commencé à décroître depuis. Cette diminution serait suivie d'une stabilisation vers 2040, où le taux de mortalité se situerait à un niveau légèrement inférieur à celui de 1955 (10 par million en hypothèse basse et 13 par million en hypothèse haute), selon cette modélisation.

Chez les femmes, on observe la même dynamique, à un niveau de mortalité inférieur. Toutefois, le modèle appliqué aux données de mortalité féminine diverge, selon l'hypothèse de codage. Selon l'hypothèse haute, le maximum a été atteint presque en même temps que chez les hommes, en 2002, avec un taux de mortalité de 14 par million. Puis, il décroîtrait pour se stabiliser au niveau de 8,5 à partir de 2026. Selon l'hypothèse basse, le maximum a été atteint cinq ans plus tard en 2007 avec un taux de mortalité de 8,5 par million. Il décroîtrait ensuite pour ne se stabiliser, au niveau de 4 par million, que vers 2040.

Sur les figures 13 et 14, on peut visualiser les projections en termes de nombre de décès. Chez les hommes le nombre maximum de décès annuels par mésothéliome se situe à 815 en hypothèse haute de codage et à 631 en hypothèse basse. Et, selon le modèle, ce chiffre se stabilisera à 310 décès annuels en hypothèse haute et 245 en hypothèse basse, soit le niveau de 1976-1977.

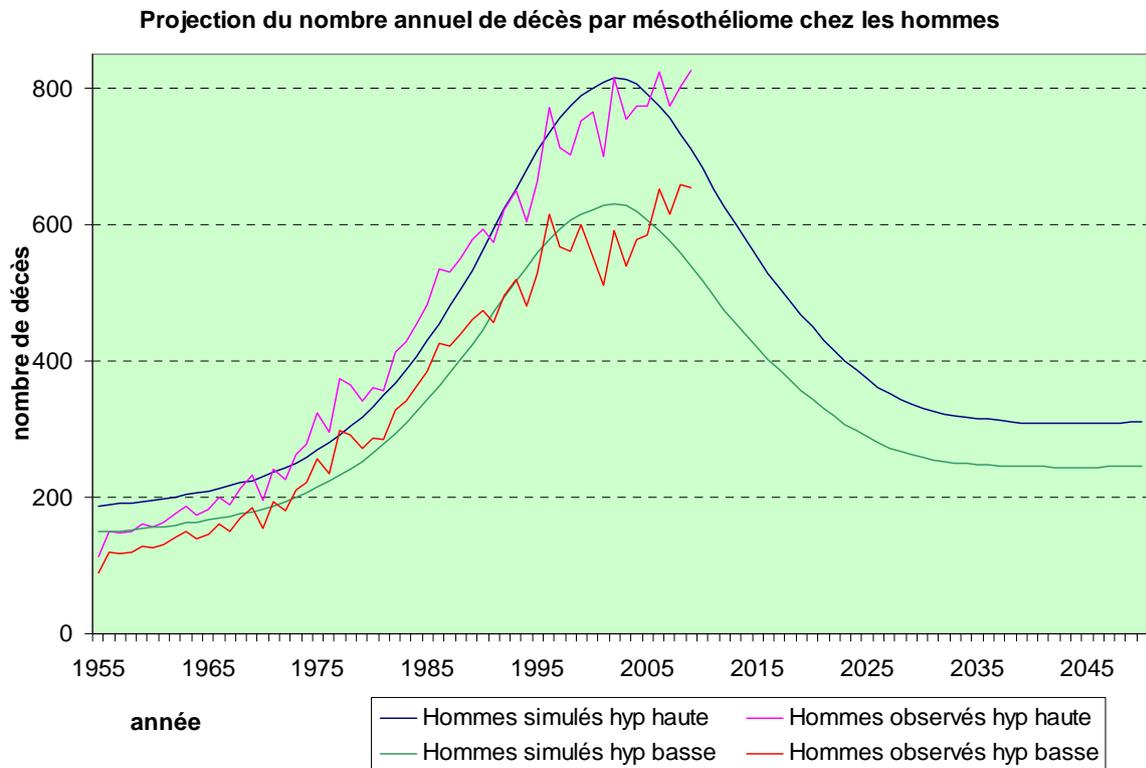
I Figure 12 I

Taux de mortalité féminin, observé et projeté, jusqu'en 2050



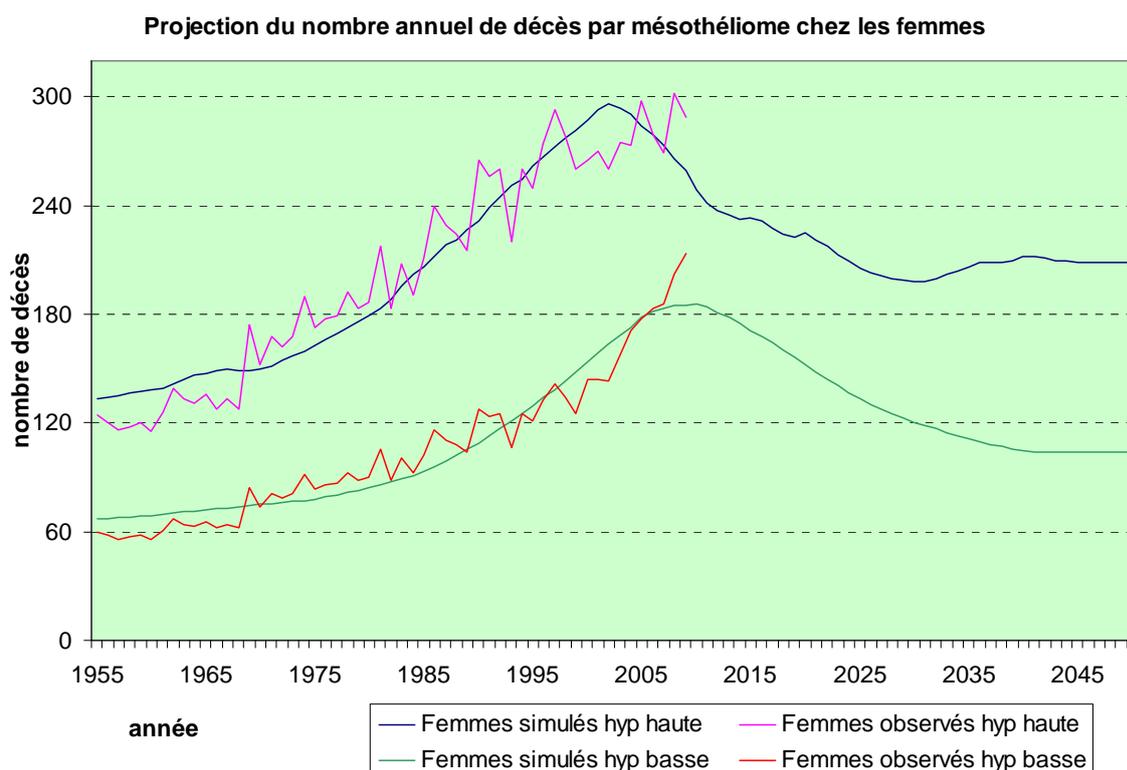
I Figure 13 I

Nombre de décès, observés et projetés, chez les hommes jusqu'en 2050



I Figure 14 I

Nombre de décès, observés et projetés, chez les femmes jusqu'en 2050



Chez les femmes, le nombre maximum de décès par mésothéliome est de 296 par an en hypothèse haute de codage et de 186 en hypothèse basse. Ce chiffre se stabilisera, selon le modèle, à 209 décès annuels en hypothèse haute et 104 en hypothèse basse, soit le niveau de 1979-1980.

Il faut noter que la projection du **taux de mortalité** par mésothéliome indique qu'il se stabiliserait à un niveau inférieur à celui de 1955. Il n'en est pas de même pour le **nombre de décès** par mésothéliome, pour lequel la stabilisation prédite par le modèle aux alentours de 2040 se ferait à un niveau supérieur à celui de 1955, tant chez les hommes que chez les femmes. On observe ici un effet du vieillissement de la population en France, particulièrement visible avec cette pathologie cancéreuse où les taux de mortalité sont 50 à 100 fois plus importants pour la classe d'âge 70-89 ans, comparée à celle des 25-49 ans.

10. Discussion

Afin d'actualiser les projections publiées voici une douzaine d'années concernant l'évolution de la mortalité par mésothéliome pleural, et de vérifier l'hypothèse que le pic aurait déjà été atteint dans notre pays, nous avons entrepris un nouveau travail de modélisation et de simulations avec les données françaises les plus récentes.

Nos résultats indiquent que le pic de mortalité par mésothéliome pourrait avoir déjà été atteint en France au début des années 2000, et que la mortalité serait déjà en train de diminuer. Le taux de mortalité par mésothéliome pourrait se stabiliser vers 2030, à un niveau plus faible que ce qui avait été prédit par les travaux antérieurs.

Il faut cependant souligner que ces résultats sont le produit de travaux de simulations reposant sur des données et des hypothèses qui souffrent de nombreuses limites, et qu'ils doivent donc être considérés avec précaution.

10.1 Limites liées aux données de mortalité disponibles

Le PNSM n'ayant pas encore suffisamment de recul, nous avons basé nos analyses uniquement sur les données de mortalité. Or, le diagnostic de mésothéliome de la plèvre étant particulièrement difficile, les causes de décès enregistrées présentent des erreurs par défaut et par excès. On ne dispose pas d'étude sur l'ensemble de la période prise en considération permettant d'affecter, pour chaque période, des coefficients de correction aux données de mortalité du CépiDc pour estimer de façon fiable la mortalité « réelle » par mésothéliome de la plèvre. Nous n'avons donc pas fait de choix entre deux hypothèses de codage (basse et haute), ce qui a des conséquences importantes sur le niveau de mortalité estimé dans nos analyses.

Le tableau 4 indique ainsi que le total des décès par mésothéliome en France sur près d'un siècle (1955-2050) est de 41,4 % supérieur pour l'estimation en hypothèse haute (près de 61 milliers de décès) à l'estimation en hypothèse basse (autour de 43 milliers) : cette différence est considérable. La question du choix de l'hypothèse la plus vraisemblable se posera en de bien meilleurs termes lorsque les données d'incidence du PNSM permettront un recul plus important et que la procédure de déclaration obligatoire du mésothéliome [34], qui entre en œuvre sur tout le territoire français en 2012, produira des données d'incidence qui permettront de mieux analyser la validité des diagnostics de mésothéliome sur les certificats de décès. Il sera alors plus aisé de raisonner sur l'écart entre le codage des données et la mortalité réelle pour permettre de faire des choix plus éclairés en matière de codage.

I Tableau 4 I

Nombre de décès par mésothéliome en France observés de 1955 à 2009 et estimés par projection de 2010 à 2050.

période	Hypothèse Basse			Hypothèse Haute		
	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	Total	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	Total
1955-2009	19 359	5 784	25 143	24 649	11 188	35 837
2010-2050	12 469	5 353	17 822	16 106	8 778	24 884
Total	31 828	11 137	42 965	40 755	19 966	60 721

Hypothèse basse : avant 2000 : 163 avec décote ; après 2000 : C45.0 + C45.9.

Hypothèse haute : avant 2000 : 163 sans décote ; après 2000 : C38.4 + C45.0 + C45.9.

Comme on l'a signalé, alors que globalement la modélisation peut être considérée comme satisfaisante, le modèle adopté montre des divergences importantes entre les taux de mortalité observés et modélisés pour les années antérieures aux années 1970 pour les sujets les plus âgés (cf. figures 9 et 10). Il est vraisemblable que ceci est dû au codage des données de mortalité antérieures à 1968, année à partir de laquelle les premières données de mortalité comportant le diagnostic de mésothéliome en France ont été produites par l'Inserm. En effet, pour la période de 1955 à 1967, les versions 6 et 7 de la CIM ne disposaient pas de code spécifique pour le mésothéliome pleural. L'Ined, qui était à cette époque en charge de la codification des causes de décès, a donc utilisé une méthode de « rétropolation » permettant de distinguer les mésothéliomes des cancers du poumon à partir de la proportion relative entre ces deux pathologies observées plus tard, à partir de l'utilisation de la version 8 de la CIM. Il en résulte que les données de mortalité de la période d'avant 1968 sont des estimations et non pas des observations. Elles sont donc nécessairement plus imprécises que les données observées à partir de 1968, ce que l'on peut distinguer sur les figures de 1 à 4. Toutefois, il était important de disposer d'une série longue de données pour que la modélisation puisse servir de base à des projections sur plusieurs décennies, et nous avons choisi d'intégrer à notre étude des

données de mortalité à partir de 1955, mises à disposition par l'Ined pour la période de 1955 à 1967. Le décrochage observé sur les figures 9 à 14 entre la mortalité observée pour la période précédant 1968 et la mortalité estimée par la modélisation peut s'expliquer, au moins en partie, par la qualité des données.

Au total, il faut insister sur l'incertitude quant au nombre estimé de décès par mésothéliome pleural. Sur la période complète que nous avons choisie, avec la mortalité observée de 1955 à 2009 puis les estimations par projection de 2010 à 2050, le tableau 4 montre que pour les deux sexes, selon les hypothèses retenues, il y aurait déjà eu environ 25 à 36 milliers de décès par mésothéliome en France durant les 55 années précédant 2010, et qu'on pourrait en attendre de 18 à 25 milliers pour les 40 années suivantes.

10.2 Limites liées aux données d'exposition à l'amiante

Les prédictions de notre modèle sont également dépendantes des approximations qu'il a été nécessaire de bâtir quant à l'exposition professionnelle et environnementale, passée et future, de la population vivant en France.

Il existe des travaux relativement récents fournissant des estimations de l'évolution des expositions professionnelles en France [35-37], mais elles ne correspondent pas suffisamment avec la période considérée dans notre étude pour être prises en compte directement. De plus, elles ne fournissent aucune indication sur les sources d'exposition extra-professionnelles qui seraient à l'origine d'environ 20 % de l'incidence des mésothéliomes pleuraux [19]. Nous avons donc été amenés à construire des indicateurs d'exposition, alors que la vraisemblance des paramètres introduits dans notre modèle ne peut être appréciée qu'en comparant la mortalité estimée à la mortalité observée pour la période allant jusqu'en 2009, et qu'il est impossible de mesurer à l'échelle de toute la population l'exposition passée à l'amiante. Il est évident que les indicateurs construits reposent entièrement sur des hypothèses qui ne reflètent qu'imparfaitement la réalité des expositions à l'amiante en France.

Il est important de souligner que les fonctions d'exposition construites pour ce modèle ont dans l'ensemble tendance à sous-estimer l'exposition future. En effet, la fonction modélisant l'exposition environnementale qui a été retenue suppose que la population ne serait plus exposée à l'amiante à partir de 2009. C'est là une hypothèse évidemment fautive, car même si cette fonction maximise la vraisemblance statistique de nos estimations de mortalité, il est certain qu'il reste encore de l'amiante dans l'environnement et que des pans de la population y seront exposés pendant encore de nombreuses années, bien que vraisemblablement à des niveaux plus faibles que dans les périodes antérieures. Cette hypothèse ne peut qu'induire un effet « optimiste » sur les prévisions issues de la modélisation.

Quant à l'exposition professionnelle, nous n'avons pas tenu compte du décret d'interdiction de l'amiante dans la construction de la fonction centrée choisie pour la simuler, car il est évident que l'exposition professionnelle n'a pas cessé brutalement au 1^{er} janvier 1997, comme le montre la matrice emplois-exposition spécifique de l'amiante [38] consultable sur le site Evalutil¹. De plus, il existe une situation d'exposition nouvelle à l'amiante qui découle de l'activité des chantiers de désamiantage, qui ne respectent pas toujours la réglementation stricte destinée à protéger les ouvriers et techniciens du désamiantage [31]. Il est difficile, en l'absence d'étude spécifique, de quantifier ce type d'exposition professionnelle, dont les effets sanitaires ne pourront être constatés que dans le futur, compte tenu du temps de latence avant la survenue des maladies provoquées par l'inhalation d'amiante. Cette exposition n'est pas modélisée dans l'étude présente, ce qui constitue aussi un facteur de sous-estimation de la mortalité future.

10.3 Conclusions

Au total, il faut insister sur les incertitudes des résultats proposés. Ces incertitudes concernent aussi bien la période prédite par notre modélisation de la future stabilisation de la mortalité par mésothéliome (2026 ou 2040), que le niveau des taux de mortalité et des effectifs de décès à cette échéance, qui doivent donc être considérés comme indicatifs. Par contre, il semble mieux établi de considérer que le pic de mortalité a déjà été atteint au cours de la décennie écoulée, et que les niveaux de mortalité sont à l'heure actuelle en décroissance.

Il faut distinguer, pour la période récente des années 2000, les résultats en termes de nombre de décès d'une part, et en termes de taux de mortalité d'autre part. Alors que l'on constate une

¹ [http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/\(S\(ficjt3552l0bjx2hkbcqrd45\)\)/accueil.aspx](http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/(S(ficjt3552l0bjx2hkbcqrd45))/accueil.aspx)

augmentation ininterrompue jusqu'en 2009 du nombre de décès par mésothéliome (figures 13 et 14), la modélisation en termes de taux de mortalité suggère (à part chez les femmes en hypothèse basse) que le pic a déjà été atteint (figures 11 et 12). Comme on l'a souligné, cette apparente discordance est due au vieillissement général de la population : les classes d'âge les plus élevées sont de plus en plus nombreuses avec le temps, c'est pour cette raison que même un taux de mortalité par mésothéliome plus faible s'accompagne alors d'un nombre plus important de décès.

Il faut également souligner que différentes dynamiques, ou plutôt des dynamiques décalées dans le temps, sont à l'œuvre selon les cohortes de naissance. Quand on décompose le taux de mortalité par grandes classes d'âge (sujets âgés de 25-49, 50-69, 70-89 ; cf figures 3 et 4), on observe que les **sujets les plus âgés**, ayant été exposés lors d'une période d'importation grandissante d'amiante et donc d'exposition croissante, et cela pendant toute leur carrière professionnelle, présentent un taux de mortalité par mésothéliome qui est toujours en phase ascendante, selon les dernières données disponibles de 2009. Les **sujets d'âge intermédiaire**, s'ils ont été exposés fortement, comme leurs aînés, l'ont été seulement au début de leur carrière professionnelle. Ils ont été ensuite exposés en moyenne à des niveaux moindres après le milieu des années 1970, période où les premières réglementations ont été édictées et où le tonnage d'importation d'amiante a commencé à décroître. Compte tenu du temps de latence, cette cohorte a déjà vu son taux de mortalité diminuer au cours des années 2000. Ce décalage dans le temps du pic de mortalité est également vrai pour la **cohorte la plus jeune**, ce qui va dans le même sens, bien que pour cette sous-population les effectifs soient trop réduits pour en tirer une conclusion fiable.

Finalement, on observe ainsi le déplacement dans le temps de plusieurs ondes - des vagues de décès par mésothéliome pleural - dont les sommets représentent autant de pics de mortalité sur les cohortes successives de travailleurs et dont l'occurrence temporelle est liée à l'allure de la courbe d'utilisation de l'amiante dans l'économie du pays et à ses effets, décalés en raison du temps de latence entre exposition et survenue de la maladie. Nos projections concernent l'effet global des expositions à l'amiante en considérant l'ensemble des classes d'âges agglomérées, qui est la résultante des effets par classes d'âge.

En conclusion, ce travail nous amène à réviser les prévisions qui avaient été faites lors des travaux publiés voici une douzaine d'années sur les données françaises [5-7]. Ceux-ci, dans leurs hypothèses les plus pessimistes, avaient fait état de projections de mortalité par mésothéliome atteignant un pic autour de 1 500 décès masculins par an aux alentours de 2020-2030. Malgré les diverses limites de la modélisation réalisée, il est vraisemblable, d'après la présente étude, que le pic soit déjà passé, le nombre maximum de décès annuels par mésothéliome plafonnant, pour les deux sexes, à 850 dans l'hypothèse basse de codage et à 1 100 dans l'hypothèse haute.

Toutefois, si on peut certainement considérer que les prévisions antérieures étaient trop pessimistes, il ne faut pas moins souligner que **l'impact sanitaire de l'amiante reste aujourd'hui, et sera encore longtemps un problème majeur**. Il faut en effet tenir compte des autres pathologies induites par l'amiante ; ainsi, l'estimation basse de la fraction des cancers du poumon attribuables à l'amiante, est de 13 % [1] : en termes de mortalité, le nombre de décès provoqués par cancers broncho-pulmonaires attribuables à l'amiante est de l'ordre du double de celui des décès par mésothéliome. C'est ainsi qu'il faut s'attendre, d'ici 2050, à un nombre de décès par cancer dus à l'amiante de l'ordre de 50 à 75 milliers, sans même compter d'autres cancers (larynx, ovaires) pour lesquels la responsabilité de l'amiante a été récemment confirmée par le Circ [39].

Bibliographie

- [1] Imbernon E. Estimation du nombre de bas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. 2003. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire.
- [2] Doll R, Peto J. Asbestos: Effects on Health of Exposure to Asbestos. 1985. U. K., Her Majesty's Stationery Office.
- [3] Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med* 1992;34(7):718-721.
- [4] Marinaccio A, Binazzi A, Cauzillo G, Cavone D, Zotti RD, Ferrante P, *et al.* Analysis of latency time and its determinants in asbestos related malignant mesothelioma cases of the Italian register. *Eur J Cancer* 2007;43(18):2722-2728.
- [5] Banaei A, Auvert B, Goldberg M, Gueguen A, Luce D, Goldberg S. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occup Environ Med* 2000;57(7):488-494.
- [6] Ilg AG, Bignon J, Valleron AJ. Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France. *Occup Environ Med* 1998;55(11):760-765.
- [7] Peto J, Decarli A, La VC, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79(3-4):666-672.
- [8] Montanaro F, Bray F, Gennaro V, Merler E, Tyczynski JE, Parkin DM, *et al.* Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):791-803.
- [9] Ulvestad B, Kjaerheim K, Moller B, Andersen A. Incidence trends of mesothelioma in Norway, 1965-1999. *Int J Cancer* 2003;107(1):94-98.
- [10] Price B, Ware A. Mesothelioma trends in the United States : an update based on Surveillance, Epidemiology, and End Results Program data for 1973 through 2003. *Am J Epidemiol* 2004;159(2):107-112.
- [11] Weill H, Hughes JM, Churg AM. Changing trends in US mesothelioma incidence. *Occup Environ Med* 2004;61(5):438-441.
- [12] Burdorf A, Jarvholm B, Englund A. Explaining differences in incidence rates of pleural mesothelioma between Sweden and the Netherlands. *Int J Cancer* 2005;113(2):298-301.
- [13] Engholm G, Englund A. Asbestos hazard in the Swedish construction industry--recent trends in mesothelioma incidence. *Scand J Work Environ Health* 2005;31 Suppl 2:27-30.
- [14] Hemminki K, Hussain S. Mesothelioma incidence has leveled off in Sweden. *Int J Cancer* 2008;122(5):1200-1201.
- [15] Overall evaluation of carcinogenicity : an updating of IARC Monographs Volumes 1-42. 1987. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, suppl.7.

- [16] Grosclaude P., Bossard N., Remontet L., Belot A., Arveux P., Bouvier A.-M. *et al.* *Survie des patients atteints de cancer en France : étude des registres du réseau Francim*. Paris: Springer-Verlag; 2007.
- [17] Le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). *Présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998-2004)*. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2006.
- [18] Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know? *Eur J Cancer Prev* 2009.
- [19] Goldberg S, Rey G, Luce D, Gilg S, I, Rolland P, Brochard P, *et al.* Possible effect of environmental exposure to asbestos on geographical variation in mesothelioma rates. *Occup Environ Med* 2010;67(6):417-421.
- [20] Segura O, Burdorf A, Looman C. Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherlands. *Occup Environ Med* 2003;60(1):50-55.
- [21] Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *Br J Cancer* 2005;92(3):587-593.
- [22] Tan E, Warren N, Darnton AJ, Hodgson JT. Projection of mesothelioma mortality in Britain using Bayesian methods. *Br J Cancer* 2010;103(3):430-436.
- [23] Murayama T, Takahashi K, Natori Y, Kurumatani N. Estimation of future mortality from pleural malignant mesothelioma in Japan based on an age-cohort model. *Am J Ind Med* 2006;49(1):1-7.
- [24] Myojin T, Azuma K, Okumura J, Uchiyama I. Future Trends of Mesothelioma Mortality in Japan Based on a Risk Function. *Ind Health* 2012.
- [25] Kjaergaard J, Andersson M. Incidence rates of malignant mesothelioma in Denmark and predicted future number of cases among men. *Scand J Work Environ Health* 2000;26(2):112-117.
- [26] Leigh J, Driscoll T. Malignant mesothelioma in Australia, 1945-2002. *Int J Occup Environ Health* 2003;9(3):206-217.
- [27] Clements M, Berry G, Shi J, Ware S, Yates D, Johnson A. Projected mesothelioma incidence in men in New South Wales. *Occup Environ Med* 2007;64(11):747-752.
- [28] Riaz SP, Coupland VH, Luchtenborg M, Peake MD, Moller H. Mesothelioma incidence projections in South East England. *Eur Respir J* 2012.
- [29] Bélot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, *et al.* *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*. Saint-Maurice : Institut de Veille Sanitaire; 2008.
- [30] Iwatsubo Y, Pairon JC, Pierre N, *et al.* *Évaluation de l'incidence du mésothéliome pleural en France*. Paris : Ministère du travail; 1995.
- [31] Bourges P, Guimon M, Héry M, Lamy D. *Chantiers de désamiantage : résultats de la campagne de contrôle 2006 « Inspection du travail – Prévention des risques professionnels des caisses de Sécurité sociale », retour sur les campagnes 2004 et 2005*. [208], 87-94. 2007. Institut national

de recherche et de sécurité (INRS).» Hygiène et sécurité du travail – cahier de notes documentaires.

- [32] McCullagh P, Nelder JA Generalized Linear Models. London : Chapman and Hall; 1989.
- [33] Lebarbier E, Mary-Huard T. Une introduction au critère BIC : fondements théoriques et interprétation. Journal de la Société Française de Statistique 2006;1(147):39-58.
- [34] Chérié-Chalinne L, Imbernon E. Déclaration obligatoire des mésothéliomes : contexte, résultats de la phase pilote, perspectives. 1. 24-1-2012. Saint-Maurice, BEHWeb, Institut de Veille Sanitaire.
- [35] Goldberg M, Banaei A, Goldberg S, Auvert B, Luce D, Gueguen A. Past occupational exposure to asbestos among men in France. Scand J Work Environ Health 2000;26(1):52-61.
- [36] Goulard H, Homère J, Goldberg M, Imbernon E. Exposition professionnelle à l'amiante des artisans retraités en France. Congrès Adelf-Epiter. Bruxelles
- [37] Imbernon E, Goldberg M, Spyckerelle Y, Steinmetz J, Bonenfant S, Fournier B. Utilisation d'une matrice emplois-exposition pour l'identification des retraités ayant été exposés à l'amiante au cours de leur vie professionnelle : résultats et évaluation du projet ESPACES. Rev Epidemiol Santé Publ 2004;(52):7-17.
- [38] Lacourt A, Brochard P, Ducamp S. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante - Matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante. 2010. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.
- [39] Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El GF, *et al.* A review of human carcinogens--part C : metals, arsenic, dusts, and fibres. Lancet Oncol 2009;10(5):453-454.

Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France

Projections à l'horizon 2050

Introduction : L'exposition à l'amiante provoque, après plusieurs décennies de temps de latence, la survenue de mésothéliomes. Plusieurs études publiées il y a une douzaine d'années prévoient qu'en France le pic de mortalité masculine par mésothéliome aurait lieu vers 2020-2030 avec un nombre de décès annuels compris entre 1 000 et 1 500. Cette étude a pour objectif de renouveler ce type de projection de mortalité par mésothéliome avec les données françaises les plus récentes.

Méthodes : Les données de mortalité observées jusqu'en 2009 ont été utilisées, ainsi que les données des recensements et des projections démographiques. L'exposition professionnelle et environnementale à l'amiante de la population vivant en France a été modélisée à partir des volumes d'importation de ce minéral. Un modèle de Poisson prédictif de la mortalité a été mis au point, sur la base de ces paramètres, permettant d'obtenir des projections de mortalité jusqu'en 2050, pour les deux sexes.

Résultats : Le pic de mortalité par mésothéliome semble avoir déjà été atteint - en France - au début des années 2000, avec de 600 à 800 décès annuels chez les hommes et de 100 à 200 chez les femmes. La mortalité est en train de diminuer et, selon nos projections, se stabilisera vers 2030 au niveau où elle était à la fin des années 1970.

Conclusion : Bien que la mortalité par mésothéliome ait commencé à décroître plus tôt qu'on ne le pensait, il faut s'attendre à 18 à 25 milliers de décès par mésothéliome d'ici 2050 en France. Pour considérer la mortalité attribuable à l'amiante dans son ensemble, il convient d'ajouter à ces estimations un nombre plus grand encore de décès par cancer broncho-pulmonaire, provoqués aussi par l'exposition passée à l'amiante.

Mots clés : amiante, mésothéliome, cancer de la plèvre, modélisation

Modelling of Pleural Mesothelioma Mortality Evolution in France

Projections to 2050

Introduction: Mesothelioma is a consequence of asbestos exposition, after decades of latency. A dozen years ago, several studies predicted that, in France, mortality would increase until 2020-2030, with up to 1,000 to 1,500 annual deaths. The present study is aimed at revising these figures with new projections based on more recent French mortality data.

Methods: Observed mortality data up to 2009 has been used, as well as census data and demographic projections. Occupational and environmental exposition of the French population to asbestos has been simulated with importation volumes of this mineral. A Poisson regression based on these parameters converged towards mortality projections up to 2050 for both sexes.

Results: The mesothelioma mortality peak seems to have been already reached, in France, soon after 2000, with 600 to 800 male and 100 to 200 female yearly deaths. Mortality is now decreasing, and will stabilize, according to our projections, around 2030 at the level reached at the end of the 1970s.

Conclusion: Even if mesothelioma mortality has started to decrease in France earlier than thought, 18 to 25 thousands lethal mesotheliomas are expected before 2050 in this country. A higher number of lung cancer deaths, also caused by past asbestos exposure, must be added to this figure.

Citation suggérée :

Goldberg S, Rey G Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France. Projections à l'horizon 2050. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012. 27 p. Disponible à partir de l'URL : <http://www.invs.sante.fr>