

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 2010

Thèse n°1738

THÈSE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologies, Santé

Option : Épidémiologie et Santé Publique

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 décembre 2010

Par Aude Lacourt

Né(e) le 25 novembre 1982 à Agen

Mésothéliome : étiologie professionnelle à partir d'enquêtes cas-témoins françaises

Membres du Jury

M le Pr Roger SALAMONPrésident
M le Pr Christophe PARISRapporteur
Mme le Pr Isabelle STÜCKERRapporteur
M Amhadou ALIOUM.....Juge
M le Pr Marcel GOLDBERG.....Juge
M le Pr Patrick BROCHARDDirecteur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Roger Salamon,

Je vous remercie chaleureusement d'avoir bien voulu présider cette thèse, et vous exprime mon sincère respect.

A Monsieur le Professeur Christophe Paris,

Je vous remercie d'avoir accepté spontanément de juger cette thèse et d'en être le rapporteur. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Madame Isabelle Stücker,

Je suis très touchée de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et d'en être le rapporteur. Veuillez accepter mes plus sincères remerciements pour votre présence dans ce jury et soyez assurée, Madame, de tout mon respect et de ma profonde gratitude.

A Monsieur Amhadou Alioum,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury de thèse. Soyez assuré, Monsieur, de mon plus profond respect.

A Monsieur le Professeur Marcel Goldberg,

Je vous remercie pour votre gentillesse et tous les précieux conseils que vous m'avez prodigué tout au long de ces trois années. Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Patrick Brochard,

Recevez, Monsieur Brochard, mes plus sincères remerciements pour m'avoir accueillie dans votre laboratoire. Je tiens également à vous exprimer toute ma reconnaissance pour ces trois années de thèse que j'ai passées à vos côtés. Au cours de ces années, votre grande

disponibilité, votre rigueur scientifique, votre enthousiasme et vos précieux conseils m'ont permis de travailler dans les meilleures conditions. La confiance que vous m'avez accordée ainsi que nos nombreuses discussions m'ont permis de progresser. Soyez assuré, Monsieur, de toute mon estime et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Rachid Salmi,

Un grand merci pour tous ces conseils avisés, l'aide et le soutien apportés tout au long de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mes sincères remerciements.

A Madame Ellen Imbernon,

Veuillez trouver ici, l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir permis d'utiliser les divers outils mis au point au sein du DST-InVS. Sans eux cette étude n'aurait pas vu le jour. Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements.

A Madame Joëlle Févotte,

Je vous exprime ma gratitude pour notre collaboration et pour la sympathie que vous m'avez témoignée au cours de mes trois années de thèse. Soyez assurée de mon profond respect.

A Mesdames Anabelle Gilg Soit Ilg et Marie Houot,

Je vous adresse ma sincère reconnaissance pour le temps passé à répondre à l'ensemble de mes attentes et questions.

A Madame Karen Leffondré,

J'ai énormément appris à tes côtés et je te suis très reconnaissante pour le temps que tu m'as consacré. Un grand merci pour nos discussions interminables et j'espère vivement que notre collaboration se poursuivra dans le futur car travailler avec toi a été un vrai plaisir.

Aux Essatiens, Sabyne Audignon-Durand, Stéphane Ducamp, Céline Gramond, Julie Homère, Dorothée Provost et Patrick Rolland,

Merci pour votre accueil, votre soutien, votre aide et surtout votre gentillesse. J'ai pu trouver en vous des collègues de travail chaleureux, des partenaires sportifs acharnés presque aussi fous que moi mais surtout de formidables amis. Soyez assurés de ma reconnaissance pour votre disponibilité, votre écoute et votre gentillesse tout au long de mon parcours.

A Madame Cécile Dubourg et Madame Christel Dantas,

Je tiens à vous remercier pour votre aide au quotidien. Vous avez contribué avec beaucoup de gentillesse à aplanir les difficultés en tous genres. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

A toute l'équipe du Laboratoire santé travail environnement pour son accueil chaleureux, sa gentillesse et son soutien, et le plaisir de travailler dans une ambiance amicale. J'espère pouvoir continuer marcher sur le même chemin que vous encore quelque temps.

A ma famille, et mes amis qui m'accompagnent depuis toujours et qui m'ont toujours soutenu dans mes choix.

Enfin, à Julien,

Tu m'as toujours soutenue, encouragée et ce même dans les moments difficiles...Ensemble, nous avons su vaincre le crabe et nous sommes arrivés à bout de ces trois années de thèse. Un grand merci, sans toi, je n'aurais jamais pu mener à bien ce grand projet.

Résumé

Le mésothéliome pleural est considéré comme très spécifique d'une exposition à l'amiante. Cependant, certains aspects de l'étiologie de cette maladie n'ont pas encore été bien caractérisés. Les objectifs de cette étude sont : i) d'estimer la relation dose-effet entre exposition professionnelle aux fibres d'amiante et survenue de mésothéliome pleural selon différents indicateurs temporels d'exposition ; ii) d'étudier l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre sur le risque de survenue de mésothéliome pleural et iii) d'identifier les professions et secteurs d'activité à risque de survenue de mésothéliome pleural à partir de données recueillies sur une période de 20 ans. Les cas provenaient de ceux recrutés dans une précédente étude cas-témoins réalisée entre 1987 et 1993 et des cas enregistrés dans le programme national de surveillance du mésothéliome entre 1998 et 2006 (1 199 hommes). Les témoins ont été appariés en fréquence sur l'année de naissance et le sexe (2 378 hommes). L'exposition professionnelle à l'amiante, aux laines minérales et à la silice a été évaluée à partir de matrices emplois-exposition. Les relations dose-effet ont été estimées à l'aide du modèle logistique et leur forme a été obtenue grâce à l'utilisation de fonctions splines cubiques restreintes. Si la relation dose-effet à l'amiante est bien confirmée (particulièrement aux faibles doses), cette étude apporte de nouveaux résultats sur la relation temps-effet (rôle du temps écoulé depuis la dernière exposition ou effet de l'âge à la première exposition). Elle ouvre également de nouvelles perspectives sur le rôle des co-expositions (laines minérales) et permet d'identifier de nouvelles activités à risque, comme les mécaniciens automobiles.

Mots clés : mésothéliome, amiante, laines minérales, silice cristalline, études cas-témoins, hommes, splines cubiques restreintes, relation dose-effet, relation temps-effet.

Abstract

Asbestos exposure is recognized as the primary cause of pleural mesothelioma. However, some aspects of etiology of this disease have not been well characterized. The objective of this study was to elucidate dose-response relationships of temporal pattern of occupational asbestos exposure in males, using case-control data, to study effect of man made vitreous fibers and silica dust on the risk of pleural mesothelioma and finally, to describe occupations and industries at high risk for this cancer among men in France according a period of twenty years of observation. Cases came from a French case-control study conducted in 1987-1993 and from the French National Mesothelioma Surveillance Program in 1998-2006 (1,199 males). Population controls were frequency matched by sex and year of birth (2,378 males). Occupational asbestos exposure was evaluated with a job-exposure matrix. The dose-response relationships were estimated using logistic regression models and form of this relationship were estimated using restricted cubic spline functions. Dose-response relationship was confirmed (particularly for lowest doses). However, this study provides new results about time-effect relationships (role of time since last exposure or effect of age at first exposure). This study opens up new prospects on the role of co-exposure (mineral wool) and permit to identify new activities at risk for pleural mésothéliome as motor vehicle mechanics.

Keywords: mesothelioma, asbestos, mineral wool, silica dust, case-control study, male, restricted cubic splines, dose-effect relationship, time-effect relationship.

Table des matières

LISTE DES TABLEAUX	19
LISTE DES FIGURES.....	25
ABRÉVIATIONS	27
1 CONTEXTE ET ÉTAT D'AVANCEMENT DES CONNAISSANCES.....	29
1.1 Quelques notions sur le mésothéliome pleural	29
1.2 Généralités sur les fibres et poussières alvéolaires étudiées.....	30
1.2.1 Les fibres : amiante et laines minérales	30
1.2.1.1 Fibres d'amiante.....	31
1.2.1.2 Laines minérales.....	33
1.2.2 Poussières alvéolaires de silice cristalline libre	35
1.3 Circonstances d'exposition professionnelle	37
1.4 Facteurs étiologiques du mésothéliome pleural.....	39
1.4.1 Étude de la relation entre amiante et mésothéliome en France à partir d'études cas-témoins.....	49
1.4.1.1 Étude multicentrique en population hospitalière réalisée entre 1987-1993	49
1.4.1.2 Étude multicentrique en population générale réalisée entre 1998-2002 dans le cadre du PNSM	50
1.4.1.3 Comparaison des résultats des deux études cas-témoins françaises.....	50
2 OBJECTIFS DE L'ÉTUDE	53

3	POPULATION ET MÉTHODES	55
3.1	Schéma d'étude	55
3.2	Population d'étude	55
3.2.1	Cas	55
3.2.2	Témoins	57
3.3	Recueil de l'information	60
3.3.1	Questionnaires	60
3.3.2	Calendriers professionnels	62
3.4	Évaluation des expositions professionnelles à partir de matrices emplois- exposition (MEE)	66
3.4.1	Généralités sur les MEE	66
3.4.2	Matrice amiante	68
3.4.2.2	Matrice professions-exposition	71
3.4.2.3	Évaluation de l'exposition des emplois	72
3.4.2.3.1	Probabilité d'exposition	73
3.4.2.3.2	Fréquence d'exposition	76
3.4.2.3.3	Intensité d'exposition	79
3.4.2.3.4	Synthèse	81
3.4.2.4	Historisation	82
3.4.2.5	Validation de la MEE amiante	86
3.4.2.5.1	Application de la MEE amiante à l'échantillon d'histoires professionnelles constitué en population générale par le DST-InVS	86
3.4.2.5.2	Application de la matrice à l'étude cas-témoins PNSM 1998-2002 et confrontation des résultats avec ceux issus de l'expertise	87
3.4.3	Autres matrices « Matgéné »	88

3.4.3.1	Laines minérales.....	89
3.4.3.2	Poussières alvéolaires de silice cristalline.....	90
3.4.3.3	Matrices « Matgéné » : synthèse	92
3.4.4	Indicateurs d'exposition par sujet	93
3.5	Analyse statistique.....	95
3.5.1	Généralité sur le modèle logistique	95
3.5.2	Choix de la meilleure stratégie d'ajustement	96
3.5.3	Étude de la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural	98
3.5.3.1	Étude de l'effet des indicateurs temporels d'exposition sur le mésothéliome pleural	98
3.5.3.2	Modèle de Cox avec variables dépendantes du temps	101
3.5.3.2.1	Généralités	101
3.5.3.2.2	Adaptation du modèle de Cox aux études cas-témoins.....	103
3.5.4	Étude de l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre sur le mésothéliome pleural.....	105
3.5.5	Étude du risque de mésothéliome pleural par secteur et par profession	107
4	RÉSULTATS	111
4.1	Validation de la MEE amiante version 2007	111
4.1.1	Application à l'échantillon d'histoires professionnelles	111
4.1.1.1	Prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante en 2007.....	111
4.1.1.2	Prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante vie entière.....	114
4.1.2	Comparaison des données de la matrice avec celles de l'expertise à partir de l'enquête cas-témoins PNSM 1998-2002.....	118
4.1.2.1	Qualités intrinsèques de la MEE amiante version 2007	118

4.1.2.2	Comparaison de la relation dose-effet estimée selon deux méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante	119
4.2	Principales caractéristiques des sujets	121
4.3	Choix de la meilleure stratégie d'ajustement.....	129
4.4	Estimation de la relation dose-effet amiante et mésothéliome	133
4.4.1	Effet des indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural	133
4.4.1.1	Description des hommes exposés selon différents indicateurs d'exposition professionnelle à l'amiante	133
4.4.1.2	Effet de divers indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural.....	134
4.4.1.2.1	Effet de l'intensité et de la durée totale d'exposition.....	135
4.4.1.2.2	Effet du temps écoulé depuis la dernière exposition.....	139
4.4.1.2.3	Effet de l'âge à la première exposition	142
4.4.2	Évolution de la proportion de sujets exposés aux fibres d'amiante au cours du temps	144
4.4.3	Effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre sur le logit de mésothéliome pleural.....	149
4.4.3.1	Description des sujets selon différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales et à la silice cristalline.....	149
4.4.3.2	Effet de différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales et à la silice sur le logit de mésothéliome pleural.....	152
4.4.3.2.1	Analyse ajustée sur l'exposition professionnelle à l'amiante	152
4.4.3.2.2	Analyse de sous groupes.....	154
4.5	Étude des professions et secteurs à risque de mésothéliome pleural.....	159

4.5.1	Professions à risque de mésothéliome pleural.....	159
4.5.2	Secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural	165
5	DISCUSSION	171
5.1	Population d'étude	171
5.1.1	Sélection des cas.....	172
5.1.2	Sélection des témoins	175
5.2	Évaluation de l'exposition professionnelle à partir de matrices emplois-exposition	178
5.2.1	Limites des MEE pour l'évaluation de l'exposition professionnelle dans les études épidémiologiques	179
5.2.2	Validation de la MEE	182
5.2.2.1	Application de la MEE amiante à l'échantillon d'histoires professionnelles.....	182
5.2.2.2	Comparaison des données de la matrice avec celles de l'expertise à partir de l'enquête cas-témoins PNSM 1998-2002	183
5.2.2.2.1	Qualités intrinsèques de la MEE amiante	184
5.2.2.2.2	Comparaison de la relation dose-effet obtenue selon deux méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle	185
5.2.2.3	Application de la MEE amiante aux données de l'étude ICARE relative au cancer broncho-pulmonaire.....	188
5.2.3	Construction de futures MEE	189
5.3	Stratégie d'ajustement	192
5.4	Étude de l'effet de différents indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur le risque de mésothéliome pleural	195
5.4.1	Effet du temps écoulé depuis la dernière exposition.....	196

5.4.2	Effet de l'âge à la première exposition.....	198
5.4.3	Stratégie de modélisation de l'effet des divers indicateurs de l'exposition professionnelle à l'amiante.....	203
5.5	Effet des laines minérales et des poussières alvéolaires de silice cristalline libres sur la survenue de mésothéliome pleural	205
5.5.1	Effet des laines minérales sur la survenue de mésothéliome pleural	205
5.5.2	Effet des poussières alvéolaires de silice cristalline libre	210
5.6	Étude des professions et secteurs à risque de mésothéliome pleural.....	212
5.6.1	Comparaison des différentes stratégies d'analyse.....	212
5.6.2	Professions à risque de mésothéliome.....	213
5.6.3	Secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural	215
	CONCLUSION.....	219
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	223
	LISTE DES PUBLICATIONS.....	235
	ANNEXES.....	239
	Annexe 1 : le programme national de surveillance du mésothéliome : description générale	241
	Annexe 2 : questionnaire administré dans l'étude cas-témoins réalisée entre 1987-1993	245
	Annexe3 : questionnaire administré pour l'enquête des cas enregistrés dans le PNSM	257

Annexe 4 : synthèse des études cas-témoins portant sur le mésothéliome pleural – document de travail.....	297
Annexe 5 : guide technique de la matrice emplois-exposition amiante « version 2007 »	327
Annexe 6 : document synthétique de la matrice emplois-exposition amiante « version 2007 ».....	347
Annexe 7 : articles publiés	353
Annexe 8 : manuscrits soumis	377

Liste des tableaux

Tableau 1 : Codage des calendriers professionnels selon l'origine des sujets (cas A, cas B, témoins T1 et témoins T2). Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et survenue de mésothéliome pleural, France, 1987-2006.	65
Tableau 2 : Présentation générale classique d'une matrice emplois-exposition spécifique d'une nuisance.....	67
Tableau 3 : Définition des variables de la matrice secteurs-exposition version 2007.	71
Tableau 4 : Définition des variables de la matrice professions-exposition version 2007	72
Tableau 5 : Définition de la probabilité d'exposition d'un emploi lors d'un contact direct, matrice amiante 2007.	74
Tableau 6 : Définition de la probabilité d'exposition d'un emploi lors d'un contact indirect, matrice amiante version 2007.	75
Tableau 7 : Définition de la fréquence d'exposition due aux tâches spécifiques d'un emploi F_s lors d'un contact direct avec des MCA, matrice amiante 2007.....	77
Tableau 8 : Définition de la fréquence d'exposition due à l'ambiance d'un emploi F_a lors d'un contact direct avec des MCA, matrice amiante 2007.....	78
Tableau 9 : Définition de la fréquence d'exposition due à l'ambiance d'un emploi F_a lors d'un contact indirect avec des MCA, matrice amiante 2007.....	79
Tableau 10 : Définition de l'intensité d'exposition due à l'ambiance d'un emploi I_a lors d'un contact direct avec des MCA, matrice amiante 2007.....	80
Tableau 11 : Définition de l'intensité d'exposition due à l'ambiance d'un emploi I_a lors d'un contact indirect avec des MCA, matrice amiante 2007.....	81
Tableau 12 : Définition des paramètres d'exposition et exemples de valeurs à affecter pour calculer des indices d'exposition, matrice amiante 2007.....	82

Tableau 13 : Indices d'exposition utilisés pour évaluer l'exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières alvéolaires de silice cristalline à partir des matrices emplois-exposition réalisées dans le cadre du programme Matgéné.	93
Tableau 14 : Prévalence d'exposition vie professionnelle entière en fonction du niveau maximum atteint et selon le sexe, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.....	115
Tableau 15 : Comparaison de deux séries de rapport de cotes obtenues à partir d'une évaluation de l'exposition professionnelle par la matrice emplois-exposition amiante version 2007 ou par expertise de calendriers professionnels à partir des données de l'enquête cas-témoins PNSM conduite entre 1998-2002.	120
Tableau 16 : Distribution des hommes selon l'âge, la cohorte de naissance et le dernier emploi occupé (grand groupe de la CITP édition 1968) au moment du diagnostic/interview dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.	123
Tableau 17 : Répartition du nombre d'emplois-périodes (effectif supérieur ou égal à 50) selon l'intitulé de la profession codée à l'aide de la nomenclature CITP édition 1968 en fonction de divers facteurs d'exposition professionnelle (fibres d'amiante, laines minérales et poussières de silice cristalline libre) étudiés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.	124
Tableau 18 : Répartition du statut d'exposition (exposés vs non exposés) et de la probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie en fonction des divers facteurs de risque étudiés (fibres d'amiante, laines minérales et poussières de silice cristalline libre) chez les hommes dans une étude cas-témoins portant sur	

l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.....	128
Tableau 19 : Statut d'exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre en fonction du statut d'exposition professionnelle à l'amiante chez les hommes dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.	129
Tableau 20 : Différentes stratégies de modélisation de l'effet de l'indice cumulé d'exposition et du temps écoulé depuis la dernière exposition chez les hommes exposés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins.	132
Tableau 21 : Description de différents indicateurs d'exposition professionnelle à l'amiante chez les sujets exposés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins, France, 1987-2006.	134
Tableau 22 : Effet de l'indice moyen d'exposition et de la durée totale d'exposition sur la survenue de mésothéliome pleural pour des strates spécifiques de temps écoulé depuis la dernière exposition ou des strates spécifiques d'âge à la première exposition, ajusté sur l'âge courant et la cohorte de naissance chez les sujets exposés à partir d'une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins, France, 1987-2006.	137
Tableau 23 : Effet du temps écoulé depuis la dernière exposition et de l'âge à la première exposition sur le risque de survenue de mésothéliome pleural en fonction de la durée totale d'exposition, ajusté sur l'âge, l'indice moyen d'exposition et la	

cohortes de naissance chez les hommes à partir d'une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins, France, 1987-2006.....	140
Tableau 24 : Évolution de la proportion d'exposés aux fibres d'amiante en fonction de divers paramètres d'exposition et selon le statut cas/témoins des sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.....	146
Tableau 25 : Association entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural selon différentes cohortes de naissance des sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.....	148
Tableau 26 : Description de différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières alvéolaires de silice cristalline chez les sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.....	151
Tableau 27 : Estimation de l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline selon différents indicateurs d'exposition, ajusté sur l'exposition professionnelle à l'amiante chez les sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.	153
Tableau 28 : Analyse de sous groupes pour l'étude de l'effet d'une exposition professionnelle à l'amiante uniquement, aux laines minérales uniquement et à l'amiante et aux	

laines minérales à la fois (de même pour la silice cristalline) sur la survenue de mésothéliome pleural à partir d'une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et le mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006. 157

Tableau 29 : Comparaison de la moyenne de l'indice cumulé d'exposition aux fibres d'amiante en fonction de différents sous groupes d'exposition chez les sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006. 158

Tableau 30 : Estimation de la relation dose-effet en fonction de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante chez les sujets exposés à l'amiante uniquement et chez les sujets exposés à la fois à l'amiante et aux laines minérales ou aux poussières de silice cristalline libre dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnel et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006. 158

Tableau 31 : Professions à risque identifiées à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006. 162

Tableau 32 : Secteurs d'activité à risque identifiés à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006. 168

Tableau 33 : Répartition selon la catégorie socio-professionnelle des cas ayant bénéficié d'une enquête standard, d'une enquête proche et n'ayant pas pu être enquêtés, étude cas-témoins française réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM.....	173
Tableau 34 : Comparaison des deux séries de cas et des deux séries de témoins selon trois indicateurs d'exposition professionnelle à l'amiante : la probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie, l'ICE et l'IME. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.	175
Tableau 35 : Estimation de la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de cancer broncho-pulmonaire à partir de l'évaluation de l'exposition professionnelle par la matrice emplois-expositions amiante version 2007. Étude ICARE, 2001-2006, France.....	188
Tableau 36 : Relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural estimée à partir de l'évaluation de l'exposition professionnelle par une matrice emplois-exposition : comparaison des résultats issus de la version Citi x CITP à ceux issus de la version Naf x CITP (matrice encore en phase expérimentale) ; étude cas-témoins française réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM.	187
Tableau 37 : Synthèse des études de cohorte ayant étudié l'effet de différents indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural.	199
Tableau 38 : Professions et secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural. Synthèse de la littérature.	218

Liste des figures

Figure 1 : Zone géographique de recrutement des cas A.	57
Figure 2 : Zone géographique de recrutement des cas B.	57
Figure 4 : Prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon la catégorie socioprofessionnelle, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.....	112
Figure 5 : Prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon le secteur d'activité, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007	113
Figure 6 : Prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon la profession, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.....	114
Figure 7 : Prévalence d'exposition vie professionnelle entière selon l'âge et le sexe, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.	116
Figure 8 : Prévalence d'exposition vie entière aux fibres d'amiante selon la catégorie socioprofessionnelle occupée en 2007, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.....	117
Figure 9 : Effet non linéaire de l'indice moyen d'exposition (IME) à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural.	138
Figure 10 : Effet non linéaire du temps écoulé depuis la dernière exposition (TDE) à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural chez les sujets ayant une durée totale d'exposition inférieure à 30 ans (courbe de gauche) et chez ceux ayant une durée totale d'exposition supérieure ou égale à 30 ans (courbe de droite) selon le modèle 4.....	141

Figure 11 : Effet non linéaire de l'âge à la première exposition (APE) à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural chez les sujets ayant une durée totale d'exposition inférieure à 30 ans (courbe de gauche) et chez ceux ayant une durée totale d'exposition supérieure ou égale à 30 ans (courbe de droite) selon le modèle 5.....	143
Figure 12 : Professions à risque identifiées à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.....	161
Figure 13 : Secteurs d'activité à risque identifiés à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.....	167

Abréviations

BIT	Bureau international du travail
BTP	Bâtiment et travaux publics
Citi	Classification internationale type par industrie
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CITP	Classification internationale type des professions
DGS	Direction générale de la santé
DRT	Direction des relations du travail
DSE	Département santé environnement
DST	Département santé travail
f/ml	Fibres par millilitre d'air
f/cm ³	Fibres par centimètre cube d'air
mg/m ³	Fibres par mètre cube d'air
FCR	Fibres céramiques réfractaires
FMA	Fibres minérales artificielles
FRA _p	Fraction de risque attribuable dans la population
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
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
Isped	Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement
LSTE	Laboratoire santé travail environnement
MEE	Matrice emplois-exposition
Naf	Nomenclature d'activités françaises
<i>p</i>	P-value
P	Prévalence
PCS	Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles
PNSM	Programme national de surveillance du mésothéliome
RC	Rapport de cotes
RCS	Spline cubique restreinte
RR	Risque relatif
SV 40	Simian virus 40

1 Contexte et état d'avancement des connaissances

1.1 Quelques notions sur le mésothéliome pleural

Située entre les poumons et la cage thoracique, la plèvre est une enveloppe mécanique du poumon. Elle joue également un rôle dynamique et métabolique important en maintenant l'homéostasie et en participant aux réactions immunitaires et inflammatoires en réponse à des agressions exogènes et endogènes.

La plèvre est constituée de deux feuillets : un feuillet pariétal appliqué contre la paroi thoracique et qui tapisse également la face thoracique du diaphragme, et un feuillet viscéral en contact avec les poumons. Ces deux feuillets délimitent la cavité pleurale qui est un espace étanche à pression négative. Il existe deux cavités pleurales droites et gauches, non communicantes et séparées par la cavité péricardique. La surface de la cavité pleurale est revêtue par un épithélium simple, dérivé du mésoderme appelé mésothélium.

La plèvre peut être le siège de pathologies bénignes (épanchement exsudatif, fibrose, plaques pleurales) ainsi que de tumeurs bénignes mésoenchymateuses ou malignes comme le mésothéliome.

Le mésothéliome malin atteint toutes les séreuses mais principalement la plèvre (90 %), puis le péritoine (10 %) et exceptionnellement le péricarde. C'est une tumeur primitive agressive développée à partir des cellules mésothéliales. La symptomatologie clinique associe des signes thoraciques (douleur, dyspnée et toux), liés au développement local de la maladie, et des signes généraux (amaigrissement, fièvre et sueurs) évoquant le plus souvent une maladie avancée.

Les mésothéliomes pleuraux malins peuvent être classés en trois types histologiques principaux. La forme épithélioïde est la plus fréquente (70 % des cas). La forme sarcomateuse (10 %) inclue une sous variante de mauvais pronostic dite desmoplastique, et la forme mixte

ou biphasique associe les deux types précédents. L'extrême variabilité du profil morphologique du mésothéliome pleural malin explique les difficultés de diagnostic anatomopathologique [1, 2]. La création d'un panel national d'anatomopathologistes pour le mésothéliome (groupe Mésopath) témoigne des difficultés diagnostiques dans cette pathologie. C'est grâce à l'association d'un faisceau d'arguments reposant sur des critères morphologiques, ultrastructuraux et immunohistochimiques que le diagnostic va finalement pouvoir être retenu. Les difficultés rencontrées dans le diagnostic histologique du mésothéliome pleural rendent impossible le rendu d'un résultat rapide. Il n'est pas rare que le diagnostic histologique définitif ne puisse être posé qu'après un long délai [3].

Dans la majorité des cas de mésothéliome pleural malin, le pronostic est sombre. Sans traitement, la survie médiane varie de 4 à 12 mois et la survie à 5 ans est inférieure à 5 % [4].

L'un des plus importants facteurs pronostiques est le type histologique.

1.2 Généralités sur les fibres et poussières alvéolaires étudiées

1.2.1 Les fibres : amiante et laines minérales

Les fibres peuvent être définies comme des particules allongées dont le rapport longueur sur diamètre est au moins supérieur à 3. Seules les fibres inhalées fines (diamètre inférieur à 3,5 microns¹) ont la capacité d'atteindre la plèvre.

Les fibres peuvent être classées selon leur nature chimique : organiques ou inorganiques et naturelles ou synthétiques. Ici, nous nous intéresserons aux fibres inorganiques naturelles et en particulier aux fibres d'amiante, ainsi qu'aux laines minérales qui font parties du grand groupe des fibres minérales synthétiques ou artificielles (FMA).

¹ 1 micron = 1/1 000 mm

1.2.1.1 Fibres d'amiante

On regroupe sous le terme d'amiante ou asbeste une famille de minéraux fibreux et cristallins d'origine naturelle. Les fibres d'amiante sont des silicates hydratés de forme allongée dont le rapport longueur sur diamètre est égal ou supérieur à 3 (définition OMS). On distingue deux grandes classes minéralogiques : les amphiboles et les serpentines. A l'intérieur de chaque famille, on distingue une ou plusieurs espèces ayant des caractéristiques physico-chimiques spécifiques. Le chrysotile, qui est un silicate de magnésium, est l'espèce la plus courante et la seule du groupe serpentine tandis que les amphiboles comprennent cinq espèces : l'amosite, la crocidolite, l'anthophyllite, l'actinolite et la trémolite.

L'extraction, la transformation et l'utilisation des fibres d'amiante à large échelle à des fins industrielles ont commencé dès le début du XX^{ème} siècle. En France, la consommation d'amiante a atteint son apogée dans les années 70 avec 150 000 tonnes par an, avant son interdiction complète en 1997. Ayant de nombreuses propriétés physico-chimiques (résistance thermique, chimique et mécanique élevée), ces fibres ont été très largement utilisées dans diverses industries pendant de longues années notamment dans les domaines de la construction navale, l'industrie pour le calorifugeage et l'étanchéité, l'industrie textile, l'industrie de l'automobile (matériaux de friction), et le bâtiment et travaux publics (BTP).

Dans le secteur de la construction, en France, le produit industriel le plus couramment utilisé dans le second œuvre depuis la fin des années 1960 était l'amiante-ciment (composé d'environ 10 % de fibres et 90 % de ciment). Ce produit a été utilisé sous forme de plaques planes ou ondulées, tuiles et autres panneaux de toiture, appuis de fenêtre et plaques de façade, plaques et panneaux de cloisons intérieures, tuyaux de canalisations d'adduction et d'évacuation d'eau, clapets coupe-feu et panneaux ignifuges et éléments de jardin. D'autres matériaux contenant de l'amiante ont également été utilisés dans ce secteur et notamment :

- des dalles de revêtement de sol et de faux plafond ;

- revêtements en vinyle expansé en relief sur carton d’amiante ;
- produits isolants ou ignifuges pour le calorifugeage des chaudières, tuyaux et autres installations thermiques (toiles ou tissus, bourrelets, plaques coquilles en carton d’amiante) ;
- produits d’étanchéité (joints amiante élastomères, tresses, garnitures spéciales...) ;
- carreaux de feutre (à base de latex), feutres bituminés, et carton de remplissage de plafonds, cloisons et portes coupe feu ;
- certains enduits ou colles pour revêtements céramiques, dans les textiles pour joints d’étanchéités ;
- et des produits isolants divers.

L’amiante a également été utilisée sous forme de flocages destinés à accroître la résistance au feu des structures ou améliorer l’isolation phonique et acoustique.

En dehors du bâtiment, de nombreux secteurs d’activité ont également utilisé de l’amiante.

Les produits les plus couramment rencontrés étaient les suivants :

- les jouets ;
- les produits finis sous forme de poudre vendus au détail au public ;
- les articles pour fumeurs tels que pipes à tabac, porte-cigarette et porte-cigares ;
- les tamis catalytiques et dispositifs d’isolation des appareils de chauffage utilisant du gaz liquéfié ;
- les filtres pour liquides, air et gaz ;
- les produits de revêtement routier dont la teneur en fibres est supérieure à 2 % ;
- les textiles finis : textiles pour la protection contre la chaleur, couverture anti-feu ou pour soudage-chaudronnerie, rideaux coupe-feu, gants, tabliers... ;
- les filtres à usages médicaux, les diaphragmes des cellules d’électrolyse ;

- divers articles à usage domestique : tables et housses à repasser, grille-pain, panneaux isolants pour le bricolage, appareils de chauffage mobile.

1.2.1.2 Laines minérales

Les laines minérales (verre, roche, laitier) appartiennent au grand groupe des fibres minérales artificielles (FMA). Les FMA sont des fibres siliceuses vitreuses qui se composent principalement de silicate de calcium, magnésium, sodium, potassium, aluminium, de bore ainsi que de traces d'oxydes et de métaux. Elles sont produites à partir de roche, de laitier, de verre ou d'argile. Ces fibres diffèrent des fibres d'amiante par leur structure vitreuse et non cristalline. De plus, le clivage des fibres est transversal et non longitudinal comme pour l'amiante, le diamètre ne peut donc pas être de plus en plus fin. La composition chimique des FMA définit leur résistance chimique et leur solubilité alors que la conductivité thermique dépend du diamètre de la fibre ; un faible diamètre indiquant une faible conductivité thermique [5]. Les FMA servent principalement à contrôler les pertes de chaleur, absorber l'énergie acoustique, filtrer les impuretés dans les gaz et les liquides, renforcer d'autres matériaux ou contrôler la condensation.

Selon la composition chimique, la solubilité in vitro et la biopersistance in vivo, plusieurs types de FMA peuvent être distingués [6] :

- les fibres céramiques réfractaires (FCR) ;
- les fibres de verre à usage spécial (microfibres[®]) ;
- les filaments continus de verre ;
- les laines minérales d'isolation : laines de verre, laines de laitier et laines de roche.

Selon la norme NF B 20-001 [7], les laines minérales sont définies comme un « ensemble de fibres en matière minérale amorphe, de consistance laineuse, et obtenues normalement à partir de laitier, roche ou de verre ». Les laines minérales ont également été définies par la directive européenne n°97/69/CE du 5 décembre 1997 [8] comme des « fibres (de silicates) vitreuses

artificielles à orientation aléatoire et dont le pourcentage pondéral d'oxydes alcalins et d'oxydes alcalino-terreux ($[\text{Na}_2\text{O}] + [\text{K}_2\text{O}] + [\text{CaO}] + [\text{MgO}] + [\text{BaO}]$) est supérieur à 18 % ».

Selon le matériau utilisé pour les fabriquer, on peut différencier trois principales variétés :

- les laines de verre, élaborées à partir de sable ;
- les laines de roche, élaborées à partir de basalte ;
- et les laines de laitier, élaborées à partir de laitier de hauts fourneaux.

Les laines minérales contiennent plus de 90 % de fibres, 3 à 5 % en moyenne de liants organiques divers (cohésion de produit) et moins de 1 % d'huile qui limite l'émission de poussières et l'absorption d'eau. Du fait de leur composition chimique, les laines minérales ont une bonne résistance à la chaleur allant jusqu'à 600°C ou 800°C.

Les produits finis se présentent sous différentes formes :

- feutres d'épaisseur supérieure à 10 mm sous forme de rouleaux, bandes nappes ou matelas ;
- panneaux rigides ou semi-rigides ;
- coquilles préformées en cylindres annulaires ;
- laines à projeter ;
- flocons ;
- produits moulés.

Les laines minérales sont principalement utilisées pour l'isolation thermique, acoustique et la protection incendie. Elles servent à isoler des combles habitables ou perdus, des murs intérieurs et extérieurs, des sols sous chapes, des planchers, des plafonds, des toitures, des terrasses, des tuyauteries, et plus généralement à l'isolation entre deux parois.

En climatisation ou ventilation, elles peuvent constituer des gaines de circulation d'air. Elles peuvent isoler des chaudières, des fours, du matériel frigorifique, et des appareils électroménagers.

Elles apparaissent également dans d'autres applications : cultures hors sol ; écrans routier antibruit ; chambres anéchoïques...

1.2.2 Poussières alvéolaires de silice cristalline libre

Les poussières sont définies précisément par l'article R 4222-3 du code du travail [9]. Une poussière est « une particule solide d'un diamètre aérodynamique d'au plus 100 micromètres ou dont la vitesse limite de chute, dans des conditions normales de température, est au plus égale à 0,25 mètre par seconde ». Par ailleurs, il faut distinguer les poussières totales des poussières alvéolaires qui sont la fraction de poussières inhalables susceptibles de se déposer dans les alvéoles pulmonaires. La fraction alvéolaire est définie dans la norme AFNOR NF EN 481 « définition des fractions de taille pour le mesurage des particules en suspension dans l'air » [10]. Ainsi, les poussières alvéolaires de silice cristalline libre répondent à ces définitions.

La silice peut exister sous forme d'oxyde libre ou sous forme de silicates. Sous sa forme libre, elle peut se retrouver sous deux états : amorphe ou cristallin. Il existe trois principales variétés de silice cristalline qui sont le quartz, la cristobalite et la tridymite :

- le quartz est l'un des constituants les plus abondants de la croûte terrestre (12 % du poids de celle-ci). Il est un composant de très nombreuses roches ignées (granit, pegmatites), métamorphiques (quartzite) ou sédimentaires (sable). Il est également présent à l'état d'impureté dans de nombreuses roches siliceuses. La quasi-totalité du quartz utilisé est extrait de roches sédimentaires, mais il peut également être synthétisé industriellement ;
- la cristobalite est présente dans les roches volcaniques et est plutôt rare à l'état naturel. La cristobalite peut être synthétisée par chauffage du quartz lors de la production ou

utilisation de matériaux réfractaires. Elle peut également se former par chauffage de la silice amorphe ou de la silice vitreuse. C'est la deuxième forme de silice cristalline la plus fréquemment rencontrée en milieu du travail.

- la tridymite est une des formes de la silice cristalline pratiquement inexistante à l'état naturel. Elle peut être fabriquée à partir du chauffage du quartz, mais cette transformation nécessite l'ajout de minéralisateurs (sels alcalins ou alcalinoterreux). On la trouve dans certaines roches volcaniques et dans certaines météorites pierreuses. Elle est rarement rencontrée dans le milieu du travail.

La silice cristalline est donc un minéral géologique ubiquitaire et qui est également utilisée dans de très nombreux procédés industriels. C'est pourquoi outre son utilisation spécifique, elle est présente à des taux variables dans la quasi totalité des matériaux d'origine minérale.

La silice cristalline est principalement utilisée comme agent d'abrasion, de ponçage et de récurage de différents matériaux (bois, métal, pierre, cuir..). Les principaux secteurs exposants aux poussières alvéolaires de silice cristalline sont les suivants :

- travaux dans les mines et carrières de minerais ou de roches renfermant de la silice libre (houille, étain, ardoise, talc, mica, schiste...);
- extraction et préparation de sables industriels ;
- travaux publics (travaux souterrains) ;
- industrie de la pierre et de la construction : taillage, polissage des pierres de taille riche en silice (grès, granite), disquage de béton... ;
- fonderies : fabrication de moules en sable ; décochage, ébarbage, et dessablage des pièces moulées ;
- fabrication du carborundum (céramique composée de silice et de carbone), de porcelaine, faïence, céramique et de produits réfractaires ;
- verreries, cristalleries ;

- fabrication et utilisation de produits abrasifs renfermant de la silice libre ;
- démolitions et réparations de fours industriels en briques réfractaires ;
- bijouteries (taillage et polissage de pierres et travaux de fonderie) ;
- fabrication de prothèses dentaires (sablage, ponçage, meulage) ;
- fabrication de cristaux de quartz synthétiques utilisés en optique et en électronique ;
- fabrication de ciments, bétons, briques, dalles, mortiers, d'asphaltes ;
- fabrication de peintures ;
- travaux de sablage (décapage au jet de sable) notamment dans les secteurs de l'automobile, l'industrie navale et la construction de charpentes métalliques.

Ainsi, tout comme les fibres d'amiante, la silice cristalline libre est une nuisance ubiquitaire présente dans un grand nombre de secteurs d'activité divers et variés.

1.3 Circonstances d'exposition professionnelle

Du fait de la diversité des sources et la multiplicité des usages de l'amiante, des laines minérales et de la silice cristalline libre, les circonstances dans lesquelles les populations peuvent être exposées à ces polluants sont très variées [11]. Il ya d'une part des expositions professionnelles et d'autre part des expositions extra-professionnelles.

Les expositions en rapport avec les activités professionnelles représentent la source d'exposition la plus fréquente dans les pays industrialisés. Ce type d'exposition peut être défini comme une exposition de personnes qui dans le cadre de leur activité professionnelle produisent, utilisent ou sont en contact avec la nuisance.

A côté de ces expositions dites professionnelles, il existe également des expositions de type extra-professionnelles. Parmi ces dernières, il est possible de distinguer les expositions para-professionnelles, domestiques et de bricolages. Concernant les expositions para-professionnelles, il s'agit de personnes au domicile au contact de travailleurs subissant des

expositions professionnelles, et qui peuvent être exposées aux fibres ou poussières par les vêtements de travail par exemple. En ce qui concerne les fibres d'amiante, le terme d'exposition « domestique » est également utilisé pour désigner d'autres sources de pollution occasionnées par des objets ménagers notamment (planches à repasser, gants isolants, grille-pain, appareils de chauffage mobiles...). Enfin, les expositions liées aux activités de type bricolage se retrouvent également dans ce groupe. Ce type d'exposition concerne les activités réalisées en dehors du travail mais qui se rapprochent d'activités professionnelles (entretien, réparation, construction...).

Enfin, quel que soit le polluant considéré, il existe également des expositions dites « environnementales ». Ces expositions environnementales peuvent être classées en trois catégories selon la source de pollution :

- pollution émise par une source naturelle d'origine géologique (fibres d'amiante et poussières de silice cristalline libre) ;
- pollution émise par une source industrielle ponctuelle (friches industrielles secondaires à des installations comme les usines de transformation d'amiante par exemple) ;
- pollution liée à la dégradation naturelle des matériaux de construction à l'intérieur des lieux de résidence (expositions passives intra-murales).

Ici, nous nous concentrerons sur l'étude des effets sur la santé des expositions de type professionnel. Quelle que soit la nuisance considérée, les expositions professionnelles peuvent être de trois types :

- exposition liée à un contact direct avec le polluant : ce type d'exposition survient lorsque le sujet manipule lui-même le matériau contenant le polluant dans le cadre de son activité professionnelle. Ces expositions peuvent être continues (même poste occupé tout au long de la journée de travail) ou intermittentes (exécution de certaines tâches d'intervention pouvant entraîner un contact avec le polluant considéré) ;

- exposition liée à un contact indirect avec le polluant : le sujet ne manipule pas le matériau contenant le polluant mais entre en contact avec celui-ci du fait de la co-activité. Il y a dans son environnement de travail des personnes qui manipulent directement le matériau contenant le polluant ;
- exposition passive intra-murales liée à la dégradation des matériaux dans l’environnement de travail.

1.4 Facteurs étiologiques du mésothéliome pleural

En dehors de toute exposition connue à des fibres d’amiante, l’incidence de base du mésothéliome pleural serait d’environ 1 cas par million d’habitants et par an dans les pays industrialisés et de fréquence égale chez les hommes et chez les femmes [12]. Cependant à partir des années 1950, l’incidence du mésothéliome a fortement augmenté dans la plupart des pays industrialisés. La progression était d’environ 5 à 10 % par an depuis cette période. Un sexe ratio d’environ 4/1 a également été mis en évidence [11]. Cette évolution de l’incidence du mésothéliome pleural est étroitement liée avec celle de la production et de l’utilisation des fibres d’amiante dans les pays industrialisés avec un certain décalage dû au temps de latence de l’apparition de cette tumeur [12]. En effet, le mésothéliome pleural est considéré comme une tumeur très spécifique d’une exposition dans le passé à l’amiante. C’est en 1960 que fut formellement établie l’existence d’une relation entre l’exposition à l’amiante et le développement du mésothéliome pleural chez les mineurs de crocidolite d’Afrique du Sud [13]. Différentes études de cohortes professionnelles menées dans des populations spécifiques (mines d’amiante, industrie du textile amiante, industrie de l’amiante ciment) [14] ainsi que diverses études cas-témoins [15-25] ont par la suite mis en évidence et confirmé une relation dose-effet entre exposition professionnelle aux fibres d’amiante et survenue de mésothéliome

pleural. Typiquement, la période de latence entre exposition et maladie est longue, d'environ 15 ans et pouvant aller jusqu'à 40 ans (35 ans en moyenne) [26].

En Europe de l'Ouest, le risque de mésothéliome varie selon la zone géographique considérée. Les taux annuels d'incidence sont autour de 8 pour 100 000 en Écosse, Angleterre et aux Pays-Bas et inférieurs à 1 pour 100 000 en Espagne (0,96), Estonie (0,85), Pologne (0,85) et Yougoslavie (0,56). Entre 1978 et 1987, les taux d'incidence chez les hommes ont fortement augmenté dans tous les pays (excepté au Danemark). Cependant, depuis ces 10 dernières années, il semble y avoir une décélération de cette augmentation dans la plupart des pays [27]. Aux États-Unis, le pic d'incidence est apparu entre les années 2000 et 2004 avec plus de 2000 cas de mésothéliomes par an [28]. De même, en Suède et en Finlande, le pic d'incidence semble également avoir été atteint [29, 30]. En effet, en Finlande, les taux d'incidence n'augmentent plus depuis les années 1990 et aux alentours de 2010, 40 à 50 cas chez les hommes et 10 à 20 cas chez les femmes seront diagnostiqués annuellement [30]. Enfin, en France, selon les estimations du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM), l'incidence de ce cancer est estimée entre 600 et 800 cas pour l'année 1999 et sans modification notable entre cette date et 2005, avec 642 cas chez les hommes (1,2 pour 100 000) et 264 cas chez les femmes (0,4 pour 100 000) [31].

Hormis les fibres d'amiante, seules les fibres minérales naturelles d'érionite [32, 33] ont à ce jour été établies comme étant un facteur causal du mésothéliome pleural malin. Cependant, une exposition à ce type de fibres ne concerne pas la population française. Par ailleurs, d'autres facteurs étiologiques tels que certaines FMA, les radiations ionisantes, le virus Simian Virus 40 (SV 40) [34] sont également soupçonnés.

Les FMA ont été largement utilisées comme fibres de substitution des fibres d'amiante pour l'isolation des bâtiments du fait de leur ressemblance structurelle. Ainsi, nous pouvons nous poser la question de la cancérogénicité de ce type de fibres. En 2001, le Centre international

de recherche sur le cancer (CIRC) classait les FCR et les fibres de verre à usage spécial de type E et de type 475 dans le groupe des cancérogènes possibles (groupe 2B) tandis qu'en 2002, il classait les laines minérales et les filaments continus dans le groupe 3 « ne peut pas être classé quant à sa cancérogénicité pour l'homme ».

Actuellement, il existe peu de données fiables concernant la relation entre exposition professionnelle aux FMA et survenue de mésothéliome pleural. Deux études cas-témoins ont essayé de quantifier le risque dû à une exposition professionnelle aux FMA [20, 23] mais aucune d'elles n'a pu conclure formellement sur la possible association existant entre exposition professionnelle aux FMA et survenue de mésothéliome pleural. En effet, près de 80 % de la population d'étude était également exposée professionnellement à l'amiante. Cependant, comme dans d'autres études antérieures [35-39], une des conclusions de ces études était qu'il n'y avait pas à ce jour de données suffisantes pour établir un lien causal entre exposition professionnelle aux FMA et survenue de mésothéliome pleural mais que la possibilité de l'existence d'un tel lien n'était pas à exclure aux vues des résultats obtenus.

Quant à la silice cristalline, à ce jour, l'hypothèse d'une association entre survenue du mésothéliome pleural et exposition aux poussières de silice cristalline n'a pas encore été testée. Seule l'association entre cancer du poumon et exposition professionnelle aux poussières de silice cristalline a été explorée et confirmée. En effet, la silice cristalline est classée dans le groupe 1 des agents cancérogènes certains du CIRC depuis 1997 [40]. L'excès de risque de cancer du poumon a été observé dans plusieurs secteurs d'activité professionnelle exposant à la silice cristalline, cet excès étant plus important et reproductible dans les groupes professionnels atteints de silicose. Une exception notable est l'absence d'excès de cancer du poumon chez les mineurs de charbon. Sur le plan expérimental, la silice cristalline est un cancérogène certain chez le rat, un excès de tumeurs épithéliales ayant été observé après inhalation de quartz. Suite au classement de la silice cristalline dans le groupe 1, discuté par

certain auteurs [41], de nombreuses études ont été publiées concernant la relation entre exposition professionnelle à la silice et survenue de cancer du poumon. Une importante étude portant sur 10 cohortes poolées, représentant 65 980 sujets (les mineurs de charbon ayant été exclus) a montré un lien significatif entre le risque de cancer du poumon et l'exposition cumulée à la silice cristalline ou l'intensité moyenne d'exposition à la silice [42]. De plus, une méta-analyse effectuée à partir de 31 études épidémiologiques originales (27 études de cohorte, 4 études cas-témoins), publiées entre 1966 et 2004, a confirmé l'association entre silicose et cancer du poumon, aboutissant à un rapport standardisé de mortalité de méta-analyse pour le risque de cancer du poumon dans les cohortes de 2,45 (IC 95 % : 1,63-3,66) [43]. Enfin, une autre méta-analyse plus récente portant sur les études parues entre 1998 et 2005, postérieurement à l'évaluation du CIRC, a confirmé l'excès de cancer du poumon associé aux expositions à la silice, qui concerne principalement les populations atteintes de silicose [44]. Même si à l'heure actuelle, il n'existe pas d'hypothèse concernant l'association entre poussières de silice cristalline et mésothéliome pleural, néanmoins, il nous a paru intéressant de tester l'effet d'une co-exposition à la silice et à l'amiante. En effet, cette double exposition pourrait être susceptible de modifier la clairance pulmonaire des fibres d'amiante et ainsi de potentialiser l'effet d'une exposition à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural.

Dans le cadre de cette étude, une revue complète de la littérature concernant les études cas-témoins portant sur le mésothéliome pleural a été réalisée. Au total, 65 études cas-témoins ont été identifiées et un document de travail résumant l'information issue de ces études a été rédigé. Ce document est présenté en annexe 4 de ce rapport. D'autre part, un travail de recherche des différentes cohortes professionnelles exposées à l'amiante a été entrepris. À ce jour, 113 cohortes professionnelles ont été identifiées. Un fichier au format Access permettant

d'identifier les publications faites autour d'une même cohorte a été constitué. Au total, 295 articles sont inclus dans cette base de données.

Parmi l'ensemble des études cas-témoins identifiées, quelques études internationales d'intérêts ont été menées pour analyser la relation entre survenue de mésothéliome pleural chez les hommes et exposition professionnelle à l'amiante. Dans chacune d'elles, l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante a été évaluée par expertise. Le contexte français sera abordé au chapitre suivant.

Tuomi et al [25] avaient mené une étude en population hospitalière en Finlande dont l'objectif principal était d'étudier la relation entre mésothéliome et exposition professionnelle à l'amiante. 57 cas de mésothéliome et 51 témoins atteints de sarcoïdose et appariés sur le sexe et l'âge avaient été recrutés entre 1982 et 1988. L'évaluation de l'exposition professionnelle avait été faite par expertise. Dans cette étude, une relation dose-effet avec la probabilité d'exposition avait été retrouvée et le rapport de cotes était de 17,7 (IC 95 % : 3,4-25,3) pour la catégorie d'exposition la plus élevée.

Une étude australienne avait permis de quantifier la relation dose-effet entre mésothéliome et amiante en analysant les fibres retrouvées dans les poumons par type et par longueur [24]. Les cas avaient été recrutés à partir du programme de surveillance du mésothéliome australien entre 1980 et 1985. Au total, 221 cas de mésothéliome avaient été inclus. Des échantillons de tissus pulmonaires avaient pu être obtenus pour 359 témoins. En considérant la concentration des fibres dans le tissu pulmonaire, une relation dose-effet avait été retrouvée avec tous les types de fibres et pour toutes les longueurs étudiées. La relation la plus intense concernée les fibres de crocidolite supérieures à 10 μm : le rapport de cotes était de 27,0 (IC 95 % : 3,9-53,7) pour la catégorie d'exposition la plus élevée.

Spirtas et al [45] avaient réalisé une étude cas-témoins entre 1975 et 1980 à partir du registre du cancer de New York, le programme de surveillance du mésothéliome de Los Angeles et 38

hôpitaux ; 208 cas décédés avaient été recrutés durant cette période ; 533 témoins décédés pour d'autres causes qu'un cancer ou une maladie respiratoire avaient été appariés sur la date de naissance, l'origine ethnique, le sexe, le lieu de résidence et la date de décès. Une relation dose-effet avait été retrouvée avec la durée totale d'exposition, l'âge à la première exposition, le temps écoulé depuis la première exposition, la décennie lors de la première exposition et la décennie lors de la dernière exposition. Cette étude avait également permis de mettre en évidence une fraction de risque attribuable dans la population (FRAp) de 88,0 % (IC 95 % : 75,5-94,5). De plus, ils avaient estimé la relation dose-effet selon la probabilité d'exposition obtenue à partir de l'évaluation de l'exposition professionnelle par une matrice emplois-exposition. Pour une probabilité d'exposition inférieure à 20 %, le rapport de cotes avait été estimé à 9,2 (IC 95 % : 3,2-28,2) et il passait à 21,5 (IC 95 % : 8,0-60,9) pour une probabilité d'exposition supérieure à 20 %.

En 1997, une étude avait été menée au Royaume-Uni [18]. Les cas de mésothéliome avaient été recrutés à partir du registre national du mésothéliome, des registres régionaux du cancer et les certificats de décès entre 1979 et 1991. Au total, 185 cas avaient été inclus dans l'étude ; 159 témoins avaient été sélectionnés à partir des certificats de décès et avaient été appariés aux cas sur le sexe, l'âge au décès et l'année du décès. Une relation dose-effet avait été mise en évidence avec la probabilité d'exposition. Le rapport de cotes était de 9,1 (IC 95 % : 4,8-17,1) pour une probabilité d'exposition certaine *versus* une probabilité d'exposition possible et nulle.

Rees et al [22] avaient mené une étude multicentrique en Afrique du Sud. Tous les cas diagnostiqués ou déjà sous traitement dans les centres hospitaliers participant à l'étude entre 1988 et 1990 avaient été recrutés. Deux témoins par cas avaient été appariés au cas sur le sexe, l'âge, l'origine ethnique. Au total 123 cas et 222 témoins avaient été recrutés. Une relation dose-effet avait été observée avec la probabilité d'exposition (RC=5,5 (IC 95 % : 1,4-

22,5) pour une probabilité d'exposition probable). La relation estimée en fonction de la nature de l'exposition indiquait un rapport de cotes de 80,6 (IC 95 % : 15,7-141) pour une exposition professionnelle.

Une étude multicentrique avait été menée en Espagne entre 1993 et 1996 [15]. Les cas étaient recrutés dans les hôpitaux participants à l'étude et provenaient de Barcelone ou de Cadiz. Deux témoins par cas avaient été sélectionnés dans le même hôpital où séjournait le cas. Un assortiment de fréquence sur le sexe et l'âge avait été réalisé. Au final, 132 cas et 257 témoins avaient été inclus dans l'étude. Une relation dose-effet avait été observée avec la probabilité d'exposition (RC=13,2 (IC 95 % : 6,4-27,3) pour une probabilité d'exposition certaine) et l'intensité d'exposition (RC=27,1 (IC 95 % : 9,3-79,3) pour une intensité forte). La FRAp avait également été calculée à partir de la relation estimée avec la probabilité d'exposition et était de 62 % (IC 95 % : 48,4-75,6).

Une étude allemande avait été réalisée entre 1998 et 1991 [23]. Les cas recrutés étaient les cas incidents sur la période d'étude. Au total, 125 cas provenant de la ville de Hambourg avaient été inclus. 125 témoins avaient été sélectionnés à partir des listes électorales et appariés sur le lieu de résidence, le sexe et la date de naissance. Une relation dose-effet avait été retrouvée avec la durée totale d'exposition, l'intensité d'exposition la plus élevée et la dose cumulée d'exposition. Concernant le temps écoulé depuis la première exposition, les rapports de cotes étaient significatifs mais il n'était pas possible de mettre en évidence une relation dose-effet. Si l'on considère la dose cumulée d'exposition et en ne prenant pas en compte l'exposition des vingt dernières années précédent l'inclusion des cas et des témoins, le rapport de cotes était de 9,2 (IC 95 % : 2,4-35,0) pour une dose inférieure à 0,15 f/ml-a et de 43,8 (IC 95 % : 7,1-269) pour une dose supérieure à 15 f/ml-a.

En 2009, Rake et al [21] avaient mené une étude au Royaume-Unis entre 2001 et 2006. 622 cas de mésothéliome pleural nés à partir de 1925 avaient été identifiés en Angleterre, Écosse

et Pays de Galles par des pneumologues, chirurgiens, infirmières, mais aussi à partir du réseau national du cancer, de registres hospitaliers anglais et écossais et de registres de cancers. 1420 témoins appariés en fréquence sur l'âge et le sexe avaient été sélectionnés aléatoirement à partir des registres des autorités sanitaires. Les sujets avaient été classés dans plusieurs catégories d'exposition : 1) groupe à hauts risques (inclus les sujets ayant travaillé dans la construction et réparation navale mais exclus la construction) ; 2) groupe des charpentiers ; 3) groupe des plombiers, électriciens, peintres ; 4) groupe des autres emplois de la construction ; 5) groupe à risques industriels moyens ; 6) groupe à faibles risques ; 7) groupe vivant avec des personnes exposées professionnellement ; 8) autre. Le risque de mésothéliome augmentait avec la durée d'exposition pour le groupe de sujets à hauts risques et pour le groupe de charpentiers ayant occupé ces emplois avant l'âge de 30 ans. Le rapport de cotes était non significatif pour les emplois à hauts risques occupés après l'âge de 30 ans et dont la durée était inférieure à 10 ans (RC=1,7 ; IC 95 % : 0,7-3,9). Enfin, pour les charpentiers ayant occupé cet emploi avant l'âge de 30 ans et pour une durée de plus de 10 ans, le risque de mésothéliome était élevé (RC=50,0 ; IC 95 % : 25,8-96,8). D'autre part, à partir de cette étude, la fraction de risque attribuable à l'exposition professionnelle à l'amiante avait été estimée chez les hommes à 85 % et chez les femmes à 22 %.

Au Canada, une étude cas-témoins avait été réalisée en poolant les données issues de deux études antérieures : l'une conduite entre 1979 et 1986 et l'autre conduite entre 1996 et 2001. Au total, 35 cas incidents, histologiquement confirmés et identifiés à partir des principaux hôpitaux de Montréal et vivant à Montréal avaient été inclus dans cette étude. 1965 témoins tirés au sort à partir des listes électorales ou identifiés dans le même hôpital que les cas ont été appariés en fréquence sur l'âge et le lieu de résidence. Les rapports de cotes estimés pour un niveau bas et un niveau fort d'exposition professionnelle à l'amiante étaient de 3,2 (IC 95 % : 1,4-7,1) et 8,7 (IC 95 % : 2,3-33,6), respectivement. Par ailleurs, les rapports de cotes estimés

pour une exposition professionnelle aux FMA pour un niveau bas et un niveau fort étaient de 4,8 (IC 95 % : 1,9-11,9) et 9,8 (IC 95 % : 2,5-38,2), respectivement. À partir d'une analyse de sous groupes, comparativement aux sujets non exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux FMA, le risque de survenue de mésothéliome pleural estimé chez les sujets exposés à l'amiante uniquement était de 1,2 (IC 95 % : 0,3-4,3). Il passait à 8,0 (IC 95 % : 3,4-18,9) pour les sujets exposés à la fois à l'amiante et aux FMA [20].

Enfin, en 2010, Aguilard Madrid et al [16] avaient conduit une étude au Mexique entre 2004 et 2006. 119 cas incidents de mésothéliome avaient été repérés sur la base nationale des travailleurs assurés par la sécurité sociale. 3 témoins par cas (353 au total) avaient été appariés en fréquence sur l'âge, la ville de domicile et le système de sécurité sociale. Pour une probabilité d'exposition possible, le rapport de cote estimé était de 7,7 (IC 95 % : 2,8-21,2) tandis qu'il était de 3,7 (IC 95 % : 1,3-10,4) et de 14,3 (IC 95 % : 8,0-26,0) pour une probabilité d'exposition probable et certaine, respectivement. A partir de cette étude, la fraction de risque attribuable à l'exposition professionnelle à l'amiante estimée dans la population était de 44 %.

Par ailleurs, en 1991, Cicioni et al [46] avaient comparé à partir de données cas-témoins, les résultats issus d'une évaluation de l'exposition professionnelle par expertise à ceux issus d'une évaluation de l'exposition professionnelle par une matrice emplois-exposition. Cette étude incluait 143 cas identifiés à partir du registre des cancers de Los Angeles et 35 751 témoins non atteints de cancer du poumon, identifiés à partir de ce même registre et appariés en fréquence sur l'âge et l'origine ethnique. Selon la matrice, 33 cas et 101 témoins avaient occupé au moins un emploi exposant à l'amiante tandis que l'expertise considérait que 51 cas et 143 témoins avait été exposés à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle. Selon la matrice, pour les sujets ayant une probabilité d'exposition inférieure à 10 % et pour ceux ayant une probabilité d'exposition supérieure à 10 %, les rapports de cotes estimés étaient de

2,0 (IC 95 % : 1,2-3,3) et de 2,4 (IC 95 % : 1,2-4,7), respectivement. Selon l'expertise pour les sujets ayant eu une exposition faible et pour ceux ayant eu une exposition forte, les rapports de cotes estimés étaient de 1,6 (IC 95 % : 1,1-2,3) et 6,4 (IC 95 % : 2,5-15,2), respectivement. Le coefficient de Spearman permettant d'évaluer la corrélation entre matrice et expertise n'était que de 28 %.

Toutes ces études confirment l'association entre exposition professionnelle à l'amiante et mésothéliome pleural, néanmoins, nous pouvons observer certaines différences de résultat entre chacune d'entre elles notamment concernant la fraction de risque attribuable dans la population à l'exposition professionnelle à l'amiante. En effet, quatre études l'ont calculé et elle variait de 44 % au Mexique à 88 % aux États-Unis. Les méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle mises en œuvre dans chacune des études n'étant pas similaires, les écarts observés sur la fraction de risque attribuable pourraient en partie être expliqués par ces différences méthodologiques. D'autre part, les populations d'études n'étaient pas identiques : population hospitalière *versus* population générale. Ainsi, en dehors du fait qu'un biais lié au refus de participation des sujets ait pu être introduit, les différences observées pourraient également être expliquées par les populations d'étude et plus particulièrement par le recrutement des témoins. En effet, il est probable que les témoins recrutés en population hospitalière soient plus exposés professionnellement à l'amiante que la population générale, ce qui tendrait à sous estimer les rapports de cotes et donc la fraction de risque attribuable. Enfin, il est possible de faire l'hypothèse que les prévalences d'exposition professionnelle à l'amiante diffèrent selon les périodes de recrutement ainsi que les zones géographiques de recrutement des sujets. Ces différences auraient donc pu impacter sur le calcul de la fraction de risque attribuable.

Même si de nombreuses études cas-témoins ont permis de mettre en évidence la relation existant entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural,

aucune d'elles n'a à ce jour caractérisé la forme de la relation dose-effet. D'autre part, l'indicateur d'exposition le plus souvent étudié est la probabilité d'exposition. Ainsi, il existe encore peu de données concernant l'effet d'autres paramètres de l'exposition professionnelle à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural et notamment celui des variables temporelles d'exposition professionnelle à l'amiante.

1.4.1 Étude de la relation entre amiante et mésothéliome en France à partir d'études cas-témoins

Afin d'étudier la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et mésothéliome pleural malin, deux études cas-témoins multicentriques françaises ont été réalisées : i) une première étude en population hospitalière réalisée entre 1987 et 1993 dans cinq régions de France [19] ; ii) une deuxième étude en population générale réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) [17].

1.4.1.1 Étude multicentrique en population hospitalière réalisée entre 1987-1993

Face à l'augmentation constante de l'incidence du mésothéliome et étant donné le peu de données disponibles au niveau français, une étude cas-témoins a été réalisée en population hospitalière dans cinq régions de France entre 1987 et 1993 [19]. L'objectif principal était d'étudier la relation entre antécédent d'exposition professionnelle à l'amiante et mésothéliome pleural. Entre 1987 et 1993, 405 cas et 387 témoins ont été interrogés. L'exposition aux fibres d'amiante au cours de la carrière professionnelle de ces sujets a fait l'objet d'une évaluation par consensus d'un groupe d'experts. Chez les hommes, une relation dose-effet a été observée avec la dose cumulée d'exposition : le rapport de cotes passait de 1,2 (IC 95 % : 0,8-1,8) pour la catégorie d'exposition la plus faible à 8,7 (IC 95 % : 4,1-18,5) pour la catégorie la plus élevée. Cette étude cas-témoins pour laquelle l'exposition a été évaluée de façon rétrospective, a ainsi permis de confirmer l'existence d'une relation entre

dose cumulée d'exposition à l'amiante et mésothéliome pleural. Ces résultats ont également permis de calculer *a posteriori* une fraction de risque attribuable dans la population (FRAp) à l'exposition professionnelle à l'amiante dans la survenue du mésothéliome pleural de 44,5 % (IC 95 % : 32,6-56,4) (donnée non publiée).

1.4.1.2 Étude multicentrique en population générale réalisée entre 1998-2002 dans le cadre du PNSM

Afin de répondre aux objectifs du volet étiologique du Programme national de surveillance du mésothéliome (le PNSM est décrit en annexe 1 de ce rapport), une étude type cas-témoins multicentrique en population générale a été réalisée [17]. Entre 1998 et 2002, 464 cas et 897 témoins ont été interrogés. L'exposition professionnelle aux fibres d'amiante a été évaluée par expertise. D'après les premiers résultats chez les hommes, une relation dose-effet a été observée de façon plus nette et plus intense que dans l'étude de 1987-1993 : le rapport de cotes passe de 2,6 (IC 95 % : 1,5-4,5) pour la catégorie d'exposition la plus faible à 39,6 (IC 95 % : 23,1-68,1) pour la catégorie la plus élevée. La fraction de risque attribuable à l'amiante dans la population a été estimée chez les hommes à 83,2 % (IC 95 % : 76,8-89,6).

1.4.1.3 Comparaison des résultats des deux études cas-témoins françaises

La relation dose-effet a été confirmée chez les hommes dans les deux études mais une différence importante sur l'ampleur des rapports de cotes et sur la FRAp a été observée. Suite à une revue des méthodes utilisées dans les deux études, certaines différences méthodologiques entre ces deux études notamment concernant le recrutement des sujets et la méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle ont été identifiées. Il était ainsi impossible de comparer ces résultats en l'état. Afin de les rendre au mieux comparables, il était nécessaire de standardiser les méthodes utilisées. Étant donné l'impossibilité d'intervenir *a posteriori* sur la sélection des cas et des témoins, la seule standardisation possible était celle

de l'évaluation de l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante. Une étude complémentaire a donc été réalisée dont l'objectif principal était de ré-estimer la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue du mésothéliome pleural et de calculer la FRAp à l'amiante chez les hommes à partir de l'étude française réalisée entre 1987 et 1993 en population hospitalière et de l'étude réalisée dans le cadre du PNSM entre 1998 et 2002 en population générale après standardisation de l'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante.

Pour standardiser l'évaluation de l'exposition, une matrice emplois-exposition (MEE), très largement utilisée dans différentes études épidémiologiques a été utilisée [47]. La relation dose-effet entre mésothéliome et amiante a été confirmée dans les deux études mais de façon plus nette et plus intense dans l'étude réalisée dans le cadre du PNSM entre 1998 et 2002. De plus, l'écart observé initialement sur la FRAp a été conservé. En effet, elle était de 36,3 % (IC 95 % : 24,3-50,3) pour l'étude 1987-1993 contre 69,7 % (IC 95 % : 51,7-83,2) pour l'étude 1998-2002.

L'introduction de biais dans les deux études pourrait expliquer la différence constatée sur les FRAp obtenues. L'hypothèse d'un biais de confusion est peu vraisemblable en l'absence d'autres facteurs de risque reconnus dans la survenue du mésothéliome pleural. Quant au biais d'information, l'utilisation d'une MEE a permis de minimiser son impact sur l'estimation de la FRAp. En effet, cet outil est indépendant du sujet et de l'enquêteur, et ne produit que des erreurs non différentielles. À l'issue d'analyses complémentaires, nous avons émis l'hypothèse qu'un biais de sélection avait pu être introduit dû à la sélection des témoins dans les deux études. Les témoins de la première étude semblaient être plus exposés à l'amiante que la population générale, très certainement du fait du recrutement de ces sujets en population hospitalière, entraînant donc une sous-estimation de la FRAp dans cette étude. Quant aux témoins de la deuxième étude, ils semblaient être moins exposés à l'amiante que la

population générale, certainement du fait du faible taux de participation de la population ouvrière dans ce groupe de sujets, entraînant ainsi une sur-estimation de la FRAp [48]. L'article est présenté en annexe 7.1.

2 Objectifs de l'étude

Les deux études cas-témoins françaises ont confirmé la relation entre survenue de mésothéliome pleural et exposition professionnelle à l'amiante, mais ont aussi soulevé de nombreuses questions concernant cette relation notamment du fait de la différence observée sur la FRAp :

- quelle est la pertinence des modèles utilisés jusqu'à présent pour étudier la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et mésothéliome pleural ?
- comment modéliser les changements d'exposition pouvant survenir au cours du temps ?
- existe-t-il d'autres facteurs étiologiques de cette maladie ?
- quelle est l'évolution dans le temps du risque de survenue de mésothéliome par profession et par secteur d'activité ?

La mise en place d'une nouvelle étude, reprenant largement les données des enquêtes déjà réalisées et complétées par des données nouvelles, permettrait d'apporter des informations complémentaires pour documenter la relation entre mésothéliome pleural et exposition professionnelle (à l'amiante ou à d'autres facteurs).

Aux vues des questions précédemment posées, les objectifs de cette étude peuvent se décliner en deux aspects : un aspect recherche et un aspect surveillance.

- Aspect recherche
 - approfondir la modélisation de la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et mésothéliome pleural ;
 - étudier la relation entre exposition professionnelle à des facteurs autres que l'amiante et mésothéliome pleural (laines minérales et poussières alvéolaires de silice cristalline libre) ;
- Aspect surveillance

- étudier le risque de mésothéliome pleural par secteur d'activité et par profession sur une période de 20 ans d'observation.

3 Population et méthodes

3.1 Schéma d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoins rétrospective qui s'appuie sur :

- l'étude cas-témoins réalisée entre 1987-1993 : elle a été menée en population hospitalière. Un recueil passif des cas incidents de mésothéliome pleural a été réalisé entre le 1^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 1993 dans 5 régions françaises². Les services de pneumologie, de chirurgie et d'oncologie de tous les hôpitaux publics et les principales cliniques privées ont été informés de l'étude et invités à signaler tous les cas de mésothéliome pleural malin [19] ;
- le PNSM : il permet l'enregistrement exhaustif et permanent des cas incidents de mésothéliome pleural en population générale dans 25 départements français³ depuis le 1^{er} janvier 1998 [17] ;
- les échantillons d'histoires professionnelles constitués par le DST-InVS : ces échantillons sont composés des calendriers professionnels complets de sujets interrogés soit : i) en population générale en 2007 ou ii) en tant que témoins dans une quinzaine d'études épidémiologiques françaises conduites entre 1984 et 2000 [49].

3.2 Population d'étude

3.2.1 Cas

Les cas inclus dans l'étude sont les cas issus de deux sources d'informations différentes et respectant les critères suivants selon la source considérée :

² Cinq régions : Île-de-France, PACA, Corse, Lorraine, Auvergne.

³ 25 départements : Alpes-Maritimes, Bouches-du-Rhône, Corse-du-Sud, Haute-Corse, Var (Provence-Alpes-Côte d'Azur), Seine-St-Denis, Val-de-Marne (Île-de-France), Calvados, Manche, Orne (Basse-Normandie), Dordogne, Gironde, Landes, Lot-et-Garonne, Pyrénées-Atlantiques (Aquitaine), Côte-d'Or, Doubs, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Seine-Maritime, Somme, Tarn.

- cas A :
 - cas issus du recueil passif de cas incidents de mésothéliome pleural réalisé dans le cadre de l'étude cas-témoins conduite entre 1987-1993 [19] :
 - domiciliation dans une des 5 régions françaises incluses dans l'étude ;
 - consultation à n'importe quel stade de la maladie dans un des services hospitaliers participant (services de pneumologie, de chirurgie et d'oncologie de tous les hôpitaux publics et les principales cliniques privées) ;
 - diagnostic évoqué durant la période d'étude (1er janvier 1987 au 31 décembre 1993) et histologiquement confirmé par les experts appartenant au panel national Mésopath ;
 - enquête étiologique réalisée auprès du sujet lui-même.
- cas B :
 - cas issus de l'enregistrement exhaustif et permanent des cas de mésothéliome réalisé dans le cadre du PNSM [17] :
 - domiciliation dans un des 25 départements français inclus dans le programme ;
 - diagnostic évoqué entre le 1er janvier 1998 et le 31 décembre 2006 et confirmation anatomopathologique par les experts appartenant au panel national Mésopath ou confirmation clinique par un groupe d'experts clinique ;
 - enquête étiologique réalisée auprès du sujet lui-même.

Les figures 1 et 2 présentent les départements à partir desquels les cas A et B, respectivement, ont été recrutés.

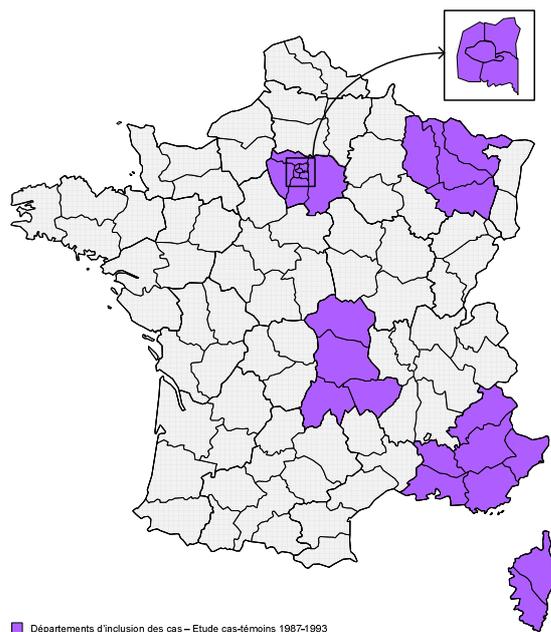


Figure 1 : Zone géographique de recrutement des cas A.

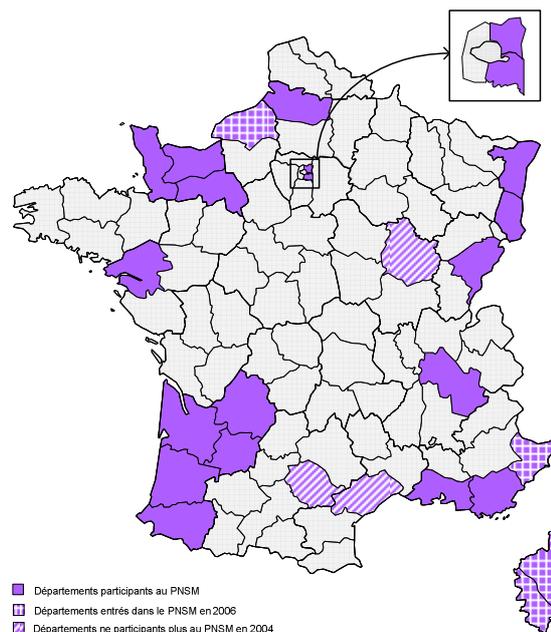


Figure 2 : Zone géographique de recrutement des cas B.

3.2.2 Témoins

Les témoins ont été tirés au sort aléatoirement à partir d'un échantillon d'histoires professionnelles (désigné ci-après « échantillon T1 ») constitués par le DST-InVS en 2007.

L'échantillon T1 est composé de l'ensemble de la carrière professionnelle de 10 010 sujets (4 758 hommes et 5 252 femmes) représentatifs de la population générale française âgée de 25 à 74 ans en 2007⁴. Les sujets ont été sélectionnés par la méthode des quotas à partir de numéros de téléphone générés aléatoirement. La méthode d'échantillonnage des quotas consiste à s'assurer de la représentativité d'un échantillon en lui affectant une structure similaire à celle de la population source sur certaines variables dites variables de stratification. Pour constituer cet échantillon, les variables de stratification retenues étaient : la région, le sexe, l'âge et la catégorie socio-professionnelle. Un questionnaire standardisé a été administré par téléphone par un enquêteur formé. Le questionnaire permettait de recueillir : le sexe,

⁴ Cet échantillon est, par construction, représentatif de la population générale de 1999 (dernier recensement disponible lors de sa constitution). Néanmoins, l'étude de la représentativité de cet échantillon à partir des données de l'Insee 2007 a révélé que celle-ci était très satisfaisante.

l'année de naissance, le département de domicile, le diplôme le plus élevé, et pour chaque emplois de plus de 6 mois occupé au cours de la carrière professionnelle, les dates de début et de fin, l'intitulé de la profession, l'intitulé du secteur d'activité, la durée du temps de travail et la description des principales tâches exercées au cours de l'emploi (un emploi correspondant à une profession exercée dans un secteur d'activité). Les professions ont été codées à l'aide de deux classifications : la classification internationale type des professions (CITP) éditions 1968 [50] et la nomenclature française des professions et catégories socio-professionnelles (PCS) édition 1994 [51]. Les secteurs d'activité ont été codés à l'aide de la nomenclature d'activité française (Naf) édition 2000 [52]. Enfin, la catégorie socio-professionnelle des sujets au moment de l'interview en 2007 a également été recueillie et codée à l'aide de la PCS édition 1994 à 1 digit.

Deux témoins par cas ont été sélectionnés à partir de cet échantillon T1 et appariés en fréquence sur le sexe et l'année de naissance (+/- 5 ans). Cependant, l'échantillon ayant été constitué en 2007, le nombre de sujets suffisamment âgés disponibles dans cet échantillon ne permettait pas de satisfaire entièrement le critère d'appariement en fréquence sur la cohorte de naissance. Ainsi, un deuxième échantillon d'histoire professionnelle (désigné ci-après « échantillon T2 ») a été utilisé pour compléter la sélection du groupe témoins [49].

L'échantillon d'histoires professionnelles T2 est constitué de 8 344 calendriers professionnels de témoins issus de 15 études épidémiologiques réalisées dans presque toutes les régions de France entre 1984 et 2000. Quelle que soit l'étude considérée, le calendrier professionnel complet des sujets ainsi que différentes informations socio-démographiques ont été obtenues sur la base d'un questionnaire standardisé administré par un enquêteur formé.

Pour déterminer les effectifs à tirer au sort par classe de cohorte de naissance d'amplitude de 5 ans et par sexe, la méthode des calages à la marge a été utilisée. En effet, cette méthode nous a permis de déterminer le meilleur tirage au sort possible en prenant en compte à la fois

la répartition des cas selon les critères d'appariement mais aussi les contraintes des échantillons d'histoires professionnelles à partir duquel le tirage au sort a été réalisé. Cette méthode consiste à modifier les poids de sondage des individus de manière à se « caler » sur des répartitions connues de variables auxiliaires qualitatives (appelées variables de calage), c'est-à-dire à faire coïncider les répartitions de ces variables obtenues à partir de l'échantillon avec les vraies répartitions. Ici, il s'agit de redresser la structure de l'échantillon de témoins agrégé (sujets de l'échantillon T1 auquel nous avons poolé les sujets de l'échantillon T2) pour obtenir une distribution à la marge comparable à celle des cas sur les variables d'appariement : sexe et cohorte de naissance. Les équations que l'on cherche à satisfaire (appelées équations de calage) se résolvent de façon itérative par des ajustements de type ratio. On procède par enchaînement des ratios de façon à caler l'échantillon successivement sur l'une ou l'autre des marges, puis le mécanisme recommence. Le processus s'arrête lorsque toutes les équations sont satisfaites au degré de proximité voulu. Ici, nous avons choisi de stopper le processus pour un critère de stabilité inférieur à 10^{-15} . En effet, avec un tel critère de stabilité, seul le 6^{ème} chiffre après la virgule variait. Or, comme nous travaillons à l'échelle d'un sujet, une telle précision n'était pas nécessaire puisque nous nous sommes contentés de la partie entière des nombres obtenus.

Algorithme de calage (Deminq et Stephan, 1940)

- Initialisation : $b_{ij}^{(0)} = n_{ij}$
 - n : nombre total d'individus dans le tableau de départ à redresser ;
 - i et j sont les variables de calage ; pour ces variables, le nombre de modalités vaut :
 $i=1 \dots I$ et $j=1 \dots J$.
- Première itération :

$$b_{ij}^{(1)} = b_{ij}^{(0)} \times \frac{b_{i.}}{b_{i.}^{(0)}} \quad b_{i.} = n \times \frac{N_{i.}}{N}$$

$$b_{ij}^{(2)} = b_{ij}^{(1)} \times \frac{b_{.j}}{b_{.j}^{(1)}} \quad \text{avec} \quad b_{.j} = n \times \frac{N_{.j}}{N}$$

- N : nombre total d'individus dans la population ;
- i et j sont les variables de calage ; pour ces variables, le nombre de modalités vaut :
i=1...I et j=1...J.

Ainsi, l'application de la méthode des calages à la marge, nous a permis d'obtenir un échantillon de témoins ayant une distribution à la marge par sexe et par cohorte de naissance comparable à celle des cas. Il est à noter que le tirage au sort en lui-même a été réalisé par le DST-InVS.

3.3 Recueil de l'information

3.3.1 Questionnaires

Quelle que soit l'origine des sujets considérée, le recueil de l'information a été effectué sur la base d'un questionnaire standardisé :

- cas A : ils ont été interrogés lors de leur hospitalisation par un enquêteur formé. Le questionnaire administré à chaque sujet permettait de recueillir des informations sur les caractéristiques socio-démographiques, les habitudes tabagiques et les antécédents médicaux familiaux des sujets. Il permettait également de reconstituer l'ensemble de leur carrière professionnelle et d'apprécier leur exposition aux fibres d'amiante au travers de six questions spécifiques Enfin, plusieurs questions portaient également sur les activités de bricolage et les différents domiciles occupés depuis l'enfance. (questionnaire en annexe 2) ;

- cas B : le questionnaire a été administré aux sujets à leur domicile. Ce questionnaire était basé en partie sur celui utilisé dans l'étude cas-témoins réalisée entre 1987-1993. Deux parties composaient le questionnaire (questionnaires en annexe 3) :
 - un auto-questionnaire permettant au sujet de reconstituer l'ensemble de sa carrière professionnelle, des établissements scolaires fréquentés et de ses domiciles ;
 - un questionnaire spécifique administré au sujet par un enquêteur formé lors d'un entretien en face-à-face. Avec l'aide de l'enquêteur, le sujet complétait dans un premier temps les activités réalisées au cours de chaque emploi reporté sur l'auto-questionnaire. Le questionnaire spécifique permettait ensuite de recueillir des informations sur les caractéristiques socio-démographiques du sujet ainsi que sur ces antécédents médicaux. Un ensemble de questions spécifiques permettait ensuite de déterminer si le sujet s'était déjà retrouvé au cours de sa vie dans une situation spécifique d'exposition potentielle aux différents facteurs étiologiques étudiés : amiante, radiations ionisantes, fibres minérales artificielles, antécédents médicaux du sujet.
- échantillons T1 et T2 : quelle que soit la source d'information, les sujets ont été interrogés par un enquêteur formé mais les modalités d'enquête ainsi que les questionnaires utilisés varient d'une source à l'autre et d'une étude à une autre pour l'échantillon T2. Les seules données disponibles à partir de ces échantillons étaient le calendrier professionnel complet des sujets ainsi que quelques caractéristiques socio-démographiques comme le sexe, l'année de naissance, l'année de recrutement et la région de domicile (cette dernière information ne concerne que les sujets de l'échantillon T1 uniquement).

Les informations communes à tous les sujets sont donc certaines caractéristiques socio-démographiques et les calendriers professionnels.

N.B : Dans le cadre de cette étude, il a été nécessaire de coder et saisir l'ensemble des questionnaires des cas A issus de l'étude cas-témoins réalisée entre 1987 et 1993, ce qui a

représenté un volume de 788 questionnaires. L'ensemble des données socio-démographiques ainsi que les questions spécifiques portant sur l'exposition professionnelle ou domestique à l'amiante ont été codées. Au total, 4 031 emplois différents ont été codés selon différentes nomenclatures nationales et internationales. La liste des domiciles des sujets a été codée grâce au code Insee (3 137 domiciles). Enfin, les antécédents médicaux des proches des sujets ont été codés selon la CIM-10.

3.3.2 Calendriers professionnels

Quelle que soit la source d'information considérée, les informations reportées dans les questionnaires ont permis d'obtenir pour chaque sujet leur calendrier professionnel.

Tous les emplois occupés par le sujet au cours de sa carrière professionnelle ont été reportés sur le calendrier professionnel du sujet, un emploi étant décrit par la combinaison d'un secteur d'activité et d'une profession.

Pour chaque emploi de plus de 6 mois occupé par un sujet donné, les informations suivantes sont disponibles :

- la date de début et la date de fin ;
- le secteur d'activité codé selon la Citi édition 1975 [53] et/ou la Naf édition 2000 [52] :
 - la Citi édition 1975 est une codification à quatre chiffres, basée sur des grands critères de production :
 - le premier chiffre correspond à la branche d'activité (chiffre de 1 à 9) ;
 - les deux premiers chiffres précisent la catégorie d'activité ;
 - les trois premiers chiffres correspondent à la classe d'activité ;
 - les quatre chiffres correspondent au groupe d'activité.

Il se peut que les branches, catégories, classes ou groupes ne soient pas ramifiés et dans ce cas, le chiffre 0 remplace le chiffre de la ramification manquante. L'intitulé du secteur d'activité selon la Citi édition 1975 regroupe un ensemble d'entreprises dont l'activité

économique et la taille ont une grande similitude. La Citi édition 1975 est une classification assez peu détaillée mais qui a l'avantage majeur d'être une classification internationale.

- la Naf édition 2000 est une codification à trois chiffres et une lettre au niveau des activités :
 - le premier chiffre précise la section qui correspond au type de transformation (17 sections) ;
 - les deux premiers chiffres correspondent aux divisions (60 divisions) ;
 - les trois premiers chiffres correspondent aux groupes (220 groupes) ;
 - les trois chiffres auxquels s'ajoute la lettre précisent la classe d'activité (696 classes d'activités) ;

Exemple : Dans la section de l'industrie manufacturière, la division 17 correspond à l'industrie textile, le groupe 17.1 correspond à la filature dans lequel sont compris 8 classes d'activité de 17.1A à 17.1P qui décrivent les différents types de matériaux filés.

La Naf est une classification très précise qui peut être immédiatement convertible en Nace (classification européenne des activités), classification plus générale.

- la profession codée selon la CITP édition 1968 [50] et la PCS édition 1994 [51] :
 - La CITP édition 1968 est une classification à cinq chiffres basée essentiellement sur un critère technique :
 - le premier critère (premier chiffre) détermine le premier niveau du code profession et concerne les classes socioprofessionnelles réparties dans 8 grands groupes. Le deuxième critère (le plus déterminant) concerne les tâches réalisées et est articulé suivant trois niveaux de codes :
 - le deuxième chiffre concerne les sous groupes. La différenciation se fait selon le secteur d'activité concerné ou le niveau technique ;

- le troisième chiffre concerne les groupes de base. La différenciation se fait selon le secteur d'activité concerné ;
- le quatrième et le cinquième chiffre permettent de faire une différenciation par profession, basée sur le type de travail exécuté. Ces deux derniers chiffres permettent de caractériser plus ou moins finement la profession.

L'intitulé d'une profession selon la CIP édition 1968 regroupe donc un ensemble de métiers dont les tâches, les niveaux de qualification et de responsabilité ont une grande similitude. La CIP édition 1968 reste la seule nomenclature internationale permettant une très bonne différenciation des aspects techniques des professions. Elle concerne des professions anciennes que l'on ne retrouve pas toujours dans les classifications les plus récentes. Elle est donc à ce titre la classification la plus appropriée pour toute étude épidémiologique s'intéressant à des maladies à long temps de latence et aux nuisances rencontrées en milieu professionnel.

- la PCS édition 1994 est une classification à quatre chiffres basée essentiellement sur un critère socioprofessionnel. Les caractéristiques socioprofessionnelles intégrées concernent le statut de salarié ou d'indépendant, le nombre de salariés dans les entreprises pour les indépendants, la qualification des ouvriers, la taille et la spécialité des entreprises agricoles... :
 - le premier niveau (premier chiffre) définit 8 classes socioprofessionnelles agrégées ;
 - le second niveau comporte 24 codes à deux chiffres ;
 - le troisième niveau comporte 42 codes à trois chiffres ;
 - le quatrième niveau correspond au code complet de la profession à quatre chiffres (455 codes).

Il n'est pas toujours facile d'utiliser cette classification dans les études épidémiologiques, lorsque les informations recueillies ne sont pas suffisantes en ce qui concerne la taille des

entreprises et les qualifications des sujets, mais celle-ci a l'avantage d'être la classification la plus précise pour identifier les sujets selon leur catégorie socioprofessionnelle.

Le tableau 1 indique les codes utilisés pour les secteurs d'activité et les professions selon l'origine du sujet.

Tableau 1 : Codage des calendriers professionnels selon l'origine des sujets (cas A, cas B, témoins T1 et témoins T2). Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et survenue de mésothéliome pleural, France, 1987-2006.

	Cas A	Cas B	Témoins T1	Témoins T2
Secteur d'activité				
Citi édition 1975	X	X		X
Naf édition 2000	X	X	X	
Professions				
CITP édition 1968	X	X	X	X
PCS édition 1994		X		

Pour les témoins T1 et T2, les nomenclatures utilisées pour le codage des secteurs d'activité étaient différentes. Comme nous ne disposions pas de l'intitulé des professions et des secteurs d'activité des témoins T1 ni de ceux des témoins T2, nous n'avons pas pu procéder au recodage des secteurs d'activité selon la nomenclature manquante. Ainsi, pour uniformiser les codes utilisés, nous avons réalisé un transcodage des codes Naf édition 2000 vers les codes Citi édition 1975 des secteurs d'activité répertoriés dans l'échantillon T1. En effet, la nomenclature Naf étant plus précise que la nomenclature Citi, il est uniquement possible de réaliser un transcodage des codes Naf vers les codes Citi. Ce travail a été réalisé à l'aide de tables de passage entre nomenclatures d'emplois disponibles sur le site de l'InVS dans le dossier thématique « codage des emplois ».

3.4 Évaluation des expositions professionnelles à partir de matrices emplois-exposition (MEE)

Pour étudier la relation entre exposition professionnelle à l'amiante, aux laines minérales et à la silice cristalline et survenue de mésothéliome pleural, il est nécessaire d'évaluer l'exposition des sujets à la nuisance étudiée. Nous avons choisi d'évaluer cette exposition à l'aide de matrices emplois-exposition (MEE) spécifiques d'un cancérogène donné. La MEE amiante a été développée dans le cadre de cette thèse tandis que les matrices laines minérales et silice cristalline libre ont été développées par le groupe Matgéné du DST-InVS. Mais, bien que développée par le LSTE, la matrice amiante s'inscrit néanmoins dans le programme de travail du groupe Matgéné.

3.4.1 Généralités sur les MEE

Une MEE est un tableau croisé à double entrée qui associe des paramètres d'exposition (en colonnes) à des intitulés d'emplois (en lignes), un emploi étant décrit par la combinaison d'une profession exercée dans un secteur d'activité [54]. A l'intersection de chaque colonne et de chaque ligne, une valeur d'exposition, généralement semi-quantitative est renseignée.

Comme les expositions peuvent varier considérablement pour une même profession selon le secteur d'activité, et inversement, la matrice définit des groupes à l'intérieur desquels l'exposition professionnelle au polluant étudié est la plus homogène possible. En règle générale, ces groupes homogènes sont représentés par les emplois et exprimés dans des nomenclatures nationales ou internationales de professions et d'activités [55]. La présentation générale classique d'une MEE est indiquée par le tableau 2.

Tableau 2 : Présentation générale classique d'une matrice emplois-exposition spécifique d'une nuisance

Emplois	Indices d'exposition à la nuisance N^a
Profession 1 x secteur d'activité 1	P^{11}, I^{11}, F^{11}
Profession 2 x secteur d'activité 1	P^{21}, I^{21}, F^{21}
...	
Profession P x secteur d'activité A	P^{PA}, I^{PA}, F^{PA}

a exemple d'indices d'exposition : probabilité (P), intensité (I) et fréquence (F).

Cette présentation permet de tenir compte de la variabilité des expositions pour une même profession effectuée dans des secteurs d'activités différents. Une autre variabilité des expositions des emplois peut venir des périodes auxquelles ceux-ci ont eu lieu. En effet, pour un même emploi, du fait de l'évolution des techniques et de la réglementation, l'exposition professionnelle au polluant étudié a pu évoluer au cours du temps. Ainsi, afin de garantir l'homogénéité de l'exposition professionnelle pour un même emploi, les MEE sont également historisées. Un même emploi peut donc avoir une évaluation de l'exposition différente selon la période considérée, on ne parle alors plus d'emplois mais d'emplois-périodes.

Une MEE s'applique sur le calendrier professionnel d'un sujet donné dès lors que celui-ci est décliné dans les mêmes classifications de professions et de secteurs d'activité que la matrice. À l'issue de l'application de la MEE, l'exposition au polluant étudié de chaque emploi présent sur le calendrier professionnel d'un sujet est évaluée selon les différents paramètres d'exposition fournis par la MEE.

Le DST-InVS a développé un programme nommé Matgéné dont l'objectif principal est de réaliser une matrice emplois-exposition « multinuisances », spécifiquement adaptée à la population professionnelle française [56]. En réalité, la matrice Matgéné est composée de plusieurs matrices spécifiques d'une substance ou d'un groupe de substances. Chaque matrice est exhaustive, c'est-à-dire comprend l'ensemble des couples professions-secteurs d'activité

exposés à la nuisance considérée, et est disponible dans plusieurs nomenclatures. Les emplois non présents dans la matrice sont des emplois évalués non exposés.

Dans le programme Matgéné, les secteurs d'activité sont codés selon la classification nationale Naf édition 2000 et/ou la classification internationale Citi édition 1975 (classification abandonnée pour les dernières matrices car elle est trop imprécise) et les professions sont codées selon la nomenclature française PCS édition 1994 et la nomenclature internationale CITP édition 1968 [56].

En parallèle de ce programme Matgéné, le LSTE a développé une nouvelle version de MEE relative aux fibres d'amiante. Bien que n'ayant pas été développée par le groupe Matgéné, cette matrice a pour vocation d'être valorisée à la fois sur le site internet de l'InVS dans le dossier thématique Matgéné et sur le site internet Evalutil (ensemble de bases de données accessible sur Internet et relatif à l'évaluation des expositions professionnelles aux fibres d'amiante et aux FMA) [57].

3.4.2 Matrice amiante

Une actualisation de la MEE amiante employée jusqu'à présent dans les études épidémiologiques françaises [47] s'avérant nécessaire du fait notamment de sa non exhaustivité, un nouveau concept de matrice a été élaboré, donnant naissance à une nouvelle MEE, la MEE relative aux fibres d'amiante « version 2007 ». Cette nouvelle version de MEE n'est pas une simple actualisation de l'ancienne version mais une refonte complète de cet outil. Ainsi, le travail initial a consisté à construire puis à valider cette nouvelle MEE amiante. La validation de cette MEE a été réalisée au travers notamment : i) du croisement de la matrice avec l'échantillon d'histoires professionnelles de sujets recrutés en 2007 en population générale et constitué par le DST-InVS (échantillon T1) et ii) de la confrontation des résultats avec ceux obtenus par le biais d'une évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante par expertise à partir des données de l'étude cas-témoins 1998-2002 [17].

Le principe de construction de cette nouvelle version de la MEE amiante diffère à la fois du principe de construction de l'ancienne version mais aussi du principe de construction des MEE réalisées dans le cadre du programme Matgéné. En effet, outre l'objectif d'actualisation et d'exhaustivité de la MEE amiante, un nouveau concept de construction a été testé, avec l'éventualité d'une application de la méthode à la construction de futures MEE. La MEE amiante « version 2007 » est constituée en réalité de deux matrices indépendantes : i) une matrice secteurs-exposition permettant d'obtenir des paramètres d'exposition pour tous les secteurs d'activité (codés selon la Citi édition 1975 et la Naf édition 2000) indépendamment des professions ; ii) une matrice professions-exposition permettant d'obtenir des paramètres d'exposition pour toutes les professions (codées selon la CITP édition 1968) indépendamment du secteur d'activité. À l'issue du croisement de ces deux matrices et grâce à l'application d'un algorithme (détaillé en pages suivantes), nous obtenons la matrice amiante. Elle est constituée de différents paramètres d'exposition résultant de la liaison entre l'évaluation des secteurs d'activité et l'évaluation des professions.

Néanmoins, la matrice amiante suit la définition classique d'une MEE. L'évaluation de chaque emploi présent dans la matrice prend en compte l'association d'un secteur d'activité et d'une profession. Chaque ligne de la matrice correspond à un « emploi-période », défini comme étant un emploi exercé à une période donnée et identifié par 3 paramètres :

- la profession, codée par la CITP édition 1968 ;
- le secteur, codé par la Citi édition 1975 ou la Naf édition 2000 ;
- la période, codée par l'année de début et l'année de fin.

En effet, l'exposition professionnelle à l'amiante d'un même emploi (même profession et même secteur) peut être modulée (en plus ou en moins) selon la période à laquelle l'emploi a été exercé.

Au final, pour un emploi-période donné, la MEE relative aux fibres d’amiante donne cinq paramètres d’exposition :

- une probabilité d’exposition. Elle correspond à la proportion moyenne de travailleurs exposés aux fibres d’amiante dans l’emploi-période concerné ;
- une fréquence d’exposition liée aux tâches spécifiques. Elle correspond à la fréquence des situations d’exposition liées aux gestes spécifiques de l’emploi. Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que l’opérateur passe à effectuer ces gestes spécifiques sur l’ensemble de son temps de travail au cours d’une journée de travail typique de 8h ;
- une fréquence d’exposition liée à l’ambiance de travail. Elle correspond à la fréquence de « l’exposition de fond ». Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que l’opérateur passe en présence de cette exposition de fond sur l’ensemble de son temps de travail au cours d’une journée de travail typique de 8h ;
- une intensité d’exposition liée aux tâches spécifiques. Elle correspond à l’intensité estimée lors des situations d’exposition. Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis l’opérateur lors de la réalisation de ces gestes spécifiques ;
- une intensité d’exposition liée à l’ambiance de travail. Elle correspond à l’intensité estimée lors de « l’exposition de fond ». Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis l’opérateur lors de cette exposition de fond.

Toutes les valeurs attribuées aux paramètres entrant dans la matrice secteurs-exposition, la matrice professions-exposition ou celles attribuées aux paramètres définissant l’exposition professionnelle à l’amiante des emplois-périodes sont issues d’une logique d’expert. Elles résultent de la connaissance et de l’expérience que les concepteurs de la matrice ont acquise via l’expertise de calendriers professionnels de sujets inclus dans des études épidémiologiques ou des métrologies publiées dans la littérature.

3.4.2.1 Matrice secteurs-exposition

L'exposition aux fibres d'amiante de chaque secteur d'activité a été évaluée indépendamment de la profession sur la base des paramètres présents dans le tableau 3.

Tableau 3 : Définition des variables de la matrice secteurs-exposition version 2007.

Variables	Définitions	Codage
MCA	Les entreprises du secteur d'activité considéré utilisent-elles des MCA dans leurs activités spécifiques ?	0 : non 1 : oui
Diffusion	La contamination des locaux des entreprises du secteur d'activité considéré sont-ils contaminés par les fibres d'amiante ?	0 : pas de contamination 1 : contamination ponctuelle 2 : contamination diffuse
Proportion	Est- ce que la minorité ou la majorité des entreprises du secteur d'activité considéré sont concernées par des MCA ?	0 : aucune 1 : ultra minorité ^a 2 : minorité 3 : majorité
Effectifs	Quelle est la proportion de salariés concernés par les MCA dans les entreprises utilisatrices de MCA ?	0 : aucun 1 : minorité 2 : majorité
Fréquence	Quelle est la fréquence d'utilisation des MCA dans les entreprises concernées par les MCA	0 : nulle 1 : occasionnelle 2 : permanente
Quantité	Quelle est la quantité de MCA présente dans les entreprises utilisatrices de MCA ?	0 : nul 1 : faible 2 : forte

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

^a Correspond à une proportion d'entreprises concernées par les MCA dans le secteur d'activité considéré estimée à de moins de 1 %.

3.4.2.2 Matrice professions-exposition

L'exposition aux fibres d'amiante de chaque profession a été évaluée indépendamment du secteur d'activité sur la base des paramètres présents dans le tableau 4.

Tableau 4 : Définition des variables de la matrice professions-exposition version 2007

Variables	Définitions	Codage
Contact MCA	Est-ce que les tâches spécifiques de la profession peuvent entraîner des contacts avec des MCA ?	0 : non 9 : indéterminé 9.1 : professions d'encadrement dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur 9.2 : professions ouvriers dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur 1 : oui
Statut	A quel grand groupe de CSP appartient la profession ?	1 : administratif 2 : cadre 3 : ouvrier
Probabilité direct (ou indirect)	Quelle est la probabilité d'exposition du métier lors d'un contact direct (ou indirect) avec des MCA ? (exprimé en pourcentage de travailleurs exposés)	0 : non exposé 1 : peu probable (de 1 à 5 %) 2 : possible (de 5 à 30 %) 3 : probable (de 30 à 70 %) 4 : certaine (>70 %)
Fréquence direct (ou indirect)	Quelle est la fréquence d'exposition du métier lors d'un contact direct (ou indirect) avec des MCA ? (exprimé en pourcentage des jours travaillés)	1 : sporadique (de 1 à 5 %) 2 : occasionnelle (de 5 à 30 %) 3 : fréquente (de 30 à 70 %) 4 : permanente (>70 %)
Intensité direct (ou indirect)	Quelle est l'intensité d'exposition du métier lors d'un contact direct (ou indirect) avec des MCA ? (exprimé en fibres par millilitre (f/ml))	1 : très faible (de 0,0001 à 0,01 f/ml) 2 : faible (de 0,01 à 0,1 f/ml) 3 : moyenne (de 0,1 à 1 f/ml) 4 : forte (de 1 à 10 f/ml) 5 : très forte (>10 f/ml)

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

3.4.2.3 Évaluation de l'exposition des emplois

Les matrices secteurs-exposition et professions-exposition sont ensuite croisées grâce à l'application d'un algorithme. Ainsi, l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante pour un emploi-période donné est ensuite évaluée en fonction des cinq paramètres définis précédemment, à savoir :

- une probabilité d'exposition. ;

- une fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques. ;
- une fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail. ;
- une intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques ;
- une intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail.

3.4.2.3.1 Probabilité d'exposition

La probabilité d'exposition P correspond à la proportion moyenne de travailleurs exposés aux fibres d'amiante. La probabilité d'exposition d'un emploi-période donné dépend :

- de l'utilisation des MCA par les entreprises du secteur ;
- de la proportion des entreprises utilisatrices de MCA dans le secteur considéré ;
- de la proportion de salariés concernés par les MCA dans les entreprises utilisatrices de MCA ;
- de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA dans les entreprises ;
- de la probabilité que la profession exercée soit à l'origine d'un contact avec des MCA ;
- du type de contact avec le MCA (direct ou indirect).

À partir de l'algorithme présenté par les tableaux 5 et 6, une probabilité d'exposition définie en cinq classes est ainsi obtenue :

- 0 : non exposé ;
- 1 : peu probable (de 1 à 5 %) ;
- 2 : possible (de 5 % à 30 %) ;
- 3 : probable (de 30 % à 70 %) ;
- 4 : très probable (> 70 %).

Tableau 5 : Définition de la probabilité d'exposition d'un emploi lors d'un contact direct, matrice amiante 2007.

Profession	Utilisation de MCA dans le secteur d'activité						
	Non	Oui					
		Minorité des entreprises		Majorité des entreprises			
		Minorité des salariés ^a	Majorité des salariés	Minorité des salariés	Majorité des salariés		
Contact MCA		Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux		
0- non	0	0	0	1	0	0	2
9- indéterminé pour les professions d'encadrement dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur	0	0	1	2	1	1	2
8- indéterminé pour les professions d'ouvriers dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur	0	1	2	3	2	2	3
1.1- oui associé à une probabilité de contact très peu probable	1	1	1	2	2	2	3
1.2- oui associé à une probabilité de contact possible	2	2	2	3	3	3	4
1.3- oui associé à une probabilité de contact probable	3	3	3	4	3	3	4
1.4- oui associé à une probabilité de contact très probable	4	4	4	4	4	4	4

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

^a La classe « ultra-minorité des salariés » est assimilée à la classe « minorité des salariés ».

Tableau 6 : Définition de la probabilité d'exposition d'un emploi lors d'un contact indirect, matrice amiante version 2007.

Profession	Utilisation de MCA dans le secteur d'activité						
	Non	Oui					
		Minorité des entreprises		Majorité des entreprises			
		Minorité des salariés ^a	Majorité des salariés	Minorité des salariés	Majorité des salariés		
Contact MCA		Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux		
1.1- oui associé à une probabilité de contact très peu probable	1	1	1	2	2	2	3
1.2- oui associé à une probabilité de contact possible	1	2	2	3	3	3	4
1.3- oui associé à une probabilité de contact probable	2	3	3	4	3	3	4
1.4- oui associé à une probabilité de contact très probable	3	4	4	4	4	4	4

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

^a La classe « ultra-minorité des salariés » est assimilée à la classe « minorité des salariés ».

3.4.2.3.2 Fréquence d'exposition

La fréquence d'exposition d'un emploi donné est définie par : i) une fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, F_s ; et ii) une fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail, F_a . Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que l'opérateur passe à effectuer les tâches spécifiques et/ou est en présence de l'exposition de fond sur l'ensemble de son temps de travail au cours d'une journée de travail typique de 8h.

La fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, F_s dépend :

- de la fréquence d'utilisation des MCA dans les entreprises du secteur ;
- de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA dans les entreprises ;
- de la fréquence de contact direct avec des MCA que la profession exercée occasionne.

La fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail, F_a dépend :

- du statut de la profession (cadre, ouvrier, intermédiaire) ;
- du type de contact avec les MCA de la profession (direct, indirect) ;
- de la fréquence d'utilisation des MCA dans les entreprises du secteur ;
- de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA dans les entreprises ;
- de la fréquence de contact indirect avec des MCA que la profession exercée occasionne.

Les fréquences d'exposition liées aux tâches spécifiques F_s (tableau 7) et à l'ambiance de travail F_a (tableaux 8 et 9) sont définies en cinq classes :

- 0 : non exposé (0 %)
- 1 : sporadique (de 1 à 5 %) ;
- 2 : occasionnelle (de 5 % à 30 %) ;
- 3 : fréquente (de 30 % à 70 %) ;
- 4 : permanente (>70 %).

Tableau 7 : Définition de la fréquence d'exposition due aux tâches spécifiques d'un emploi Fs lors d'un contact direct avec des MCA, matrice amiante 2007.

Profession	Secteur			
	Utilisation de MCA dans le secteur d'activité			
	Non	Oui		
		Fréquence d'utilisation des MCA dans le secteur		
		Occasionnelle		Permanente
	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux
0- non exposé	0	0	0	0
1- sporadique	1	1	2	3
2- occasionnelle	2	2	2	3
3- fréquente	3	3	3	4
4- permanente	4	4	4	4

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

Tableau 8 : Définition de la fréquence d'exposition due à l'ambiance d'un emploi F_a lors d'un contact direct avec des MCA, matrice amiante 2007.

Profession	Secteur				
	Utilisation de MCA dans le secteur d'activité				
	Non	Oui			
	Contact MCA occasionné par la profession	Fréquence d'utilisation des MCA dans le secteur			
		Occasionnelle		Permanente	
	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	
0- non	0	0	1	0	2
9- indéterminé pour les professions d'encadrement dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur	0	1	2	2	3
8- indéterminé pour les professions d'ouvriers dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur	0	2	3	3	4
1.2- oui pour les professions de cadre	0	1	2	3	3
1.3- oui pour les professions d'ouvriers	0	2	3	3	4

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

Tableau 9 : Définition de la fréquence d'exposition due à l'ambiance d'un emploi F_a lors d'un contact indirect avec des MCA, matrice amiante 2007.

Profession	Secteur				
	Utilisation de MCA dans le secteur d'activité				
	Non	Oui			
		Fréquence d'utilisation des MCA dans le secteur			
		Occasionnelle		Permanente	
	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	
1- sporadique	1	1	2	1	3
2- occasionnelle	1	2	2	2	3
3- fréquente	2	3	3	3	4
4- permanente	3	4	4	4	4

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

3.4.2.3.3 Intensité d'exposition

L'intensité d'exposition d'un emploi donné est définie par : i) une intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, I_s ; et ii) une intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail, I_a . Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis l'opérateur lors de la réalisation des tâches spécifiques et/ou en présence de l'exposition de fond.

Il n'y a pas d'influence du secteur d'activité sur l'intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, I_s . Elle ne dépend que de l'intensité liée à un contact direct avec des MCA occasionnée par la profession exercée (tableau 4, matrice professions-exposition).

L'intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail de l'emploi, I_a dépend (tableaux 10 et 11) :

- du statut de la profession (cadre, ouvrier, intermédiaire) ;
- de la quantité de MCA présente dans les entreprises du secteur ;
- de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA dans les entreprises ;
- du type de contact de la profession avec le MCA (direct, indirect) ;
- de l'intensité liée à un contact indirect avec des MCA que la profession exercée occasionne.

Les intensités d'exposition liées aux tâches spécifiques Is (tableau 4) et à l'ambiance de travail Ia (tableaux 10 et 11) sont définies en six classes :

- 0 : non exposée (<0,0001 f/ml)
- 1 : très faible (de 0,0001 à 0,01 f/ml) ;
- 2 : faible (de 0,01 f/ml à 0,1 f/ml)
- 3 : moyenne (de 0,1 f/ml à 1 f/ml)
- 4 : forte (de 1 f/ml à 10 f/ml)
- 5 : très forte (>10 f/ml)

Lorsque l'intensité est inférieure à 0,0001 f/ml, les emplois sont considérés comme non exposés et l'intensité d'exposition est égale à 0. En effet, ce niveau a été estimé comme étant le fond de pollution en France auquel toute la population est soumise [1].

Tableau 10 : Définition de l'intensité d'exposition due à l'ambiance d'un emploi Ia lors d'un contact direct avec des MCA, matrice amiante 2007.

Profession	Secteur				
	Non	Utilisation de MCA dans le secteur d'activité			
		Oui			
		Quantité de MCA dans les entreprises du secteur			
		Faible		Forte	
	Contamination ponctuelle des locaux	Contamination diffuse des locaux	Contamination diffuse des locaux	Contamination diffuse des locaux	
0- non	0	0	1	0	2
9- indéterminé pour les professions d'encadrement dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur	0	1	2	1	3
8- indéterminé pour les professions d'ouvriers dont les tâches ne sont pas connues de part l'intitulé, mais qui peuvent être associées à des MCA selon le secteur	0	2	3	2	4
1.2- oui pour les professions de cadre	0	1	2	1	3
1.3- oui pour les professions d'ouvriers	0	2	3	2	4

Abréviation : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

Tableau 11 : Définition de l'intensité d'exposition due à l'ambiance d'un emploi I_a lors d'un contact indirect avec des MCA, matrice amiante 2007.

Profession	Secteur			
	Intensité indirecte d'exposition aux MCA occasionnée par la profession sur une période de 8h	Utilisation de MCA dans le secteur d'activité		
		Non	Oui	
			Quantité de MCA dans les entreprises du secteur	
		Faible	Forte	
1- très faible	1	1	2	
2- faible	1	2	3	
3- moyenne	2	3	4	
4- forte	3	4	4	

Abréviations : MCA, matériaux contenant de l'amiante.

3.4.2.3.4 Synthèse

Au final, l'exposition professionnelle des emplois est évaluée à partir des paramètres présentés dans le tableau 12. Pour permettre ensuite le calcul d'indices d'exposition, des valeurs correspondant aux centres des classes des cinq paramètres d'exposition fournis par la matrice doivent être affectés à chacun des cinq paramètres.

Le tableau 12 indique les valeurs qui ont été affectées à la probabilité, la fréquence due aux tâches spécifiques, la fréquence due à l'ambiance de travail, l'intensité due aux tâches spécifiques et l'intensité due à l'ambiance de travail lors du passage de cette matrice sur les calendriers professionnels des sujets.

Tableau 12 : Définition des paramètres d'exposition et exemples de valeurs à affecter pour calculer des indices d'exposition, matrice amiante 2007

Paramètres	Définitions	Valeurs affectées		
Probabilité d'exposition	P en pourcent (%)			
0 : non exposé	$P = 0$	0		
1 : peu probable	$0 < P \leq 5$	0,025		
2 : possible	$5 < P \leq 30$	0,175		
3 : probable	$30 < P \leq 70$	0,5		
4 : très probable	$P > 70$	0,85		
Fréquence d'exposition Fs et Fa	F en pourcent (%) des jours travaillés			
0 : non exposé	$F = 0$	0		
1 : sporadique	$0 < F \leq 5$	0,025		
2 : occasionnelle	$5 < F \leq 30$	0,175		
3 : fréquente	$30 < F \leq 70$	0,5		
4 : permanente	$F > 70$	0,85		
Intensité d'exposition Is et Ia	I en fibres-millilitre (f/ml)	Type d'exposition ^a		
		Exposition d'ambiance		Exposition spécifique directe
		Passive	Indirecte	
0 : non exposé	$I = 0$	0	0	0
1 : très faible	$0 < I \leq 0,01$	0,0005	0,0025	0,005
2 : faible	$0,01 < I \leq 0,1$	0,005	0,025	0,05
3 : moyenne	$0,1 < I \leq 1$	0,05	0,25	0,5
4 : forte	$1 < I \leq 10$	0,5	2,5	5
5 : très forte	$I > 10$	2	10	20

Abréviations : Fs, fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques ; Fs, fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail ; Is, intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques ; Ia, intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail.

a Il existe trois types d'exposition différents :

- Exposition passive : le travailleur est exposé du fait de la contamination diffuse des locaux ;
- Exposition indirecte : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau ;
- Exposition directe : le travailleur manipule le matériau.

Avec les valeurs proposées ici, et en utilisant les centres des classes pour les paramètres de fréquence et d'intensité, la matrice permet donc de repérer des travailleurs exposés aux fibres d'amiante à partir d'un niveau d'environ 10^{-5} f/ml.

3.4.2.4 Historisation

La matrice retrace les expositions survenues entre 1945 et 2005 et tient compte de l'évolution de la réglementation concernant l'usage de l'amiante et la protection des travailleurs en France. En effet, l'usage de l'amiante à des fins industrielles a beaucoup évolué depuis le début du XXème siècle : consommation massive jusque dans les années 70 et restriction de

son usage jusqu'à la fin du siècle avant son interdiction totale en 1997. Ainsi, pour suivre au mieux l'évolution de l'usage de l'amiante, des dates permettant de définir des périodes d'exposition particulières ont été introduites dans la matrice. Cinq périodes ont été retenues : 1945-1977, 1978-1997, 1998-2000, 2001-2005 et après 2005.

- 1977 : première valeur limite d'exposition ; usage de l'amiante contrôlé et décroissant à partir de cette date. En effet, entre 1977 et 1997, les valeurs limitent d'exposition ne cessent de diminuer, le flochage des bâtiments est réduit à partir de 1978, certains produits contenant de l'amiante sont interdits en 1988 et les amphiboles sont interdites en 1994 ;
- 1997 : interdiction totale de l'usage de l'amiante ;
- 2000 : cette date tient compte du caractère progressif du retrait des fibres d'amiante dans les installations et bâtiments ;
- 2005 : nous avons estimé qu'à partir de cette date, le retrait planifié des fibres d'amiante dans les installations et bâtiments était quasiment finalisé, ce qui n'empêche pas la présence résiduelle d'amiante dans certains bâtiments, en particulier privés.

Du fait de la fermeture en 1965 de l'exploitation minière d'amiante de Canari en Corse, cette date apparaît également dans la matrice pour le secteur de l'extraction.

Ainsi, comme précisé précédemment, suite au croisement de la matrice avec les calendriers professionnels des sujets, nous ne parlons plus d'emploi mais d'emploi-périodes, les périodes correspondant aux dates intégrées dans la matrice définies ci-dessus.

N.B : Le type d'exposition majoritaire est également noté dans la matrice :

- 1 : exposition directe : le travailleur manipule le matériau ;
- 2 : exposition indirecte : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau à proximité ;
- 3 : exposition passive : le travailleur est exposé du fait de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA.

Pour donner un exemple plus concret du principe de construction de la MEE amiante « version 2007 », la figure 3 présente la réflexion menée pour aboutir à l'évaluation de l'exposition professionnelle pour l'emploi de soudeur à l'arc électrique dans le secteur d'activité de la réparation navale. Dans un premier temps, l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante de la profession de soudeur à l'arc électrique est évaluée indépendamment des secteurs d'activité. En parallèle, l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante du secteur d'activité de la réparation navale est évaluée indépendamment des professions. Puis grâce à l'application de l'algorithme défini précédemment, nous obtenons une évaluation de l'exposition professionnelle de l'emploi de soudeur à l'arc électrique dans le secteur d'activité de la réparation navale selon les cinq paramètres d'exposition inclus dans la matrice. Il est à noter que cette évaluation peut être modulée selon la période considérée.

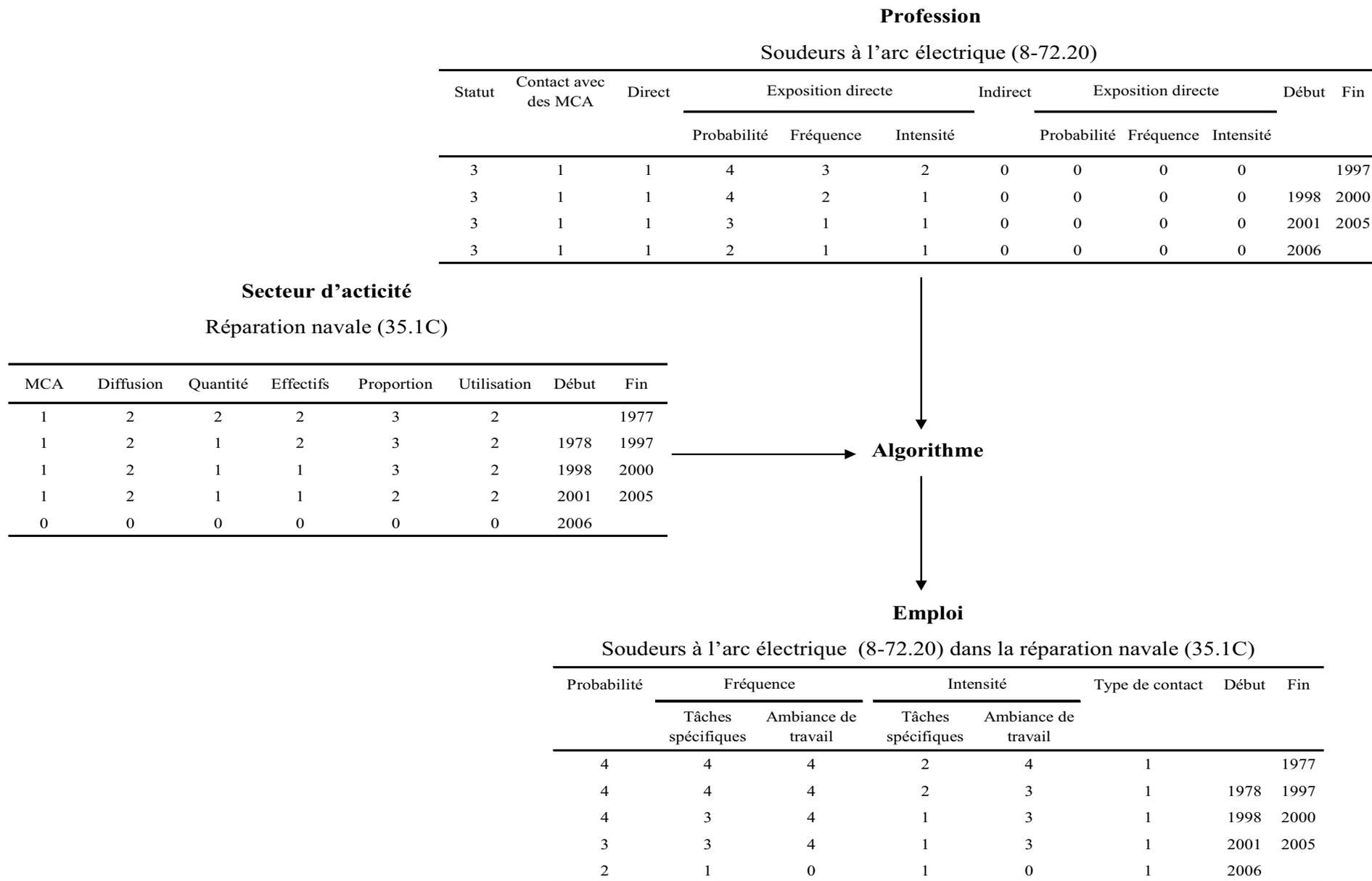


Figure 3 : Extraction de la matrice profession-exposition et de la matrice secteur exposition permettant d'aboutir à l'évaluation de l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante pour l'emploi de soudeurs à l'arc électrique dans la réparation navale.

3.4.2.5 Validation de la MEE amiante

La phase de validation de cette nouvelle version de la MEE amiante s'est décomposée en deux étapes : i) dans un premier temps, elle a été croisée avec l'échantillon d'histoires professionnelles T1 (même processus de validation que les autres MEE réalisées dans le cadre du groupe Matgéné) ; ii) puis, elle a ensuite été appliquée aux données de l'étude cas-témoins réalisées dans le cadre du PNSM entre 1998 et 2002 [17] afin de confronter les résultats issus de l'expertise (méthode d'évaluation de l'exposition de référence) à ceux issus de cette MEE.

3.4.2.5.1 Application de la MEE amiante à l'échantillon d'histoires professionnelles constitué en population générale par le DST-InVS

Chaque matrice réalisée dans le cadre du groupe Matgéné est appliquée à l'échantillon d'histoires professionnelles constitué de 10 010 sujets âgés de 25 à 74 ans représentatif de la population générale en 2007, en termes de sexe, d'âge, de région et de catégorie socioprofessionnelle (échantillon T1). L'application de la matrice sur cet échantillon permet d'estimer à la fois la proportion d'exposés en 2007 et la prévalence d'exposition professionnelle sur la vie entière.

Les prévalences d'exposition sont calculées en prenant en compte les probabilités d'exposition de chaque sujet (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) calculé selon la méthode du bootstrap). L'intensité et la fréquence d'exposition étant évaluées séparément, un niveau moyen d'exposition sur la journée de travail a été calculé pour chaque sujet par la somme du produit [intensité x fréquence] lié aux tâches spécifiques et du produit [intensité x fréquence] lié à l'ambiance de travail.

Une fois les résultats analysés et compilés, des corrections sont apportées à la matrice, puis elle est à nouveau appliquée sur l'échantillon T1 et ainsi de suite, jusqu'à obtenir des résultats de prévalences en population générale qui semblent être cohérents avec notamment certaines

données économiques comme la consommation de la nuisance étudiée. La MEE amiante a nécessité trois croisements avec l'échantillon T1 pour aboutir à la version finale.

Il est à noter qu'en l'absence de données de prévalence de référence, cette méthode ne constitue pas une véritable méthode de validation. Néanmoins, cette procédure permet de s'assurer de la cohérence des résultats fournis par la matrice.

3.4.2.5.2 Application de la matrice à l'étude cas-témoins PNSM 1998-2002 et confrontation des résultats avec ceux issus de l'expertise

La performance épidémiologique d'une MEE peut être évaluée plus formellement, en comparant les résultats avec ceux obtenus pour les mêmes sujets avec une méthode d'évaluation de l'exposition de référence [58]. Les performances épidémiologiques de cette nouvelle version de la MEE amiante ont été évaluées en calculant d'une part la sensibilité et la spécificité au niveau des emplois et au niveau des sujets et d'autre part en comparant deux séries de rapport de cotes en prenant l'expertise de calendriers professionnels par des hygiénistes industriels comme méthode d'évaluation de référence. Les données provenaient de l'étude cas-témoins nichée dans le PNSM. Entre 1998 et 2002, 464 cas (dont 371 hommes) et 897 témoins (dont 732 hommes) ont été interrogés. L'exposition professionnelle aux fibres d'amiante avait été évaluée par expertise par des hygiénistes industriels à l'insu du statut du sujet.

Quelle que soit la méthode d'évaluation de l'exposition considérée, un sujet a été défini comme exposé s'il avait eu au cours de sa carrière professionnelle au moins un emploi exposant aux fibres d'amiante (probabilité non nulle).

À l'occasion de la construction et de la validation de cette MEE amiante « version 2007 », pour sa valorisation sur le site internet de l'InVS, un guide technique et un document synthétique ont été rédigés [59, 60]. Ces deux documents sont présentés en annexe 5 et 6, respectivement.

3.4.3 Autres matrices « Matgéné »

Les autres matrices conçues par le groupe Matgéné suivent également la définition classique d'une MEE, mais le principe de construction de celles-ci diffère de celui de la MEE amiante version 2007 [56].

Dans un premier temps, les emplois exposés (une profession dans un secteur d'activité) sont repérés et évalués puis dans un second temps, des algorithmes complémentaires sont élaborés.

Tout d'abord, les nomenclatures utilisées (professions et secteurs d'activité) sont systématiquement passées en revue pour définir les codes professions et les codes secteurs exposés. Les codes précédemment repérés sont ensuite croisés pour déterminer les emplois spécifiques exposés (à un niveau supérieur à celui de la population générale). Puis, des indices d'exposition sont attribués par expertise à chaque combinaison profession/secteur d'activité.

Ensuite, des algorithmes définissant des règles d'attribution des indices d'exposition sont également élaborés. Ces algorithmes permettent d'attribuer automatiquement des indices d'exposition pour des professions exposées quel que soit le code secteur d'activité (ou un grand groupe de secteurs d'activité), et pour des secteurs d'activité exposés quel que soit le code profession (ou un grand groupe de professions).

La matrice finale est donc formée à la fois de lignes professions ou secteurs d'activité exposées définies par les algorithmes, et de combinaisons profession/secteur d'activité particulières. Au total, la matrice comprend toutes les combinaisons exposées, les professions exposées quel que soit le secteur d'activité et les secteurs d'activité exposés quel que soit la profession. Les emplois non présents dans la matrice sont des emplois évalués comme non exposés.

Pour chaque matrice du programme Matgéné, de façon générale, les paramètres d'exposition évalués sont les suivants [56] :

- probabilité d'exposition : elle correspond à la proportion de travailleurs exposés dans l'emploi concerné. Lorsque cette proportion est inférieure à 1 %, l'emploi est considéré comme non exposé ;
- niveau d'exposition : il est estimé un niveau moyen sur la journée de travail. Le nombre de classes et leurs limites varient selon la nuisance. Pour certaines nuisances, il est possible d'estimer la fréquence d'exposition (proportion du temps de travail pendant laquelle l'exposition existe) et l'intensité d'exposition ;
- pics d'exposition : pour les nuisances pour lesquelles cette évaluation est jugée pertinente, l'existence de pics d'exposition est signalée (en oui/non) ;
- période d'exposition : pour les nuisances pour lesquelles l'exposition a varié au cours du temps au sein d'un emploi donné, les indices d'exposition sont indiqués pour différentes périodes. Les périodes sont souvent définies en fonction de l'évolution de la réglementation et des techniques.

Ces matrices, réalisées entièrement par le groupe Matgéné, sont mises à disposition de toutes personnes en faisant une demande écrite auprès du responsable du DST-InVS.

3.4.3.1 Laines minérales

Cette matrice retrace les expositions survenues entre 1945 et 2007. La production et les utilisations de laines minérales ayant beaucoup évolué depuis le début des années 1945, et par souci de simplification de la matrice, trois dates principales ont été retenues :

- 1945 : début de l'utilisation massive des laines minérales ;
- 1975 : suite au choc pétrolier, efforts pour l'isolation et première réglementation sur l'amiante (flocages interdits en 1978) ;
- 1985 : baisse significative de l'utilisation de l'amiante (dès 1975), abaissement des valeurs limites d'exposition de l'amiante (1987) et deuxième réglementation amiante (après 1988, le chrysotile reste la seule fibre autorisée).

De plus, pour certaines professions ou secteurs, d'autres dates particulières peuvent apparaître.

Trois paramètres d'exposition ont été utilisés pour évaluer l'exposition aux laines minérales :

- probabilité d'exposition (Cf. définition précédente). Pour la définir, quatre classes sont utilisées : 1-10 %, >10-50 %, >50-90 %, > 90 % ;
- fréquence d'exposition : elle donne une indication du temps moyen que l'opérateur passe à effectuer ces tâches exposantes sur l'ensemble de son temps de travail. Elle est exprimée en pourcentage du temps de travail.
- intensité d'exposition : elle évalue le niveau d'exposition auquel est soumis l'opérateur pendant les tâches exposantes, en fonction de la nature de ces tâches et de son environnement de travail. Elle est exprimée en fibres par centimètre cube d'air ($f.cm^{-3}$). Les intensités d'exposition prises en compte sont celles qui sont supérieures aux niveaux de fonds relevés dans des bâtiments avec des dalles de plafond ou des systèmes de ventilation contenant des FMA, soit des niveaux d'ordre $10^{-3} f.cm^{-3}$.

Il est à noter que le type d'exposition majoritaire (direct ou indirect) est renseigné dans la matrice à titre informatif.

Une plaquette d'information et un guide technique [61] présentant de façon plus précise les différents paramètres d'exposition, sont disponibles sur le site de l'InVS.

<http://www.invs.sante.fr/surveillance/matgene/default.htm>

3.4.3.2 Poussières alvéolaires de silice cristalline

Cette matrice retrace les expositions survenues entre 1947 et 2007. Tous les secteurs d'activité n'étant pas concernés par les mêmes textes réglementaires, des périodes propres à chaque secteur ont du être définies :

- mines :
 - 1947-1960 : instruction du 30 novembre 1956 relative aux mesures particulières de prévention médicale de la silicose professionnelle dans les mines, minières et carrières ;

- 1961-1980 : circulaire du 15 décembre 1975 relative aux mesures de prévention médicale de la pneumoconiose et de la silicose dans les mines de houille ;
 - 1981-2007
- carrières :
- 1947-1960 : instruction du 30 novembre 1956 relative aux mesures particulières de prévention médicale de la silicose professionnelle dans les mines, minières et carrières ;
 - 1961-1995 : décret du 2 septembre 1994 relatif à la définition de l’empoussièrement de référence dans les carrières. Ce décret complète le règlement général des industries extractives institué par le décret du 7 mai 1980 ;
 - 1996-2007 ;
- secteurs industriels :
- 1947-1970 : cette période a été retenue du fait de l’amélioration globale des conditions des travailleurs en France ;
 - 1971-1985 : circulaire du 21 mars 1983 : définissant les valeurs limites moyennes d’exposition pour les poussières alvéolaires de silice cristalline libre ;
 - 1986-1998 : décret du 10 avril 1997 relatif à la protection de certains travailleurs exposés à l’inhalation de poussières siliceuses sur leurs lieux de travail ;
 - 1999-2007.

Trois indices d’exposition ont été utilisés pour évaluer l’exposition professionnelle aux poussières de silice cristalline libre :

- probabilité d’exposition : elle suit la définition générale donnée ci-dessus mais n’est pas catégorisée et est exprimée en pourcentage ;
- fréquence d’exposition : elle suit la définition précédente utilisée pour les laines minérales. En dessous de 1 % de temps de travail exposant à la nuisance, l’emploi a été considéré comme non exposé ;

- intensité d'exposition : elle évalue l'intensité d'exposition à laquelle est soumis l'opérateur pendant les tâches exposantes, en fonction de la nature de ces tâches et de son environnement de travail. Les métrologies identifiées à partir des données de la littérature, de mesures réalisées en France par l'APST-BTP et par les laboratoires des Cram (données de la base Colchic) ont permis de définir quatre classes d'intensité, ainsi qu'un niveau minimum d'exposition. Il correspond à un niveau retrouvé dans l'environnement général, en dessous duquel un emploi est considéré comme non exposé professionnellement. Pour la silice cristalline libre, ce niveau minimum a été fixé à 0,02 mg/m³.

Une plaquette d'information et un guide technique [61] présentant de façon plus précise les différents paramètres d'exposition, sont disponibles sur le site de l'InVS.

<http://www.invs.sante.fr/surveillance/matgene/default.htm>

3.4.3.3 Matrices « Matgéné » : synthèse

Le tableau 13 indique la définition des classes des indices d'évaluation de l'exposition utilisés par les MEE laines minérales et poussières de silice cristalline libre.

Tableau 13 : Indices d'exposition utilisés pour évaluer l'exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières alvéolaires de silice cristalline à partir des matrices emplois-exposition réalisées dans le cadre du programme Matgéné.

Indices d'exposition	Laines minérales	Silice cristalline libre
Probabilité	Exprimée en pourcentage	Exprimée en pourcentage
1 : Faible	1-10	Utilisation d'une échelle quantitative ayant comme unité 10 %
2 : Moyenne	10-50	
3 : Forte	50-90	
4 : Très forte	≥ 90	
Fréquence	Exprimée en pourcentage	Exprimée en pourcentage
1 : Occasionnelle	< 5	Utilisation d'une échelle quantitative ayant comme unité 10 %
2 : Intermittente	5-30	
3 : Fréquente	30-70	
4 : Permanente	> 70	
Intensité	Exprimée en f/cm ³	Exprimée en mg/m ³
Classe 1	0,001-0,1	0,02-0,1
Classe 2	0,1-1	0,1-0,5
Classe 3	≥ 1	0,5-1
Classe 4	-	> 1

Abréviations : f/cm³, fibres par centimètre cube ; mg/m³, milligrammes par mètre cube.

Tout comme pour la MEE amiante, pour calculer divers indicateurs d'exposition permettant de résumer l'exposition professionnelle aux laines minérales et à la silice cristalline libre au niveau du sujet, des valeurs correspondant au centre des classes des paramètres d'exposition fournis par les matrices ont été affectées à chaque indice d'exposition.

N.B : les périodes d'exposition intégrées dans les trois matrices étant différentes, le nombre d'emplois-périodes obtenu après l'application de chacune des trois matrices à la population d'étude est donc différent selon la nuisance considérée. Ainsi, suite au passage de la MEE amiante, l'échantillon est découpé en 16 951 emplois-périodes. Il est découpé en 15 977 et 15 974 emplois-périodes après les passages des MEE laines minérales et silice cristalline, respectivement.

3.4.4 Indicateurs d'exposition par sujet

Quelle que soit la matrice considérée, un sujet est considéré exposé professionnellement à une nuisance si la probabilité d'exposition pour au moins un de ses emplois-périodes est différente

de zéro. Pour toutes les nuisances étudiées, il est alors possible d'estimer l'exposition professionnelle d'un sujet à la nuisance considérée selon différents indicateurs :

- la probabilité maximale d'exposition définie par la probabilité la plus élevée rencontrée tout au long de la carrière professionnelle ;
- la durée cumulée d'exposition en années ;
- le temps écoulé depuis la dernière exposition en années ;
- l'âge à la première exposition en années ;
- l'indice cumulé d'exposition (ICE) défini par la somme des expositions de chaque épisode professionnel, l'exposition d'un épisode professionnel étant le produit des paramètres d'exposition fournis par la MEE et de la durée d'exposition. L'ICE est l'indicateur le plus fréquemment utilisé dans les études épidémiologiques pour estimer la relation dose-effet entre survenue de mésothéliome pleural et exposition professionnelle à l'amiante :
 - indice cumulé d'exposition aux fibres d'amiantes :

$$ICE_{amiante} = \sum_i D_i \times P_i \times [(F_{si} \times I_{si}) + (F_{ai} \times I_{ai})] \text{ exprimé en fibres par millilitre-années (f/ml-}$$

a)

- D_i : durée totale de l'emploi i ;
 - P_i : probabilité d'exposition de l'emploi i ;
 - F_{si} : fréquence d'exposition due aux tâches spécifiques de l'emploi i ;
 - F_{ai} : fréquence d'exposition due à l'ambiance de travail de l'emploi i ;
 - I_{si} : intensité d'exposition due aux tâches spécifiques de l'emploi i ;
 - I_{ai} : intensité d'exposition due à l'ambiance de travail de l'emploi i .
- indice cumulé d'exposition aux LM et aux poussières alvéolaires de silice cristalline libre :

$ICE = \sum_i D_i \times P_i \times F_i \times I_i$, exprimé en fibres par centimètre cube-années (f/cm³-a) pour

les laines minérales ou en milligrammes par mètre cube-années (mg/m³-a) pour les poussières alvéolaires de silice cristalline libre

- D_i : durée totale de l'emploi i ;
 - P_i : probabilité d'exposition de l'emploi i ;
 - F_i : fréquence d'exposition de l'emploi i ;
 - I_i : intensité d'exposition de l'emploi i ;
- l'indice moyen d'exposition (IME) définit comme l'intensité moyenne d'exposition au cours de la vie. Il est égal à l'ICE divisé par la durée totale d'exposition.

3.5 Analyse statistique

Pour répondre aux objectifs des deux aspects recherche et surveillance, des stratégies d'analyses spécifiques à chaque objectif ont été élaborées.

3.5.1 Généralité sur le modèle logistique

Le modèle logistique permet d'exprimer la relation entre une variable dépendante binaire Y représentant le plus souvent le fait que le sujet soit malade ($Y=1$) ou non ($Y=0$) et des variables explicatives X_1, X_2, \dots, X_p . De manière générale, le modèle logistique s'écrit de la façon suivante :

$$P(Y_i = 1 | x_1, x_2, \dots, x_p) = f(x_1, x_2, \dots, x_p)$$

où f est la fonction logistique :

$$f(x_1, x_2, \dots, x_p) = \frac{1}{1 + e^{-\left(\alpha + \sum_{j=1}^p \beta_j x_j\right)}} \quad (1.1)$$

Le modèle logistique s'écrit souvent sous une autre forme qui utilise le logit de

$P(Y_i = 1 | x_1, x_2, \dots, x_p)$. Par définition, $\text{logit } P = \ln \frac{P}{1-P}$. Le logit de $P(Y_i = 1 | x_1, x_2, \dots, x_p)$ est

donc le logarithme népérien de la cote de la maladie chez les sujets ayant les caractéristiques (x_1, x_2, \dots, x_p) . Le modèle logistique peut alors s'écrire pour un sujet i :

$$\text{logit } P(Y_i = 1 | x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip}) = \ln \left(\frac{P(Y_i = 1 | x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})}{1 - P(Y_i = 1 | x_{i1}, x_{i2}, \dots, x_{ip})} \right) = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \dots + \beta_p x_{ip}$$

$i = 1, \dots, n$ (1.2)

où β_j est le coefficient de régression associé à la variable x_j ($j=1, \dots, p$). On peut montrer que le rapport de cotes (RC) associé à une augmentation d'une unité de la variable x_j et ajusté sur les autres variables entrées dans le modèle, est égal à : $RC_{x_j} = \exp(\beta_j)$. Ce modèle suppose ainsi un effet linéaire des variables continues X_j sur le logit de $P(Y_i = 1 | x_1, x_2, \dots, x_p)$.

L'intervalle de confiance à 95% du RC de x_j est donné par :

$$IC_{95\%} = [e^{\hat{\beta}_j - 1.96s(\hat{\beta}_j)}; e^{\hat{\beta}_j + 1.96s(\hat{\beta}_j)}]$$

Par exemple, pour étudier l'effet de l'ICE sur la survenue de mésothéliome pleural et en supposant que l'ICE a un effet linéaire sur le logit, nous pouvons écrire un modèle décrivant cette relation de la façon suivante :

$$\text{Logit } P = \beta_0 + \beta_1 \text{ICE} + \sum_j \beta_j x_j \quad \text{où } x_j \text{ est la valeur de la } j^{\text{ième}} \text{ variable d'ajustement à introduire}$$

dans le modèle et $\exp(\beta_1)$ représente le RC associé à une augmentation d'une unité de l'ICE, ajusté sur les variables X_j présentes dans le modèles.

3.5.2 Choix de la meilleure stratégie d'ajustement

Avant de chercher à étudier l'effet d'une exposition professionnelle aux différentes nuisances étudiées, il a été nécessaire, dans un premier temps de déterminer la meilleure stratégie d'ajustement possible pour ne pas biaiser les estimations ultérieures.

Classiquement, dans le cadre d'une étude cas-témoins appariée en fréquence, les données sont analysées avec la régression logistique non conditionnelle, et les variables d'appariement

doivent être incluses dans le modèle. Ici, les variables d'appariement sont le sexe et la cohorte de naissance. Les expositions professionnelles étant considérablement différentes entre les hommes et les femmes, les analyses ont été réalisées séparément chez les hommes et les femmes. Il aurait donc dû être nécessaire d'ajuster uniquement sur la cohorte de naissance. Or, l'âge au moment du diagnostic pour les cas ou de l'interview pour les témoins, étant un facteur de confusion potentiel important dans la relation entre exposition à l'amiante et mésothéliome, un ajustement sur ce facteur a été envisagé. S'est alors posée la question de la colinéarité potentielle entre la cohorte de naissance et l'âge courant, et de son impact sur les estimations.

Pour répondre à ces questions, trois stratégies d'ajustement ont donc été étudiées : i) ajustement sur la cohorte de naissance uniquement ; ii) ajustement sur l'âge au moment du diagnostic pour les cas ou de l'interview pour les témoins uniquement ; et iii) ajustement sur la cohorte de naissance et l'âge courant. Chacune de ces deux variables quantitatives ont été entrées dans les modèles soit en variables continues, soit en variables indicatrices des quartiles. Pour déterminer l'impact de la stratégie d'ajustement sur l'effet estimé des variables d'exposition, nous avons sélectionné trois représentations différentes de l'exposition dans le modèle : 1) du statut d'exposition (exposés *vs* non exposés) (modèle 1) ; de l'ICE en tant que variable catégorielle (modèle 2) ; et de l'ICE et du temps écoulé depuis la dernière exposition tous deux en tant que variables catégorielles (modèle 3).

Il faut noter que la régression logistique conditionnelle peut aussi être utilisée pour analyser des données cas-témoins appariées en fréquence, et que dans ce cas, nous conditionnons sur les variables d'appariement (ici cohorte de naissance). Nous pouvons également conditionner sur des variables d'ajustement telles que l'âge. Un travail a été mené en parallèle de cette thèse pour comparer par simulations les estimations obtenues avec la régression logistique conditionnelle et non conditionnelle (Legrand E. Comparaison régression logistique conditionnelle/non conditionnelle pour données cas-témoins appariées en fréquence. Rapport

de stage master 2 professionnel Biostatistique. Isped. Bordeaux. Juin 2010) [62]. D'après les résultats de cette étude, nous avons pu remarquer qu'il y avait peu de différences entre les deux types de modélisation (conditionnelle ou non) quand le nombre de cas est supérieur à 1 000 comme c'est le cas pour notre échantillon chez les hommes.

Tous les résultats de régression logistique présentés dans cette thèse sont donc obtenus avec la régression logistique non conditionnelle.

3.5.3 Étude de la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural

Dans cette étude, nous avons cherché à approfondir plusieurs aspects de la relation existant entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural. Plus précisément, les objectifs de cette partie de l'étude étaient :

- d'étudier la forme de la relation dose-effet et notamment pour les faibles doses ;
- d'étudier l'évolution de la relation après l'arrêt de l'exposition ;
- et enfin d'étudier l'effet de l'âge à la première exposition.

Pour répondre à ces différentes questions, nous avons utilisé le modèle logistique pour modéliser la relation dose-effet. Nous avons également envisagé d'appliquer un modèle de Cox avec variables dépendantes du temps applicable aux données cas-témoins [63]. Cependant, dans ce rapport, ne sont présentés que les résultats se rapportant au modèle logistique, ceux relatifs à l'utilisation du modèle de Cox n'étant pas encore disponibles à ce jour (article en cours d'écriture).

3.5.3.1 Étude de l'effet des indicateurs temporels d'exposition sur le mésothéliome pleural

Pour répondre aux objectifs de cette étude concernant l'effet de divers aspects de l'exposition professionnelle liés au temps, les sujets non exposés (31,1 % des hommes et 79,1 % des femmes) n'ont pas été inclus dans les analyses. D'autre part, la taille de l'échantillon pour les

femmes étant trop faible (82 cas de mésothéliome) pour obtenir une puissance satisfaisante pour tester les interactions et garantir la validité des estimations, nous avons restreint cette analyse aux hommes exposés uniquement. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du modèle logistique non conditionnel ajusté sur l'année de naissance et l'âge au diagnostic pour les cas ou au moment de l'enquête pour les témoins (en années). Ces deux covariables ont été introduites dans le modèle comme des variables quantitatives.

Les variables reflétant l'exposition professionnelle à l'amiante ont toutes été introduites dans les modèles comme des variables quantitatives à savoir l'âge à la première exposition (en années), l'intensité moyenne d'exposition (IME en f/ml), la durée totale d'exposition (en années) et le temps écoulé depuis la dernière exposition (en années). Lors de l'introduction d'une variable explicative quantitative dans le modèle logistique, une des hypothèses fortes est l'existence d'une relation linéaire entre le logarithme népérien de la cote de la maladie (le logit de la probabilité de la maladie) et la variable explicative. Ainsi, pour éviter d'imposer une forme particulière à la relation dose-effet existant entre ces différents indices d'exposition quantitatif et le logit de la probabilité de mésothéliome pleural, chacune de ces variables ont été modélisées par des fonctions splines de régression dites cubiques restreintes (RCS).

Les fonctions splines de régression permettent de ne spécifier aucune hypothèse *a priori* sur la forme de la relation étudiée. Supposons que nous ayons un nuage de point (y_t, x_{jt}) , $t=1, \dots, n$, et le domaine de x_j étendu sur $[x_{j\min}; x_{j\max}]$. Ce domaine est dans un premier temps découpé en un certain nombre d'intervalles séparés par des points dits nœuds $\xi_1, \xi_2, \dots, \xi_K$. (ou « knots »). La fonction spline réalise une régression polynomiale sur chaque intervalle $[\xi_j, \xi_{j+1}]$, c'est-à-dire ajuste un polynôme aux points contenus dans l'intervalle, en imposant certaines contraintes de continuité, de pente, et de courbure aux frontières de ces intervalles (nœuds). Le plus souvent, sur chaque intervalle, on réalise une régression polynomiale de degré 3, d'où le terme de spline de régression cubique : $s(x_j) = \beta_0 + \beta_1 x_j + \beta_2 x_j^2 + \beta_3 x_j^3$. Les régressions ont une forme différente selon l'intervalle, c'est-à-dire que les paramètres β sont différents d'un

intervalle à l'autre. Ces fonctions splines de régression sont sensibles au nombre et à la position des nœuds qui sont souvent placés de façon uniforme sur le domaine. Ajouter un nœud supplémentaire ou le déplacer peut modifier la forme estimée de la relation.

Les fonctions splines naturelles ou fonctions splines de régression cubiques restreintes (RCS) sont des fonctions splines de régression cubiques auxquelles une contrainte supplémentaire de linéarité avant le premier nœud et après le dernier nœud a été ajoutée. Les fonctions RCS permettent ainsi d'obtenir une courbe lissée de la relation dose-effet entre tous types de variables explicatives continues et la variable dépendante [64]. Le nombre de nœuds peut être déterminé *a priori* ou de façon à optimiser un critère statistique tel que le critère d'information d'Akaike (AIC) [65, 66].

Pour les variables d'ajustement, nous avons fixé à trois le nombre de nœuds pour permettre suffisamment de flexibilité mais sans produire un biais de sur-ajustement [64]. Pour les variables continues reflétant l'exposition professionnelle à l'amianté (IME, durée totale d'exposition, âge à la première exposition, temps écoulé depuis la dernière exposition), le nombre de nœuds a été fixé de manière à minimiser le critère AIC obtenu à partir de modèles incluant uniquement la variable continue d'exposition d'intérêt et les deux variables d'ajustement (âge et cohorte de naissance) [65]. La position des nœuds a été fixée *a priori* en utilisant les percentiles de la distribution de la variable continue d'exposition d'intérêt. Pour les variables à trois, quatre et cinq nœuds, Desquilbet et al. suggéraient de les fixer aux 5ème, 50ème, et 95ème percentiles ; aux 5ème, 25ème, 75ème et 95ème percentiles ; et aux 5ème, 25ème, 50ème, 75ème et 95ème percentiles de la distribution de la variable d'exposition, respectivement.

Du fait de la potentielle multicollinéarité entre l'âge à la première exposition, la durée totale d'exposition, le temps écoulé depuis la dernière exposition, l'âge au diagnostic/à l'interview et la cohorte de naissance, il n'était pas possible d'introduire l'ensemble de ces variables dans un même modèle [67]. Ainsi, deux modèles de régression distincts ont été estimés. En plus

des variables d'ajustement « âge au diagnostic/ à l'interview » et « cohorte de naissance », le modèle 4 inclut l'IME, la durée totale d'exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition, tandis que le modèle 5 inclut l'IME, la durée totale d'exposition et l'âge à la première exposition.

Différents termes d'interaction ont été introduits dans chacun des modèles et leur significativité statistique a également été déterminée. Au final, nous n'avons retenu uniquement que les termes d'interactions significatifs au risque $\alpha = 5\%$, c'est-à-dire l'interaction entre la durée totale d'exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition pour le modèle 4 et entre la durée totale d'exposition et l'âge à la première exposition pour le modèle 5.

De manière à obtenir des courbes interprétables (i.e en deux dimensions) de la relation estimée entre le temps écoulé depuis la dernière exposition (modèle 4) ou l'âge à la première exposition (modèle 5) et le logit de la survenue de mésothéliome pleural, nous avons ré-estimé ces deux modèles pour deux strates de durée totale d'exposition : durée totale d'exposition inférieure à 30 ans et durée totale d'exposition supérieure ou égale à 30 ans. Cette dernière stratégie a ainsi permis de supprimer le terme d'interaction dans les modèles 4 et 5. Le point de coupure des strates a été fixé à la médiane de la distribution de la durée totale d'exposition.

3.5.3.2 Modèle de Cox avec variables dépendantes du temps

3.5.3.2.1 Généralités

Le modèle de Cox est un modèle semi-paramétrique qui décrit la fonction de risque instantané de survenue d'un évènement en fonction du temps et en fonction de variables explicatives. Il exprime la fonction de risque instantanée de l'individu ayant les caractéristiques (z_1, z_2, \dots, z_p) sous la forme :

$$h(t|z_1, z_2, \dots, z_p) = h_0(t) \exp(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_p z_p) \quad (2.1)$$

c'est-à-dire comme le produit d'une fonction de risque de base $h_0(t)$, commune à tous les individus, et une fonction de régression explicitée paramétriquement $\exp(\beta_1 z_1 + \dots + \beta_p z_p)$, où les β_j sont les coefficients de régression inconnus à estimer.

Ce modèle sous-tend deux hypothèses :

- l'hypothèse de linéarité. Il existe une relation log-linéaire entre la fonction de risque instantané et toutes covariables quantitatives continues Z_j : le rapport des risques associé à une augmentation d'une unité de Z_j est le même que soit la valeur de Z_j :

$$\frac{h(t|Z_j = a+1)}{h(t|Z_j = a)} = \exp \beta_j \quad (2.2)$$

- l'hypothèse de proportionnalité des risques. Le rapport des risques (RR) 2.2 ne dépend pas du temps t . Cette hypothèse suppose donc que les effets des expositions étudiées dans les modèles sont constants au cours du temps.

Les paramètres de régression β_j dans le modèle de Cox à risques proportionnels sont estimés à partir de la maximisation de la vraisemblance partielle, développée par Cox [68]. La vraisemblance partielle prend en compte l'ordre d'observation des événements et est construite en comparant le risque des sujets i qui sont décédés au temps t_i au risque de tous les sujets j à risque au temps t_i . Si on note k le nombre d'événements distincts, la vraisemblance partielle de Cox est donnée par la formule suivante :

$$L(\beta) = \prod_{i=1}^k \frac{\exp(\beta' z_i)}{\sum_{j \in R_i} \exp(\beta' z_j)} \quad (2.3)$$

où R_i est l'effectif à risque au temps t_i , c'est-à-dire l'ensemble des sujets susceptibles de décéder juste avant t_i .

Il est possible d'introduire dans le modèle des covariables dépendantes du temps. L'introduction de telles variables dans un modèle de Cox permet de prendre en compte la modification de la valeur de l'exposition au cours du temps pour chaque sujet. Le rapport des

risques instantanés pour deux sujets i et l dont la valeur de l'exposition Z_j au temps t vaut $z_{ij}(t)$ et $z_{lj}(t)$ s'écrit :

$$\frac{h_i(t|z_{ij}(t))}{h_j(t|z_{lj}(t))} = \exp(\beta_j(z_{ij}(t) - z_{lj}(t))) \quad (2.4)$$

Ce rapport ne peut plus être supposé proportionnel, dans la mesure où il dépend du temps. Cependant, l'effet β_j de la variable Z_j reste constant au cours du temps.

La variable dépendante du temps a un statut très particulier dans le modèle, dans la mesure où la valeur de l'exposition d'un même sujet qui sera prise en compte dans le calcul du RR varie aux différents temps d'évènements considérés. En effet, l'exposition d'un sujet au moment de la survenue du $k^{\text{ème}}$ évènement pourra être différente au moment de la survenue du $(k+1)^{\text{ème}}$ évènement.

Dans le modèle de Cox, l'axe du temps T doit être défini pour déterminer les effectifs à risque à chaque temps T . La plupart du temps, l'échelle calendaire est utilisée comme axe du temps mais l'utilisation de l'âge comme échelle du temps peut être parfois plus adaptée. En effet, utiliser l'âge comme échelle du temps permet de contrôler son effet sans avoir à faire l'hypothèse de la linéarité de son effet. De plus, lorsque le début du suivi n'est pas défini par un évènement spécifique mais juste par l'entrée dans l'étude, l'utilisation de l'âge comme échelle du temps est également plus pertinente.

3.5.3.2.2 Adaptation du modèle de Cox aux études cas-témoins

La régression logistique est le modèle le plus communément utilisé pour analyser les données issues d'une étude cas-témoins, mais un tel modèle ne permet pas de prendre directement en compte les variations de l'exposition au cours du temps. Pour introduire ces variations de l'exposition, le modèle de Cox avec variables dépendantes du temps semble donc le plus adapté en utilisant comme échelle de temps l'âge et l'évènement considéré étant l'âge au moment du diagnostic. Avec les études cas-témoins, la principale difficulté réside dans la définition des effectifs à risque à chaque temps t . En effet, dans les études cas-témoins, par

principe, la prévalence de la maladie est bien plus importante que dans la population générale, et donc, les effectifs à risque déterminés à partir des données d'une étude cas-témoins comprennent une proportion de cas plus importante que si l'on considère les effectifs à risque (inconnus) de la population générale. Une étude de simulation avait montré qu'en utilisant l'âge comme axe du temps et en incluant dans chaque effectif à risque à un âge donnée t_i , tous les cas diagnostiqués à un âge $t > t_i$ (futurs cas) et tous les témoins leurs étant associés (Modèle de Cox « naïf »), l'effet des expositions était systématiquement sous-estimé. A l'inverse, en excluant tous les futurs cas et en introduisant uniquement les futurs témoins dans l'effectif à risque, les effets étaient systématiquement sur-estimés (Modèle de Cox « adapté ») [69]. Ainsi, dans le cadre de l'analyse des données d'une étude cas-témoins, un modèle de Cox pondéré, incluant tous les futurs cas pondérés de la prévalence de la maladie dans la population et les témoins leurs étant associés a été proposé [70].

Le modèle de Cox pondéré est utilisé lorsque les sujets n'ont pas une probabilité équivalente d'être sélectionnés, ce qui est le cas dans le cadre d'une étude cas-témoins. Les coefficients de régression sont alors estimés en intégrant un poids dans l'équation :

$$U_w(\beta) = \sum_{i=1}^k \omega_i \left\{ x_i(t) - \frac{\sum_{j \in R_i} \omega_j x_j(t_i) \exp[\beta' x_j(t_i)]}{\sum_{j \in R_i} \omega_j \exp[\beta' x_j(t_i)]} \right\} \quad (2.5)$$

où ω_i et ω_j représentent les poids assignés aux individus i et j , respectivement, et égal à l'inverse de la probabilité de sélection de ces individus.

En considérant l'âge comme axe du temps, π_i la probabilité de développer la maladie à un âge t_i ou plus tard dans la population générale, et N_i le nombre de sujets à risque à un âge t_i dans la population générale, la composition de l'effectif à risque dans la population générale à un âge t_i est donc donnée par $N_i \pi_i$ sujets qui développeront la maladie à un âge t_i ou plus tard (population de cas) et $N_i(1 - \pi_i)$ sujets qui ne développeront jamais la maladie après l'âge t_i

(population de témoins). Le ratio témoins/cas de la population générale correspondant est donc $(1 - \pi_i) : \pi_i$ ou de façon équivalente $\frac{1 - \pi_i}{\pi_i} : 1$.

Considérons maintenant, $n_{\text{témoins}}(t_i)$ et $n_{\text{cas}}(t_i)$ correspondant aux nombres de témoins et de cas sélectionnés ou diagnostiqués à un âge t_i ou plus tard dans l'étude cas-témoins. L'effectif à risque à un âge t_i , R_i , est donc donné par $n_{\text{témoins}}(t_i) + n_{\text{cas}}(t_i)$ sujets et le ratio témoins/cas correspondant est $n_{\text{témoins}}(t_i) : n_{\text{cas}}(t_i)$ ou de façon équivalente $\frac{n_{\text{témoins}}(t_i)}{n_{\text{cas}}(t_i)} : 1$. Pour obtenir un ratio témoins/cas dans l'effectif à risque R_i à un âge t_i similaire au ratio témoins/cas de la population générale, le modèle de Cox pondéré proposé introduit la pondération dépendante du temps suivante dans l'équation (2.5) :

$$\omega_j(t_i) = \begin{cases} \frac{1 - \pi_i}{\pi_i} \times \frac{n_{\text{cas}}(t_i)}{n_{\text{témoins}}(t_i)} & \text{si le sujet } j \text{ est sélectionné comme témoin à un âge } t_j \geq t_i, \\ 1 & \text{si le sujet } j \text{ est un cas diagnostiqué à un âge } t_j \geq t_i. \end{cases} \quad (2.6)$$

Dans le cadre d'une étude cas-témoins, π_i peut être estimé à partir des statistiques de santé nationale de la maladie d'intérêt. Dans notre cas, nous utiliserons les données issues du PNSM.

A ce jour les résultats issus de ce type d'analyse ne sont pas encore disponibles.

3.5.4 Étude de l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre sur le mésothéliome pleural

L'objectif de cette analyse est d'apporter un complément d'information concernant : i) l'effet propre de ces nuisances sur la survenue de mésothéliome pleural ; ii) la multiplication de l'effet d'une co-exposition professionnelle à l'amiante et à ces deux autres facteurs.

Quel que soit le facteur considéré, nous avons modélisé l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre à l'aide du modèle logistique. Ce travail étant très exploratoire, les variables quantitatives ont été

catégorisées pour en étudier leur effet. Les catégories ont été définies à l'aide des quartiles de la distribution de la variable considérée.

Dans un premier temps, l'effet de trois indicateurs d'exposition a été étudié, à savoir le statut d'exposition, la probabilité maximale d'exposition et l'ICE à l'aide d'un modèle ajusté à la fois sur la cohorte de naissance, l'âge courant et l'ICE à l'amiante. Ainsi, quel que soit le polluant considéré, les modèles utilisés s'écrivent de la façon suivante :

– modèle 6 :
$$\text{Logit } P = \beta_0 + \beta_1 \text{Statut_expo} + \sum_{i=1}^4 \beta_i \text{ICE}_{\text{amiante}i} + [\text{variables d'ajustement}]$$

où Statut_expo est le statut d'exposition du sujet vis-à-vis des laines minérales (ou de la silice cristalline libre) et ICE_{amiantei} est la variable indicatrice i de la variable catégorielle reflétant ICE à l'amiante en 5 classes ;

– modèle 7 :
$$\text{Logit } P = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i \text{Proba_max}_{\text{LM}i} + \sum_{i=1}^n \beta_i \text{ICE}_{\text{amiante}i} + [\text{variables d'ajustement}]$$

où Proba_max_{LMi} est la variable indicatrice i de la variable catégorielle à 5 classes reflétant la probabilité maximale d'exposition aux laines minérales (ou à la silice cristalline libre) et ICE_{amiantei} est la variable indicatrice i de la variable catégorielle reflétant l'ICE à l'amiante en 5 classes ;

– modèle 8 :
$$\text{Logit } P = \beta_0 + \sum_{i=1}^n \beta_i \text{ICE}_{\text{LM}i} + \sum_{i=1}^n \beta_i \text{ICE}_{\text{amiante}i} + [\text{variables d'ajustement}]$$

où ICE_{LMi} est la variable indicatrice i de la variable catégorielle à 5 classes reflétant l'ICE aux laines minérales (ou à la silice cristalline libre) et ICE_{amiantei} est la variable indicatrice i de la variable catégorielle reflétant l'ICE à l'amiante en 5 classes.

Pour étudier l'effet propre d'une exposition professionnelle à l'amiante seule, ou d'une exposition professionnelle aux laines minérales seules et l'effet d'une exposition professionnelle aux deux facteurs simultanément, une analyse de sous groupes a été conduite en considérant les groupes de sujets suivants :

- sujets non exposés à l’amiante et aux laines minérales, ce groupe étant le groupe de référence ;
- sujets exposés à l’amiante uniquement ;
- sujets exposés aux laines minérales uniquement ;
- sujets exposés à la fois aux fibres d’amiante et aux laines minérales.

Le même type d’analyses a été réalisé pour l’étude de l’effet d’une exposition professionnelle aux poussières de silice cristalline libre. D’autre part, ces analyses n’ont été réalisées que chez les hommes.

3.5.5 Étude du risque de mésothéliome pleural par secteur et par profession

Une analyse du risque par secteur et par profession avait déjà été menée lors de l’étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM [71]. Disposant d’une population d’étude plus importante et donc d’une plus grande puissance, nous avons reconduit ce type d’analyse pour identifier d’autres secteurs ou professions pouvant être à risque de mésothéliome.

Comme pour les autres parties, ces analyses ont été restreintes aux hommes uniquement.

Le risque de mésothéliome a été estimé par profession codée à l’aide de la CITP édition 1968 (code à 3 positions) puis par secteur d’activité codé à l’aide de la Citi édition 1975. Les rapports de cotes ainsi que les intervalles de confiance à 95 % ont été estimés pour toutes les professions et secteurs d’activité dont l’effectif était d’au moins 50 sujets. Pour chaque code, un sujet était défini comme exposé s’il avait occupé au moins une fois au cours de sa carrière la profession ou le secteur d’activité considéré et a été comparé aux sujets non exposés, c’est-à-dire, ceux n’ayant jamais fréquenté la profession ou le secteur d’activité considéré.

Dans un premier temps, les rapports de cotes et les intervalles de confiance ont été estimés à partir du modèle logistique ajusté sur la cohorte de naissance et l’âge uniquement. Puis, dans un second temps, deux autres types d’ajustement ont été envisagés pour essayer de minimiser le biais lié au fait qu’un sujet a pu être employé dans plusieurs professions ou plusieurs

secteurs d'activité autres que ceux étudiés et étant déjà reconnu comme étant à risque de survenue de mésothéliome pleural.

Tout d'abord, les rapports de cotes et les intervalles de confiance à 95 % ont été ré-estimés à partir du modèle logistique ajusté sur la cohorte de naissance, l'âge courant et sur les professions retrouvées comme étant à risque de mésothéliome dans l'étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM [71]. Des variables binaires ont été introduites dans le modèle pour chaque profession identifiée à partir de cette dernière étude cas-témoins. Le codage de cette variable indiquait si le sujet avait occupé au moins une fois la profession au cours de sa carrière professionnelle ou s'il ne l'avait jamais occupé. Les professions considérées étaient les suivantes : plombiers et tuyauteurs (8-71), monteurs de charpentes métalliques (8-74), tôliers-chaudronniers (8-73), soudeurs et oxycoupeurs (8-72), travailleurs de la construction non classés ailleurs (9-59), ajusteurs monteurs et installateurs de machines (8-41), manœuvres non classés ailleurs (9-99), ajusteurs-monteurs, installateurs de machines et mécaniciens de précision (sauf électriciens) non classés ailleurs (8-49), charpentiers, menuisiers et parquetiers (9-54), maçons, briqueteurs et carreleurs (9-51).

Nous avons ensuite conduit le même type d'analyses pour les secteurs d'activité. Les secteurs identifiés à partir de l'étude cas-témoins 1998-2002 étaient les suivants : fabrication de produits minéraux non métalliques non classés ailleurs (3699), construction navale et réparation des navires (3841), fabrication d'éléments de construction en métal (3813), industrie chimique de base, à l'exception des engrais (3511), construction de matériel ferroviaire (3842), machines et matériel, à l'exclusion des machines électriques, non classés ailleurs (3829), construction (5000), construction aéronautique (3845), fabrication d'ouvrages en métaux, à l'exclusion des machines et du matériel, non classés ailleurs (3819).

Puis, nous avons réalisé un dernier type d'analyse en estimant les rapports de cotes et les intervalles de confiance à partir du modèle logistique ajusté sur la cohorte de naissance, l'âge courant et sur l'ICE relatif aux fibres d'amianté acquis dans les autres professions occupées

lors de la carrière professionnelle du sujet que celle considérée. ($ICE_{\text{Autre}} = ICE_{\text{total}} - ICE_{\text{profession } i}$).

Enfin, le même type d'analyse a été conduit mais pour les secteurs d'activité.

4 Résultats

Après avoir validé la MEE amiante version 2007 puis déterminé la meilleure stratégie d'ajustement, dans un premier temps, nous avons estimé l'effet de divers indicateurs temporels de l'exposition professionnelle à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural. Puis, nous avons testé l'interaction d'une exposition commune aux laines minérales et à l'amiante ou d'une exposition commune à la silice et à l'amiante. Enfin, nous avons estimé le risque de survenue de mésothéliome pleural par professions et par secteurs d'activité.

4.1 Validation de la MEE amiante version 2007

Pour valider la MEE amiante, nous avons tout d'abord appliqué celle-ci à l'échantillon d'histoires professionnelles T1. Ce croisement de la matrice avec les calendriers professionnels des sujets constituant cet échantillon nous a permis d'estimer diverses prévalences de l'exposition professionnelle à l'amiante en France, en population générale. De plus, à partir de l'étude cas-témoins 1998-2002 réalisée dans le cadre du PNSM, nous avons confronté les résultats issus d'une évaluation de l'exposition professionnelle par cette matrice à ceux issus d'une évaluation de l'exposition professionnelle par une méthode de référence, l'expertise.

4.1.1 Application à l'échantillon d'histoires professionnelles

Le croisement de la matrice avec l'échantillon d'histoire professionnelle T1 constitué en 2007 en population générale nous a permis d'estimer la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante en France en population générale.

4.1.1.1 Prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante en 2007

En 2007, 1,1 % des hommes (0,5 % avec un niveau moyen supérieur à 0,1 f/ml) et 0,1 % des femmes (0,01 % avec un niveau moyen supérieur à 0,1 f/ml) étaient exposés aux fibres

d'amiante dans leur travail. Différentes prévalences d'exposition en 2007, selon différents critères ont également été estimées :

- prévalence d'exposition selon la catégorie socio-professionnelle : quel que soit le sexe, les ouvriers et les artisans ont les prévalences d'exposition les plus élevées (chez les hommes, 2,5 % et 1,1 %, respectivement). La prévalence la plus faible est observée chez les cadres (0,1 % chez les hommes et 0,04 % chez les femmes) (Figure 4).

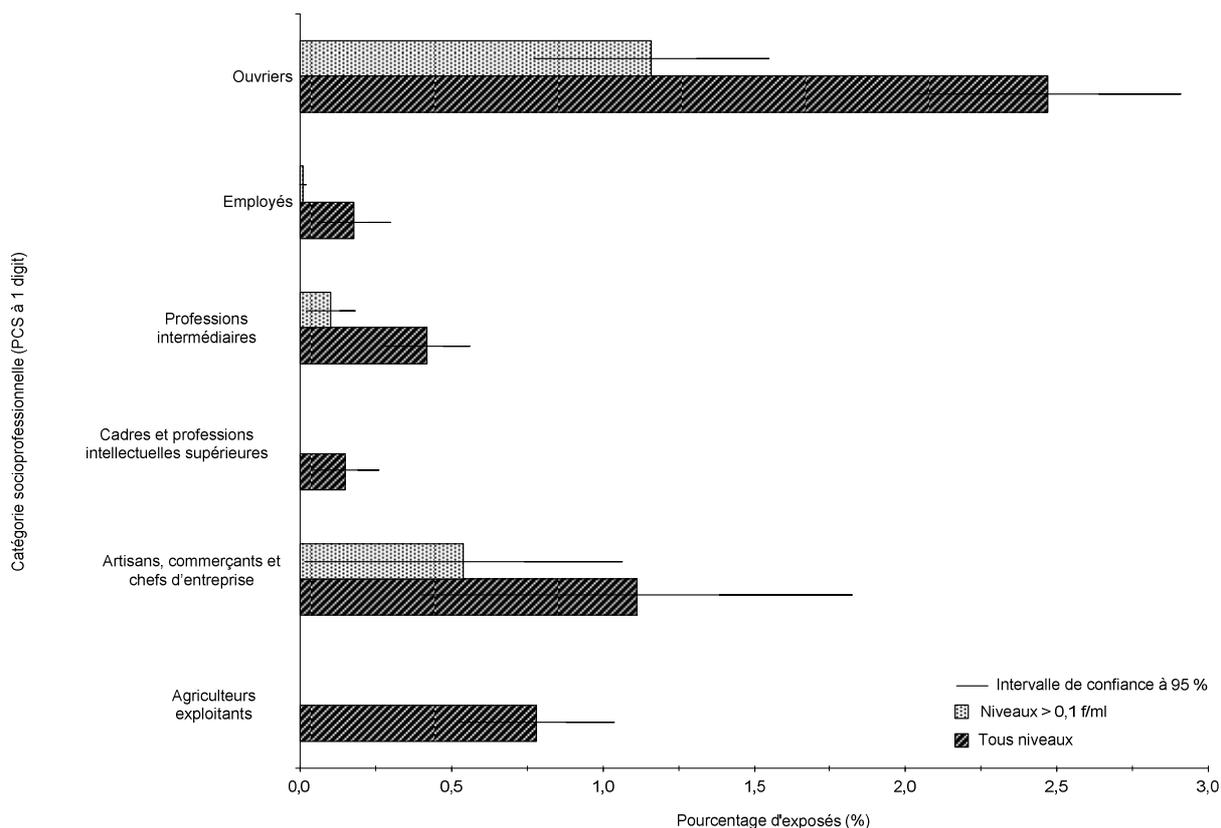


Figure 4 : Prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon la catégorie socioprofessionnelle, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007

- prévalence d'exposition selon le secteur d'activité : quel que soit le sexe, la proportion de sujets exposés pour les secteurs de la construction, du commerce et de la réparation automobile, de la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques sont de 6,3 %, 3,1 % et 0,1 % respectivement (Figure 5) ;

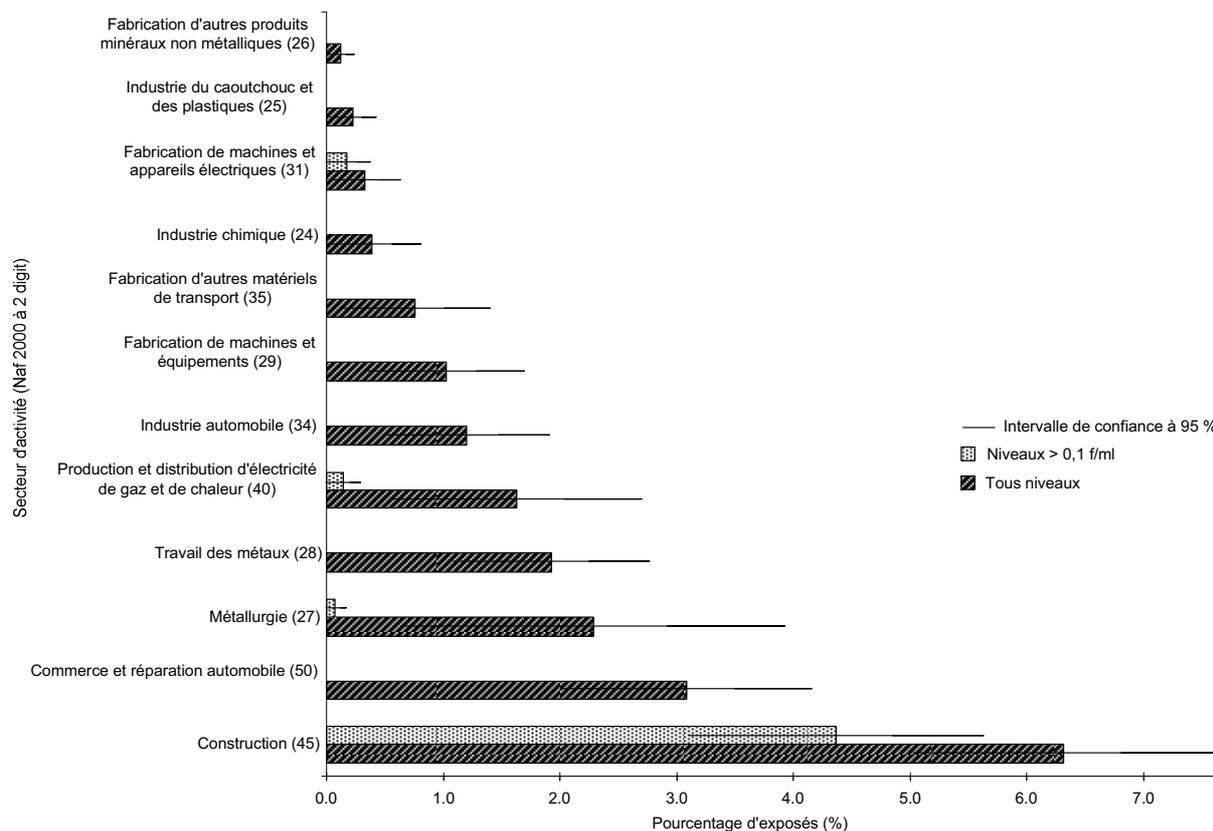


Figure 5 : Prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon le secteur d'activité, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007

– prévalence d'exposition selon la profession : chez les hommes, 25,7 % des plombiers-tuyauteurs, 19,2 % des soudeurs et oxycoupeurs et 17,5 % des tôliers-chaudronniers étaient exposés aux fibres d'amiante en 2007 (Figure 6).

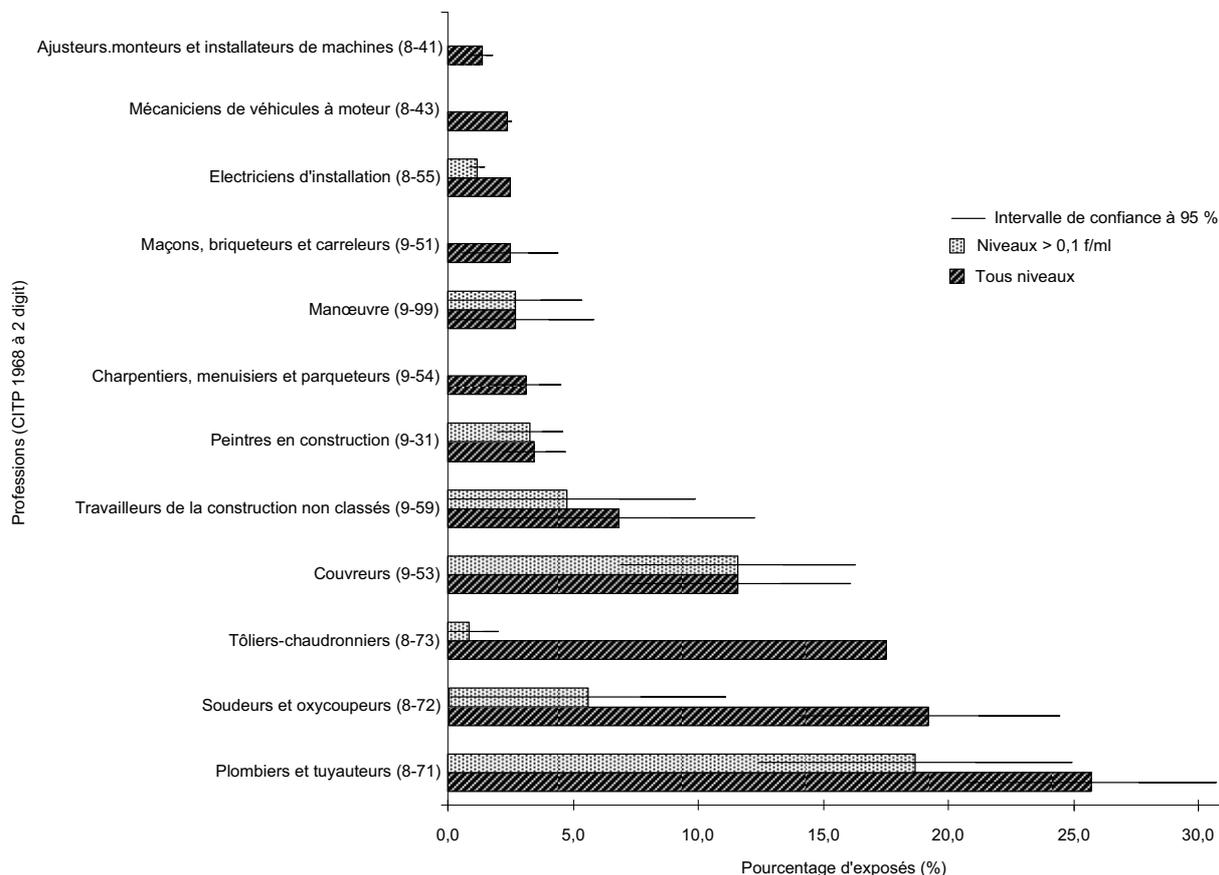


Figure 6 : Prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon la profession, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.

4.1.1.2 Prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante vie entière

Lorsque l'on s'intéresse à la prévalence de l'exposition vie professionnelle entière, 26,7 % des hommes et 2,7 % des femmes ont été exposés aux fibres d'amiante au moins une fois dans leur vie. Il est à noter que près de 17,9 % des hommes et seulement 0,8 % des femmes ont été exposés à des niveaux supérieurs à 0,1 f/ml (Tableau 14).

Tableau 14 : Prévalence d'exposition vie professionnelle entière en fonction du niveau maximum atteint et selon le sexe, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.

Niveau ^a (f/ml)	Hommes		Femmes	
	P (%)	IC 95 %	P (%)	IC 95 %
10 ⁻⁵ -0,01	2,0	1,7-2,2	0,7	0,6-0,8
0,01-0,1	6,8	6,2-7,3	1,2	1,0-1,4
0,1-1	8,9	8,1-9,6	0,5	0,4-0,7
1-10	8,9	8,2-9,6	0,3	0,1-0,4
> 10	0,1	0,04-0,2	0,01	0,00-0,03

Abréviations : P, prévalence de l'exposition ; IC, intervalle de confiance.

^a Niveau moyen/ 8h : Σ (intensité_i*fréquence_i) ; i = spécifique, ambiance

Nous avons également estimé différentes prévalence d'exposition vie entière selon différents critères :

- prévalence d'exposition selon l'âge : elle augmente avec l'âge. En effet, 10,0 % des hommes âgés de 25 à 29 ans ont été exposés au moins une fois dans leur vie aux fibres d'amiante contre 32,4 % de ceux âgés de 70 à 74 ans (Figure 7).

Malgré l'interdiction de l'amiante en 1997, le retrait de l'amiante a été tout de même progressif dans l'ensemble des secteurs exposés, c'est pourquoi, lors de la conception de la matrice, nous avons pris le parti de laisser un grand nombre de secteurs exposés après cette date. De ce fait, la proportion de sujets jeunes exposés est relativement élevée ;

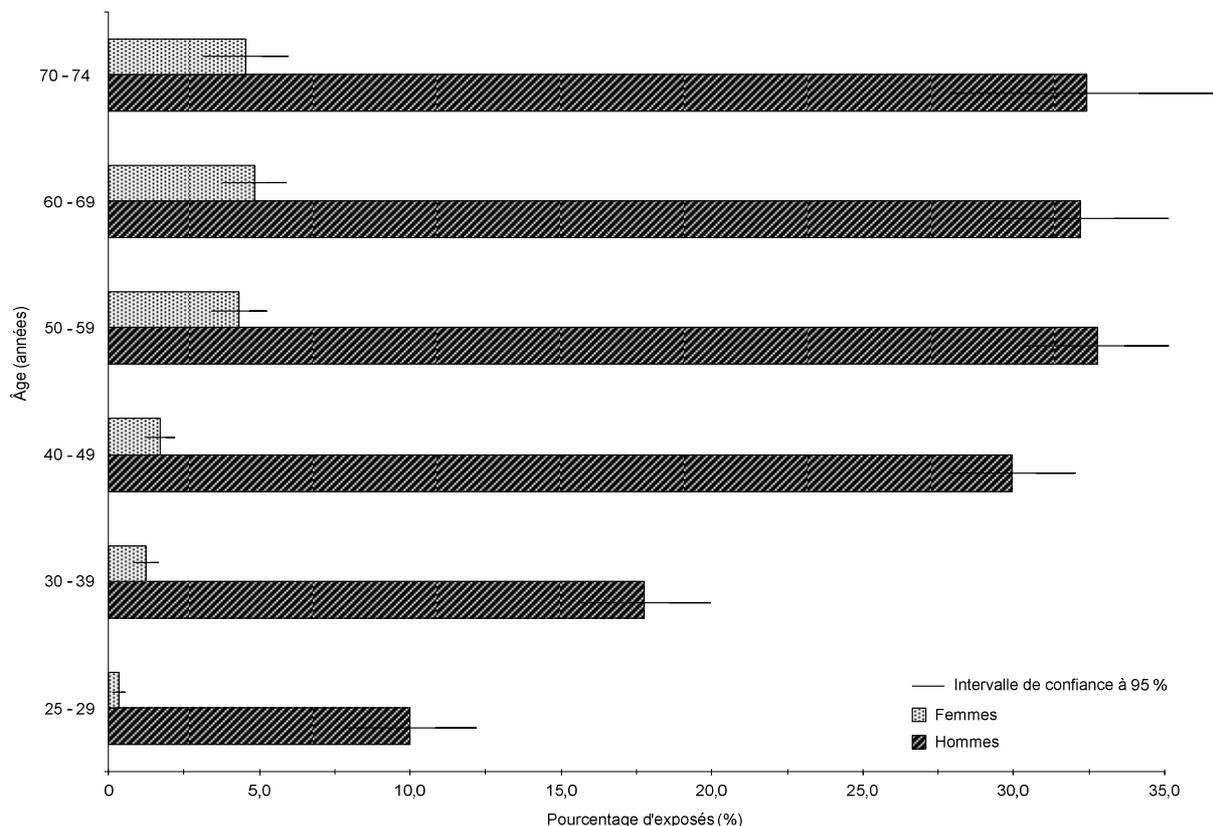


Figure 7 : Prévalence d'exposition vie professionnelle entière selon l'âge et le sexe, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.

– prévalence d'exposition selon la catégorie socio-professionnelle : pour une même catégorie socioprofessionnelle, la prévalence d'exposition vie entière varie considérablement selon le sexe. Les prévalences d'exposition vie entière les plus élevées chez les hommes et chez les femmes sont observées pour les ouvriers (respectivement 39,7 % et 8,3 %), les retraités (33,1 % et 5,2 %) et les artisans (31,5 % et 0,4 %) (Figure 8).

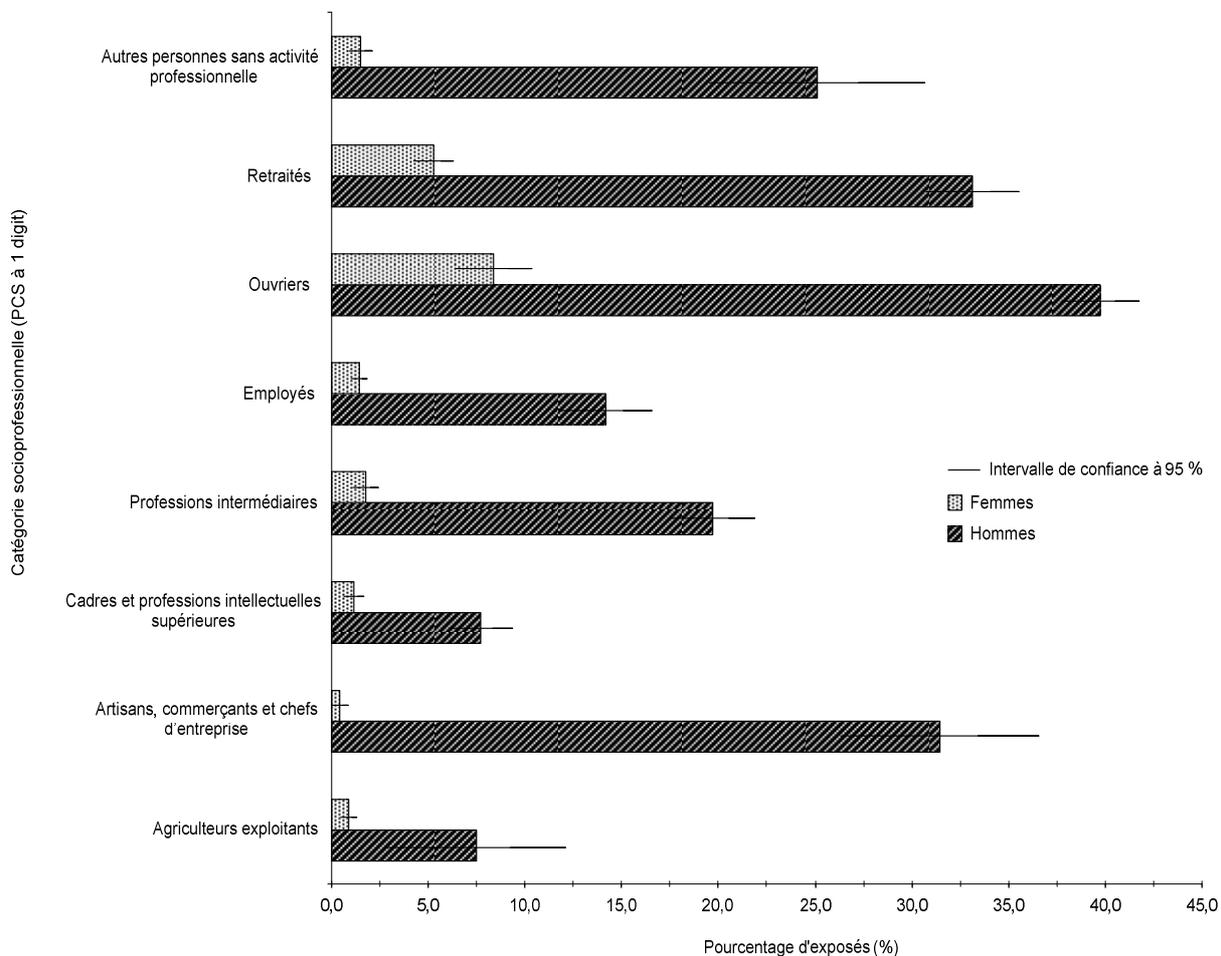


Figure 8 : Prévalence d'exposition vie entière aux fibres d'amiante selon la catégorie socioprofessionnelle occupée en 2007, évaluation de l'exposition professionnelle à partir de la matrice emplois-exposition amiante version 2007.

La figure 8 présente la prévalence de l'exposition vie entière selon la catégorie socioprofessionnelle occupée en 2007. Il est à noter que des changements de catégorie socioprofessionnelle pour un même sujet ont pu survenir au cours de sa carrière professionnelle.

Ainsi, en 2007, les cadres qui ont été exposés ont pu l'être par exemple, à un moment de leur carrière où ils ont occupé un emploi d'ouvrier ou d'artisan.

4.1.2 Comparaison des données de la matrice avec celles de l'expertise à partir de l'enquête cas-témoins PNSM 1998-2002

Les résultats issus de l'évaluation de l'exposition professionnelle par expertise et obtenus à partir des données de l'étude cas-témoins réalisées dans le cadre du PNSM entre 1998 et 2002 (371 cas et 732 témoins) ont été comparés à ceux issus de l'évaluation de l'exposition professionnelle par la MEE amiante version 2007.

Nous avons étudié, dans un premier temps, les qualités intrinsèques de la matrice à savoir la sensibilité et la spécificité, au niveau des emplois puis au niveau des sujets. Puis nous avons comparé la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural selon ces deux méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle.

4.1.2.1 Qualités intrinsèques de la MEE amiante version 2007

En prenant l'expertise de calendriers professionnels comme méthode de référence pour l'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante, nous avons pu calculer la sensibilité et la spécificité de la MEE amiante version 2007 au niveau des emplois, puis au niveau des sujets :

- à l'échelle des emplois, quel que soit le sexe et en considérant l'expertise comme méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante de référence, nous avons pu calculer une sensibilité de 72 % et une spécificité de 81 %. Chez les hommes, la sensibilité est alors de 73 % et la spécificité de 77 %. Par ailleurs, chez les femmes, la sensibilité n'est plus que de 29 % et la spécificité est de 95 % ;
- à l'échelle du sujet, toujours en considérant l'expertise comme étant la méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante de référence et quel que soit le sexe, la sensibilité est de 83 % et la spécificité est de 71 %. Chez les hommes, la sensibilité est alors de 86 % et la spécificité n'est plus que de 62 %. Comme

précédemment, chez les femmes, la sensibilité n'est plus que de 40 % et la spécificité est de 86 %.

4.1.2.2 Comparaison de la relation dose-effet estimée selon deux méthodes d'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante

Pour finaliser la validation de cette MEE amiante, nous avons comparé les relations dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural estimées à partir des données de l'étude cas-témoins réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM et obtenues selon i) l'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante par la MEE et ii) l'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante par expertise des calendriers professionnels des sujets.

Les deux séries de rapport de cotes obtenues par chacune des deux méthodes d'évaluation suivent la même tendance avec une perte de puissance pour celle obtenue suite à l'application de la MEE amiante. En effet, avec l'évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante par expertise, les rapports de cotes passent de 3,7 (IC 95 % : 2,3-6,0) pour un ICE inférieur à 0,1 f/ml-années à 46,9 (IC 95 % : 26,2-84,1) pour un ICE supérieur à 10 f/ml-années. Par ailleurs, si l'on considère l'évaluation de l'exposition professionnelle par la MEE amiante, les rapports de cotes passent de 2,0 (IC 95 % : 1,3-3,2) pour un ICE inférieur à 0,1 f/ml-années à 14,2 (IC 95 % : 9,0-22,5) pour un ICE supérieur à 10 f/ml-années (Tableau 15).

En conclusion, l'utilisation de cette MEE amiante comme outil d'évaluation individuelle de l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante ne semble donc pas entraîner chez l'homme de distorsion majeure dans l'estimation des rapports de cotes dans les études épidémiologiques type cas-témoins. Par ailleurs, les résultats de sensibilité et de spécificité obtenus chez les femmes posent la question de la pertinence de cet outil pour repérer leurs situations d'exposition professionnelle, nous avons donc choisi de poursuivre les analyses chez les hommes uniquement.

Tableau 15 : Comparaison de deux séries de rapport de cotes obtenues à partir d'une évaluation de l'exposition professionnelle par la matrice emplois-exposition amiante version 2007 ou par expertise de calendriers professionnels à partir des données de l'enquête cas-témoins PNSM conduite entre 1998-2002.

Index cumulé d'exposition (ICE) en f/ml-a	Expertise					Matrice emploi-exposition amiante						
	Cas (371)		Témoins (732)		RC	IC 95 %	Cas (371)		Témoins (732)		RC	IC 95 %
	n	%	n	%			n	%	n	%		
Non exposés	29	7,8	329	45,0	1,0		39	10,5	278	38,0	1,0	
>0-0,1	57	15,4	184	25,1	3,7	2,3-6,0	57	15,4	206	18,1	2,0	1,3-3,2
>0,1-1	69	18,6	123	16,8	6,9	4,2-11,2	57	15,4	84	11,5	5,0	3,1-8,0
>1-10	116	31,3	68	9,3	21,4	13,0-35,1	99	26,7	100	13,7	7,3	4,7-11,3
>10	100	26,9	28	3,8	46,9	26,2-84,1	119	32,0	64	8,7	14,2	9,0-22,5

Abréviations : f/ml, fibres par millilitre ; RC, rapport de cotes, IC, intervalle de confiance.

4.2 Principales caractéristiques des sujets

Au total, 1 489 cas dont 1 199 hommes (80,5 %) et 2 976 témoins dont 2 379 hommes (79,9 %) ont été inclus dans l'étude. L'ensemble des résultats fournis par la suite ne concernent que les hommes.

Les cas et les témoins sont âgés en moyenne de 66,9 ans (écart type (ET) : 10,3 ans) et de 66,5 ans (ET : 6,5 ans), respectivement. Bien que, les moyennes d'âge ne soient pas significativement différentes chez les cas et les témoins ($p=0,26$) ; et si l'on considère des classes d'âge d'une étendue de 5 ans, nous pouvons observer une différence de répartition significative entre les cas et les témoins ($p<0,01$, tableau 16). En effet, les témoins les plus jeunes (âgés de moins de 50 ans) sont sous représentés par rapport aux cas (0,8 % *versus* 5,7 %, respectivement) tandis que les témoins âgés entre 60 et 64 ans sont sur-représentés par rapport aux cas (30,6 % *versus* 14,9 %, respectivement). Du fait de l'appariement sur la cohorte de naissance, il n'y a pas de différence significative entre les cas et les témoins ($p=0,07$). Enfin, la répartition des sujets selon le dernier emploi occupé montre qu'il y a plus de professions d'ouvriers non agricoles et conducteurs d'engins de transports chez les cas (61,6 % contre 45,0 % pour les témoins), tandis qu'il y a une proportion plus importante de personnel des professions scientifiques, techniques et libérales, de personnels administratifs et travailleurs assimilés chez les témoins (17,2 % contre 10,9 % pour les cas) ($p<0,01$, tableau 16).

Le tableau 17 présente la répartition des emplois-périodes en fonction de l'intitulé de la profession codée selon la nomenclature CITP édition 1968 à trois positions et en fonction du statut d'exposition à l'une des trois nuisances étudiées. Si l'on considère l'exposition professionnelle à l'amiante, l'échantillon est composé de 16 951 emplois-périodes parmi lesquels 45,0 % ont été considérés comme exposant professionnellement à l'amiante. Plus précisément, l'échantillon est composé de 727 emplois-périodes de « personnel des services de protection et de sécurité non classé ailleurs » (5-83) parmi lesquels aucun n'a été considéré

comme exposant à l'amiante, de 642 emplois-périodes « d'agents de maîtrise » (7-00) parmi lesquels 84,7 % ont été considérés comme exposant à l'amiante et de 614 emplois-périodes de « conducteurs de véhicules à moteur » (9-85) parmi lesquels 4,9 % ont été considérés comme exposant à l'amiante. Lorsque nous nous intéressons à l'exposition professionnelle aux laines minérales, l'échantillon est constitué de 15 977 emplois-périodes⁵ dont 23,0 % ont été considérés comme exposant aux laines minérales. Enfin, si l'on considère l'exposition professionnelle aux poussières de silice cristalline libre, l'échantillon est constitué de 15 974 emplois-périodes dont 11,7 % ont été considérés comme exposant à la silice.

D'après le tableau 18, 2 466 hommes (68,9 %) dont 1 041 cas (86,8 %) et 1 425 témoins (59,9 %) sont exposés professionnellement aux fibres d'amiante. D'autre part, 1 348 hommes (37,7 %) dont 725 cas (60,5 %) et 623 témoins (26,2 %) sont exposés professionnellement aux laines minérales et 860 hommes (24,0 %) dont 432 cas (36,0 %) et 428 témoins (18,0 %) sont exposés professionnellement aux poussières de silice cristalline. Quel que soit le facteur considéré, il existe une différence significative entre les cas et les témoins concernant leur répartition selon la probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie ($p < 0,001$ pour les fibres d'amiante et les laines minérales et $p = 0,036$ pour les poussières de silice cristalline libre, tableau 18). En effet, 35,8 % des cas contre 8,9 % des témoins ont une probabilité maximale d'exposition professionnelle à l'amiante supérieure à 70 % ; plus de 40 % des cas contre près de 14 % des témoins ont une probabilité maximale d'exposition aux laines minérales supérieure à 50 % et enfin 17 % des cas contre près de 10 % des témoins ont une probabilité maximale d'exposition à la silice supérieure à 50 %.

⁵ A partir du même échantillon, le nombre d'emplois-périodes n'est pas identique d'un facteur d'exposition à un autre car les périodes d'exposition considérées dans les différentes MEE ne coïncident pas.

Tableau 16 : Distribution des hommes selon l'âge, la cohorte de naissance et le dernier emploi occupé (grand groupe de la CITP édition 1968) au moment du diagnostic/interview dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		<i>P-value</i>
	n	%	n	%	
Age (années) en continu					0,260
Moyenne (ET)	66,9 (10,3)		66,5 (6,5)		
Min-Max	25-93		29-89		
Age (années) en catégoriel					<0,001
< 50	69	5,7	19	0,8	
50-54	81	6,8	48	2,0	
55-59	151	12,6	240	10,1	
60-64	171	14,2	727	30,6	
65-69	243	20,3	555	23,3	
70-74	218	18,2	532	22,4	
75-79	158	13,2	198	8,3	
80-84	78	6,5	54	2,3	
≥ 85	30	2,5	6	0,2	
Année de naissance					0,070
< 1920	132	11,0	265	11,1	
1920-1924	159	13,3	351	14,8	
1925-1929	250	20,9	511	21,5	
1930-1934	241	20,1	522	21,9	
1935-1939	192	16,0	387	16,3	
1940-1944	106	8,8	173	7,3	
1945-1949	64	5,3	96	4,0	
≥ 1950	55	4,3	74	3,1	
Dernier emploi occupé ^a (grand groupe de la CITP édition 1968 ^b)					<0,001
0/1 Personnel des professions scientifiques, techniques, libérales et assimilées	130	10,9	413	17,4	
2 Directeurs et cadres administratifs supérieurs	58	4,8	161	6,8	
3 Personnel administratif et travailleurs assimilés	93	7,8	288	12,1	
4 Personnel commercial et vendeurs	77	6,4	196	8,2	
5 Travailleurs spécialisés dans les services	59	4,9	174	7,3	
6 Agriculteurs, éleveurs, forestiers, pêcheurs et chasseurs	43	3,6	178	7,5	
7/8/9 Ouvriers et manœuvres non agricoles et conducteurs d'engins de transport	739	61,6	969	40,7	

Abréviations : ET, écart-type ; Min-Max, minimum-maximum.

^a Données manquantes pour 3 témoins.

^b Classification international type des professions édition 1968.

Tableau 17 : Répartition du nombre d'emplois-périodes (effectif supérieur ou égal à 50) selon l'intitulé de la profession codée à l'aide de la nomenclature CITP édition 1968 en fonction de divers facteurs d'exposition professionnelle (fibres d'amiante, laines minérales et poussières de silice cristalline libre) étudiés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulé profession (nomenclature CITP édition 1968)	Facteur d'exposition professionnelle											
	Amiante				Laines minérales				Silice			
	Total (16 951)		Exposés		Total (15 977)		Exposés		Total (15 974)		Exposés	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ingénieurs civils (0-22)	75	0,4	36	48,0	70	0,4	0	0,0	76	0,5	63	82,9
Ingénieurs électriciens et électroniciens (0-23)	77	0,5	49	63,6	73	0,5	0	0,0	73	0,5	0	0,0
Ingénieurs mécaniciens (0-24)	75	0,4	60	80,0	67	0,4	14	20,9	64	0,4	0	0,0
Dessinateurs (0-32)	216	1,3	33	15,3	192	1,2	0	0,0	192	1,2	0	0,0
Techniciens du génie civil (0-33)	71	0,4	14	19,7	66	0,4	0	0,0	80	0,5	40	50,0
Techniciens électriciens et électroniciens (0-34)	109	0,6	54	49,5	106	0,7	32	30,2	98	0,6	0	0,0
Techniciens mécaniciens (0-35)	85	0,5	80	94,1	95	0,6	68	71,6	75	0,5	0	0,0
Comptables (1-10)	59	0,4	2	3,4	58	0,4	0	0,0	58	0,4	0	0,0
Personnel enseignant du second degré (1-32)	136	0,8	39	28,7	131	0,8	0	0,0	131	0,8	0	0,0
Personnel enseignant du premier degré (1-33)	61	0,4	0	0,0	53	0,3	0	0,0	53	0,3	0	0,0
Personnel enseignant non classé ailleurs (1-39)	61	0,4	0	0,0	55	0,3	0	0,0	55	0,3	0	0,0
Directeurs généraux (2-11)	154	0,9	7	4,6	140	0,9	0	0,0	140	0,9	0	0,0
Directeurs et cadres dirigeants non classés ailleurs (2-19)	286	1,7	29	10,1	265	1,7	0	0,0	265	1,7	0	0,0
Chefs de groupe d'employés de bureau (3-00)	72	0,4	3	4,2	62	0,4	0	0,0	62	0,4	0	0,0
Agents administratifs (administration publique) (3-10)	104	0,6	2	1,9	97	0,6	0	0,0	97	0,6	0	0,0
Aides-comptables, employés de comptabilité et caissiers (3-31)	208	1,2	6	2,9	189	1,2	1	0,5	189	1,2	0	0,0
Employés de comptabilité, caissiers et travailleurs assimilés non classés ailleurs (3-39)	68	0,4	2	2,9	64	0,4	0	0,0	64	0,4	0	0,0
Facteurs et messagers (3-70)	105	0,6	2	1,9	100	0,6	0	0,0	100	0,6	0	0,0
Employés d'approvisionnement (3-91)	277	1,6	199	71,8	262	1,6	2	0,8	267	1,7	13	4,9
Employés de service administratif (3-93)	305	1,8	11	3,6	277	1,7	0	0,0	277	1,7	0	0,0
Directeurs (commerces de gros et de détail) (4-00)	53	0,3	1	1,9	51	0,3	0	0,0	51	0,3	0	0,0
Propriétaires-gérants de commerce de gros et de détail (4-10)	145	0,9	1	0,7	134	0,8	0	0,0	134	0,8	0	0,0

Tableau 17 (suite) : Répartition du nombre d'emplois-périodes (effectif supérieur ou égal à 50) selon l'intitulé de la profession codée à l'aide de la nomenclature CITP édition 1968 en fonction de divers facteurs d'exposition professionnelle (fibres d'amiante, laines minérales et poussières de silice cristalline libre) étudiés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulé profession (nomenclature CITP édition 1968)	Facteur d'exposition professionnelle											
	Amiante				Laines minérales				Silice			
	Total (16 951)		Exposés		Total (15 977)		Exposés		Total (15 974)		Exposés	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Chefs des ventes (4-21)	56	0,3	3	5,4	53	0,3	0	0,0	53	0,3	0	0,0
Acheteurs (4-22)	59	0,4	7	11,9	57	0,4	0	0,0	57	0,4	0	0,0
Agents commerciaux techniciens et inspecteurs commerciaux techniciens (4-31)	86	0,5	6	7,0	85	0,5	0	0,0	85	0,5	0	0,0
Voyageurs de commerce, représentants et placiers (4-32)	241	1,4	13	5,4	226	1,4	0	0,0	224	1,4	0	0,0
Agents d'assurances, agents immobiliers et courtiers en valeurs (4-41)	53	0,3	0	0,0	52	0,3	0	0,0	52	0,3	0	0,0
Commis vendeurs, employés de commerce et démonstrateurs (4-51)	215	1,3	1	0,5	200	1,3	0	0,0	200	1,3	0	0,0
Vendeurs ambulants, vendeurs à domicile et vendeurs de journaux (4-52)	53	0,3	0	0,0	50	0,3	0	0,0	50	0,3	0	0,0
Propriétaires-gérants d'hôtels, de cafés ou de restaurants (5-10)	54	0,3	0	0,0	52	0,3	0	0,0	52	0,3	0	0,0
Cuisiniers (5-31)	112	0,7	0	0,0	101	0,6	0	0,0	101	0,6	0	0,0
Serveurs, barmen et travailleurs assimilés (5-32)	91	0,5	0	0,0	86	0,5	0	0,0	86	0,5	0	0,0
Femmes de ménage, nettoyeurs et travailleurs assimilés (5-52)	72	0,4	1	1,4	69	0,4	0	0,0	69	0,4	0	0,0
Agents de la police publique et agents de police privée (5-82)	108	0,6	2	1,9	97	0,6	0	0,0	97	0,6	0	0,0
Personnel des services de protection et de sécurité non classé ailleurs (5-83)	727	4,3	0	0,0	676	4,2	0	0,0	676	4,2	0	0,0
Guides (5-89)	79	0,5	1	1,3	73	0,5	0	0,0	73	0,5	0	0,0
Exploitants agricoles polyvalents (6-11)	186	1,1	141	75,8	148	0,9	0	0,0	147	0,9	0	0,0
Exploitants agricoles spécialisés (6-12)	95	0,6	0	0,0	85	0,5	5	5,9	81	0,5	0	0,0
Garçons de ferme polyvalents (6-21)	540	3,2	293	54,3	435	2,7	0	0,0	435	2,7	0	0,0
Ouvriers agricoles des cultures de plein champ et maraîchères (6-22)	69	0,4	0	0,0	58	0,4	0	0,0	58	0,4	0	0,0
Ouvriers pépiniéristes et jardiniers (6-27)	60	0,4	0	0,0	55	0,3	2	3,6	54	0,3	0	0,0

Tableau 17 (suite) : Répartition du nombre d'emplois-périodes (effectif supérieur ou égal à 50) selon l'intitulé de la profession codée à l'aide de la nomenclature CITP édition 1968 en fonction de divers facteurs d'exposition professionnelle (fibres d'amiante, laines minérales et poussières de silice cristalline libre) étudiés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulé profession (nomenclature CITP édition 1968)	Facteur d'exposition professionnelle											
	Amiante				Laines minérales				Silice			
	Total (16 951)		Exposés		Total (15 977)		Exposés		Total (15 974)		Exposés	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Bûcherons (6-31)	57	0,3	0	0,0	46	0,3	0	0,0	47	0,3	0	0,0
Agents de maîtrise et assimilés (7-00)	642	3,8	544	84,7	564	3,5	92	16,3	625	3,9	230	36,8
Mineurs et carriers (7-11)	56	0,3	33	58,9	44	0,3	0	0,0	64	0,4	43	67,2
Mouleurs en sable et noyauteurs (7-25)	57	0,3	45	79,0	48	0,3	0	0,0	68	0,4	33	48,5
Bouchers et ouvriers assimilés du travail des viandes (7-73)	162	1,0	0	0,0	148	0,9	0	0,0	148	0,9	0	0,0
Boulangers, pâtisseries, confiseurs (7-76)	167	1,0	0	0,0	148	0,9	0	0,0	148	0,9	0	0,0
Ébénistes (8-11)	86	0,5	63	73,3	80	0,5	0	0,0	80	0,5	0	0,0
Ébénistes, menuisiers et travailleurs assimilés non classés ailleurs (8-19)	50	0,3	3	6,0	43	0,3	0	0,0	44	0,3	1	2,3
Forgerons, marteleurs et conducteurs de presses à forger (8-31)	55	0,3	28	50,9	53	0,3	19	35,9	51	0,3	2	3,9
Outilleurs, modeleurs et traceurs (8-32)	95	0,6	7	7,4	92	0,6	0	0,0	92	0,6	1	1,1
Régleurs-conducteurs de machines-outils (8-33)	71	0,4	51	71,8	63	0,4	0	0,0	63	0,4	0	0,0
Conducteurs de machines-outils (8-34)	369	2,2	276	74,8	323	2,0	0	0,0	328	2,1	10	3,1
Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux non classés ailleurs (8-39)	136	0,8	81	59,6	126	0,8	0	0,0	129	0,8	5	3,9
Ajusteurs-monteurs et installateurs de machines (8-41)	330	2,0	273	82,7	332	2,1	215	64,8	307	1,9	5	1,6
Horlogers et mécaniciens de précision (8-42)	52	0,3	16	30,8	47	0,3	0	0,0	53	0,3	9	17,0
Mécaniciens de véhicules à moteur (8-43)	326	1,9	268	82,2	298	1,9	0	0,0	298	1,9	0	0,0
Ajusteurs-monteurs, installateurs de machines et mécaniciens de précision (électriciens exceptés) non classés ailleurs (8-49)	541	3,2	453	83,7	551	3,5	436	79,1	497	3,1	120	24,1
Ajusteurs-électriciens (8-51)	98	0,6	85	86,7	98	0,6	60	61,2	87	0,5	8	9,2
Monteurs en appareillage électrique et électronique (8-53)	56	0,3	27	48,2	55	0,3	18	32,7	51	0,3	0	0,0
Électriciens d'installation (8-55)	393	2,3	336	85,5	413	2,6	332	80,4	378	2,4	111	29,4
Plombiers et tuyauteurs (8-71)	496	2,9	458	92,3	530	3,3	490	92,5	503	3,2	280	55,7

Tableau 17 (suite) : Répartition du nombre d'emplois-périodes (effectif supérieur ou égal à 50) selon l'intitulé de la profession codée à l'aide de la nomenclature CITP édition 1968 en fonction de divers facteurs d'exposition professionnelle (fibres d'amiante, laines minérales et poussières de silice cristalline libre) étudiés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulé profession (nomenclature CITP édition 1968)	Facteur d'exposition professionnelle											
	Amiante				Laines minérales				Silice			
	Total		Exposés		Total		Exposés		Total		Exposés	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Soudeurs et oxycoupeurs (8-72)	229	1,4	206	90,0	221	1,4	86	38,9	206	1,3	4	1,9
Tôliers-chaudronniers (8-73)	431	2,5	352	81,7	432	2,7	307	71,1	390	2,4	5	1,3
Monteurs de charpentes et de structures métalliques (8-74)	122	0,7	96	78,7	115	0,7	73	63,5	106	0,7	1	0,9
Ouvriers de la fabrication d'articles en caoutchouc et en matières plastiques (excepté les confectionneurs et vulcanisateurs de pneus) (9-01)	55	0,3	45	81,8	53	0,3	1	1,9	52	0,3	1	1,9
Peintres en construction (9-31)	138	0,8	128	92,8	154	1,0	137	89,0	131	0,8	4	3,1
Peintres non classés ailleurs (9-39)	49	0,3	1	2,0	45	0,3	0	0,0	52	0,3	15	28,9
Ouvriers de la fabrication de produits minéraux non métalliques (9-43)	35	0,2	28	80,0	26	0,2	0	0,0	51	0,3	34	66,7
Autres ouvriers de la production et assimilés (9-49)	87	0,5	34	39,1	68	0,4	0	0,0	68	0,4	1	1,5
Maçons, briqueteurs et carreleurs (9-51)	300	1,8	281	93,7	324	2,0	263	81,2	357	2,2	205	57,4
Ouvriers en béton armé, cimentiers-applicateurs et poseurs de sol en terrazzo (9-52)	88	0,5	80	90,9	84	0,5	0	0,0	126	0,8	79	62,7
Couvreurs (9-53)	57	0,3	50	87,7	57	0,4	38	66,7	63	0,4	25	39,7
Charpentiers, menuisiers et parqueteurs (9-54)	408	2,4	347	85,1	427	2,7	295	69,1	369	2,3	32	8,7
Plâtriers (9-55)	69	0,4	67	97,1	77	0,5	67	87,0	68	0,4	6	8,8
Installateurs de matériel d'isolation et d'insonorisation (9-56)	80	0,5	76	95,0	83	0,5	79	95,2	71	0,4	0	0,0
Travailleurs de la construction non classés ailleurs (9-59)	195	1,2	177	90,8	211	1,3	178	84,4	221	1,4	140	63,4
Conducteurs de machines et d'installations fixes non classés ailleurs (9-69)	56	0,3	40	71,4	54	0,3	38	70,4	46	0,3	1	2,2
Dockers et manutentionnaires (9-71)	307	1,8	146	47,6	271	1,7	1	0,4	276	1,7	11	4,0
Conducteurs et chauffeurs de locomotives (9-83)	57	0,3	47	82,5	47	0,3	0	0,0	47	0,3	0	0,0
Conducteurs de véhicules à moteur (9-85)	614	3,6	30	4,9	557	3,5	0	0,0	558	3,5	11	2,0
Manœuvres non classés ailleurs (9-99)	503	3,0	327	65,0	480	3,0	143	29,8	508	3,2	130	25,6

Tableau 18 : Répartition du statut d'exposition (exposés vs non exposés) et de la probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie en fonction des divers facteurs de risque étudiés (fibres d'amiante, laines minérales et poussières de silice cristalline libre) chez les hommes dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

	Amiante				<i>p-value</i>	Laine minérale				<i>p-value</i>	Poussière de silice cristalline libre				
	Cas (1 199)		Témoins (2 379)			Cas (1 199)		Témoins (2 379)			Cas (1 199)		Témoins (2 379)		
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
Non exposés	158	13,2	954	40,1	<0,001	474	39,5	1756	73,8	<0,001	767	64,0	1951	82,0	<0,001
Exposés	1041	86,8	1425	59,9		725	60,5	623	26,2		432	36,0	428	18,0	
Probabilité maximale d'exposition (%)^a															
1-10	52	4,3	297	12,5	<0,001	130	10,8	173	7,3	<0,001	9	0,8	16	0,7	0,036
10-50	148	12,3	361	15,2		93	7,8	120	5		222	18,5	180	7,6	
50-90	412	34,4	555	23,3		254	21,2	181	7,6		196	16,3	226	9,5	
90	429	35,8	212	8,9		248	20,7	149	6,3		5	0,4	6	0,3	

a Probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie professionnelle du sujet.

D'après le tableau 19, 143 cas (11,9 %) sont non exposés professionnellement à la fois aux fibres d'amiante, aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre contre 924 témoins (38,8 %). Seuls 11 cas (0,9 %) et 21 témoins (0,9 %) sont exposés uniquement aux poussières de silice cristalline libres et 3 cas (0,3 %) et 8 témoins (0,3 %) sont exposés professionnellement uniquement aux laines minérales. Si l'on considère les hommes exposés professionnellement à l'amiante, 344 cas (28,7 %) et 284 (11,9 %) sont également exposés aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre. Parmi les sujets non exposés à la silice, 377 cas (31,4 %) et 330 témoins (13,9 %) sont exposés à la fois aux laines minérales et à l'amiante tandis que parmi les sujets non exposés aux laines minérales, 76 cas (6,3 %) et 122 témoins (5,1 %) sont exposés à la fois à la silice et à l'amiante.

Tableau 19 : Statut d'exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre en fonction du statut d'exposition professionnelle à l'amiante chez les hommes dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Statut d'exposition à l'amiante	Statut d'exposition à la silice							
	Non exposés (2 718)				Exposés (860)			
	Cas		Témoins		Cas		Témoins	
Non exposés (1 112)								
Statut d'exposition aux laines minérales								
Non exposé (1 099)	143	11,9	924	38,8	11	0,9	21	0,9
Exposé (13)	3	0,3	8	0,3	1	0,1	1	0,1
Exposés (2 466)								
Statut d'exposition aux laines minérales								
Non exposé (1 131)	244	20,4	689	29,0	76	6,3	122	5,1
Exposé (1 335)	377	31,4	330	13,9	344	28,7	284	11,9

4.3 Choix de la meilleure stratégie d'ajustement

Comme nous avons observé une différence de répartition concernant l'âge courant entre les cas et les témoins, et que de plus l'âge et la cohorte de naissance (variable d'appariement) étant des variables très corrélées, (coefficient de Pearson=-0,74, $p<0,001$), nous avons testé

différents modèles pour déterminer la meilleure stratégie d'ajustement possible : i) ajustement sur la cohorte de naissance uniquement ; ii) ajustement sur l'âge uniquement et iii) ajustement sur la cohorte de naissance et sur l'âge.

Les résultats sont présentés dans le tableau 20. Chez les hommes, quelle que soit la stratégie d'ajustement considérée, il y a un effet significatif du statut d'exposition à l'amiante, de l'ICE et du temps écoulé depuis la dernière exposition (ces deux dernières variables ayant été considérées comme des variables catégorielles). Si l'on considère le statut d'exposition, le rapport de cotes passe de 4,1 pour les exposés, lorsque le modèle est ajusté sur l'âge uniquement, à 4,5 lorsque le modèle est ajusté à la fois sur la cohorte de naissance et sur l'âge. Si l'on considère l'ICE dans le modèle 3⁶, le rapport de cotes passe de 2,2 pour la classe d'exposition « 0,1-1 f/ml-a », lorsque le modèle est ajusté à la fois sur la cohorte de naissance et sur l'âge, à 2,3 lorsque le modèle est ajusté sur la cohorte de naissance uniquement. De même, le rapport de cotes passe de 4,6 pour la classe d'exposition la plus élevée (>10 f/ml-a), lorsque le modèle est ajusté à la fois sur la cohorte de naissance et sur l'âge, à 6,5 lorsque le modèle est ajusté sur la cohorte de naissance uniquement. Si l'on s'intéresse maintenant au temps écoulé depuis la dernière exposition, les rapports de cotes sont relativement différents d'une stratégie d'ajustement à l'autre. Pour étudier un tel paramètre, ajuster sur la cohorte de naissance semble nécessaire du fait de l'évolution dans le temps de l'utilisation des fibres d'amiante à l'échelle industrielle. Cependant, étant donné la différence de répartition, le fait d'ajuster sur l'âge semble également important. En effet, des sujets issus d'une même cohorte de naissance n'ont pas obligatoirement le même âge au moment du diagnostic pour les cas ou de l'interview pour les témoins. En terme de probabilité d'exposition, les sujets les plus âgés ont donc une probabilité d'exposition plus grande que les sujets les plus jeunes puisqu'ils ont eu plus de temps pour être exposés, d'où la nécessité d'ajuster également sur l'âge au moment du diagnostic pour les cas ou de l'interview pour les témoins.

⁶ Modèle 3 : $Logit P = \beta_0 + \beta_1 ICE + \beta_2 Temps_dernière_expo + [variables\ d'ajustement]$

D'autre part quel que soit le modèle considéré, le critère d'information Akaike (AIC) est toujours le plus petit lorsque le modèle est ajusté à la fois sur la cohorte de naissance et l'âge. En effet, pour le modèle 3, il passe de 3 226,9 lorsqu'il est ajusté sur la cohorte de naissance uniquement à 3 091,4 lorsqu'il est ajusté à la fois sur la cohorte de naissance et sur l'âge.

Suite à ce constat, nous avons donc choisi de poursuivre les analyses en ajustant sur la cohorte de naissance des sujets et l'âge au moment du diagnostic pour les cas ou de l'interview pour les témoins.

De plus, une étude de simulation menée en parallèle de cette thèse [62] a permis de montrer que si l'âge est bien modélisé dans le modèle logistique (c'est-à-dire représenté en variable continue dans le modèle si son effet réel est bien linéaire), alors son inclusion dans le modèle en plus de l'année de naissance et des variables d'exposition reliées au temps telles que la durée totale d'exposition ou le temps écoulé depuis la dernière exposition, permet d'obtenir de bonnes estimations des effets des variables d'exposition, et ce malgré une corrélation importante entre toutes les variables reliées au temps. Ces estimations sont en fait quasiment non biaisées pour des échantillons de taille importante telle que celui des hommes exposés ($n=2\ 466$).

Tableau 20 : Différentes stratégies de modélisation de l'effet de l'indice cumulé d'exposition et du temps écoulé depuis la dernière exposition chez les hommes exposés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins.

Modèle	Variable	Catégorie	Ajustement sur la cohorte de naissance			Ajustement sur l'âge			Ajustements sur la cohorte de naissance et sur l'âge		
			RC	IC 95 %	P-value	RC	IC 95 %	P-value	RC	IC 95 %	P-value
1	Statut d'exposition	Non exposés	1,0		<0,001	1,0		<0,001	1,0		<0,001
		Exposés	4,2	3,5-5,2		4,1	3,4-5,0		4,5	3,7-5,5	
	AIC			4 333,2			4 279,6			4 119,8	
2	ICE	0-0,1	1,0		<0,001	1,0		<0,001	1,0		<0,001
		0,1-1	2,0	1,6-2,5		2,0	1,6-2,5		2,0	1,6-2,6	
		1-10	3,2	2,5-4,0		3,3	2,6-4,1		3,2	2,6-4,1	
		10	4,9	3,9-6,2		5,2	4,1-6,5		4,7	3,7-6,0	
		AIC			3 333,2			3 251,1			3 124,0
3	ICE	0-0,1	1,0		<0,001	1,0		<0,001	1,0		<0,001
		0,1-1	2,3	1,8-2,9		2,2	1,7-2,8		2,2	1,7-2,8	
		1-10	3,7	2,9-4,7		3,7	2,9-4,7		3,6	2,8-4,5	
		10	6,5	5,1-8,3		6,4	5,0-8,1		5,6	4,3-7,2	
		AIC									
	Temps écoulé depuis la dernière exposition	0-5	1,0		<0,001	1,0		<0,001	1,0		<0,001
		5-15	1,1	0,8-1,4		0,8	0,6-1,0		0,8	0,6-1,0	
		15-30	2,2	1,6-2,8		1,4	1,1-1,9		1,3	0,9-1,7	
		30	3,0	2,3-3,9		1,9	1,4-2,5		1,7	1,3-2,2	
AIC			3 226,9			3 195,0			3 091,4		

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance ; AIC, critère d'information d' Akaike.

4.4 Estimation de la relation dose-effet amiante et mésothéliome

Les résultats présentés ci-dessous concernent les analyses réalisées à partir du modèle logistique. Dans un premier temps, nous avons étudié l'effet de trois indicateurs temporels de l'exposition professionnelle à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural chez les hommes exposés (n=2 466) : la durée totale d'exposition, le temps écoulé depuis la dernière exposition et l'âge à la première exposition. Puis, nous avons regardé l'évolution de la proportion d'exposés au cours du temps.

4.4.1 Effet des indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural

Après avoir décrit l'exposition professionnelle des sujets, nous avons dans un premier temps estimé l'effet de l'intensité d'exposition et la durée totale d'exposition en fonction de différentes strates de temps écoulé depuis la dernière exposition ou de strates de l'âge à la première exposition. Nous avons ensuite estimé l'effet du temps écoulé depuis la dernière exposition et enfin l'effet de l'âge à la première exposition en fonction de deux strates de durée totale d'exposition.

4.4.1.1 Description des hommes exposés selon différents indicateurs d'exposition professionnelle à l'amiante

Le tableau 21 montre que chez les sujets exposés (1 041 cas (86,8 %) et 1 425 témoins (59,9 %)), les cas ont un indice moyen d'exposition (IME) trois fois plus élevé que les témoins (0,6 *versus* 0,2 f/ml, $p < 0,001$), une plus longue durée totale d'exposition (27,8 *versus* 24,9 ans, $p < 0,001$) et ont été exposés plus jeunes (21,0 *versus* 22,6 ans, $p < 0,001$). Le temps écoulé depuis la dernière exposition ne diffère pas significativement en moyenne entre les cas et les témoins (16,9 *versus* 17,4 ans).

Tableau 21 : Description de différents indicateurs d'exposition professionnelle à l'amiante chez les sujets exposés dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins, France, 1987-2006.

	Cas (1 041)	Témoins (1 425)	<i>P-value</i>
Durée totale d'exposition (années)			
Moyenne (ET)	27,8 (12,9)	24,9 (14,1)	<0,001
Médiane	32	28	
Q1-Q3*	18-38	11-37	
Min-Max	1-55	1-59	
Age à la première exposition (années)			
Moyenne (ET)	21,0 (7,0)	22,6 (8,1)	<0,001
Médiane	19	20	
Q1-Q3*	16-24	17-26	
Min-Max	10-59	10-64	
Temps depuis la dernière exposition (années)			
Moyenne (ET)	16,9 (13,4)	17,4 (14,5)	0,380
Médiane	14	13	
Q1-Q3*	7-24	6-28	
Min-Max	0-60	0-57	
IME (f/ml)			
Moyenne (ET)	0,61 (1,43)	0,21 (0,44)	<0,001
Médiane	0,12	0,01	
Q1-Q3*	0,01-0,74	0,001-0,17	
Min-Max	1,5×10 ⁻⁶ -16,26	3,1×10 ⁻⁷ -7,36	

Abréviations: ET, écart-type; Q1-Q3, premier quartile-troisième quartile; IME, indice moyen d'exposition; f/ml, fibres par millilitre.

4.4.1.2 Effet de divers indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural

L'effet de chacune des quatre variables d'exposition étudiées sur le logit de mésothéliome pleural (âge à la première exposition, IME, durée totale d'exposition et temps écoulé depuis la dernière exposition) était systématiquement non linéaire ($p=0,008$, $p<0,001$, $p<0,001$, $p=0,009$, respectivement). Ce résultat ne nous permettait donc pas d'introduire ces variables en tant que telles en continu dans le modèle logistique, c'est pourquoi, nous avons choisi

d'utiliser des splines de régression cubique restreintes (RCS) pour modéliser l'effet de ces variables. Pour les variables d'ajustement (âge et année de naissance), nous avons fixé à trois le nombre de nœuds. Sur la base du critère d'information d'Akaike (AIC), nous avons fixé le nombre de nœuds pour les fonctions splines RCS à cinq pour l'âge à la première exposition, à trois pour l'IME, à trois pour la durée totale d'exposition et à quatre pour le temps écoulé depuis la dernière exposition.

Nous n'avons pas retrouvé d'interaction significative entre l'IME et les autres variables d'exposition, contrairement à celle existant entre la durée totale d'exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition ($p < 0,001$ dans le modèle 4) ou entre la durée d'exposition et l'âge à la première exposition ($p < 0,001$ dans le modèle 5).

4.4.1.2.1 Effet de l'intensité et de la durée totale d'exposition

La figure 9 montre l'effet de l'IME sur le logit de mésothéliome pleural ajusté sur la cohorte de naissance, l'âge au moment du diagnostic/à l'interview, la durée totale d'exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition (modèle 4, partie gauche de la figure 9) ou l'âge à la première exposition (modèle 5, partie droite de la figure 9). Quel que soit le modèle considéré, le risque de mésothéliome pleural augmente rapidement jusqu'à environ 1 f/ml puis continue d'augmenter régulièrement mais avec une pente moins importante. L'estimation de l'effet de l'IME est quasiment identique quel que soit le modèle considéré (modèle 4 et 5). Le tableau 22 reporte quelques estimations spécifiques pour les rapports de cotes de mésothéliome, ajustés sur le temps écoulé depuis la dernière exposition (modèle 4) ou ajusté sur l'âge à la première exposition (modèle 5). La valeur de référence a été fixée à la valeur minimum de l'IME observée soit 1.5×10^{-6} f/ml. L'estimation de l'effet de l'IME est similaire entre les modèles 4 et 5 avec par exemple un rapport de cotes estimé à 2,9 (IC 95 % : 2,3-3,7) et à 2,8 (IC 95 % : 2,2-3,6) dans le modèle 4 et 5, respectivement, pour un IME de 1 f/ml comparativement à un IME $1.5 \cdot 10^{-6}$ f/ml.

L'estimation de l'effet de la durée totale d'exposition décroît avec le temps écoulé depuis la dernière exposition (modèle 4, tableau 22). Par exemple, le rapport de cotes pour une durée totale d'exposition de 30 ans comparativement à une durée de 1 an est de 4,0 (IC 95 % : 2,2-7,2) pour les sujets pour lesquels le temps écoulé depuis la dernière exposition est de 20 ans, 3,2 (IC 95 % : 1,4-6,9) pour les sujets pour lesquels le temps écoulé depuis la dernière exposition est de 30 ans et non significatif pour les sujets pour lesquels le temps écoulé depuis la dernière exposition est de 40 ans. D'autre part, l'estimation de l'effet de la durée totale d'exposition décroît également avec l'âge à la première exposition (modèle 5, tableau 22). Par exemple, le rapport de cotes pour une durée totale d'exposition de 30 ans comparativement à une durée de 1 an est de 6,5 (IC 95 % : 4,3-9,8) pour les sujets qui ont été exposés professionnellement pour la première fois à l'âge de 15 ans et 1,5 (IC 95 % : 1,1-2,2) pour les sujets qui ont été exposés pour la première fois à l'âge de 30 ans.

Tableau 22 : Effet de l'indice moyen d'exposition et de la durée totale d'exposition sur la survenue de mésothéliome pleural pour des strates spécifiques de temps écoulé depuis la dernière exposition ou des strates spécifiques d'âge à la première exposition, ajusté sur l'âge courant et la cohorte de naissance chez les sujets exposés à partir d'une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins, France, 1987-2006.

Modèle 4 ^a					Modèle 5 ^b						
Paramètres d'exposition professionnelle à l'amiante		Valeurs	RC	IC 95 %	P-value	Paramètres d'exposition professionnelle à l'amiante		Valeurs	RC	IC 95 %	P-value
IME (f/ml) ^c		0,1	1,2	1,1-1,2	<0,001	IME (f/ml) ^c		0,1	1,2	1,1-1,2	<0,001
		0,5	2,0	1,6-2,4				0,5	1,9	1,6-2,3	
		1,0	2,9	2,3-3,7				1,0	2,8	2,2-3,6	
		2,0	4,4	3,2-5,9				2,0	4,4	3,2-6,0	
Temps écoulé depuis la dernière exposition de 20 ans	Durée totale d'exposition (années) ^c	10	1,9	4,5-2,4	0,004	Age à la première exposition de 15 ans	Durée totale d'exposition (années) ^c	10	1,8	1,5-2,2	<0,001
		20	3,7	2,3-5,9				20	3,4	2,4-4,9	
		30	7,5	4,2-13,4				30	6,5	4,3-9,8	
		40	15,0	8,0-27,9				40	12,3	9,0-16,9	
Temps écoulé depuis la dernière exposition de 30 ans	Durée totale d'exposition (années) ^c	10	1,5	1,2-2,0		Age à la première exposition de 20 ans	Durée totale d'exposition (années) ^c	10	1,5	1,3-1,8	
		20	2,5	1,5-3,9				20	2,5	1,9-3,3	
		30	4,0	2,2-7,2				30	4,0	3,1-5,3	
		40	6,4	3,2-12,9				40	6,5	6,1-6,9	
Temps écoulé depuis la dernière exposition de 40 ans	Durée totale d'exposition (années) ^c	10	1,3	0,9-1,9		Age à la première exposition de 30 ans	Durée totale d'exposition (années) ^c	10	1,1	1,0-1,3	
		20	1,8	0,9-3,7				20	1,3	1,0-1,8	
		-	-	-				30	1,5	1,1-2,2	
		-	-	-				40	1,8	1,1-3,0	

Abréviations: RC, rapport de cotes; IC, intervalle de confiance; IME, indice moyen d'exposition.

a Modèle 4: modèle de régression logistique incluant l'indice moyen d'exposition (spline cubique restreinte (RCS) à 3 nœuds), la durée totale d'exposition (RCS à 3 nœuds), le temps écoulé depuis la dernière exposition (RCS à 4 nœuds), l'âge (RCS à 3 nœuds), l'année de naissance (RCS à 3 nœuds) et un terme d'interaction entre la fonction spline linéaire du temps écoulé depuis la dernière exposition et la fonction spline linéaire de la durée totale d'exposition.

b Modèle 5: modèle de régression logistique incluant l'indice moyen d'exposition (spline cubique restreinte (RCS) à 3 nœuds), la durée totale d'exposition (RCS à 3 nœuds), l'âge à la première exposition (RCS à 5 nœuds), l'âge (RCS à 3 nœuds), l'année de naissance (RCS à 3 nœuds) et un terme d'interaction entre la fonction spline linéaire de l'âge à la première exposition et la fonction spline linéaire de la durée totale d'exposition.

c Estimation du rapport de cotes relatif à la valeur minimum du paramètre d'exposition ($1,5 \times 10^{-6}$ f/ml for IME and 1 an pour la durée totale d'exposition).

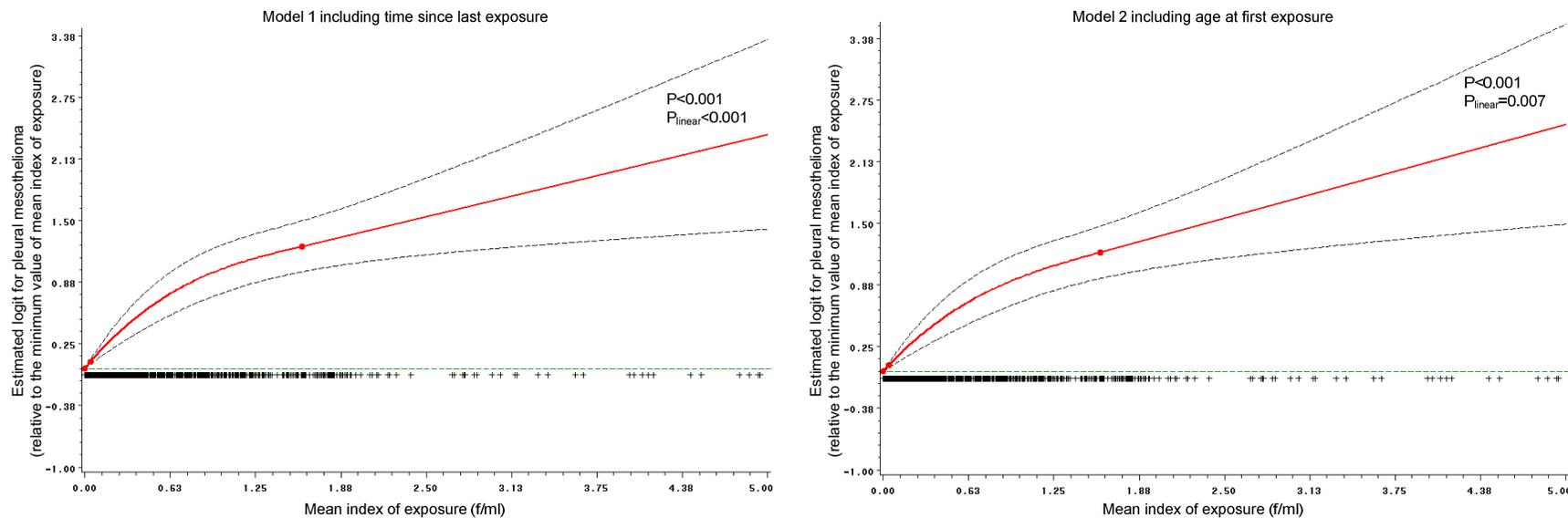


Figure 9 : Effet non linéaire de l'indice moyen d'exposition (IME) à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural.

La courbe pleine représente les estimations de la fonction spline cubique restreinte (RCS) à 3 nœuds localisés aux 5^{ème}, 50^{ème} et 95^{ème} percentiles de l'IME issues du modèle logistique ajusté sur la durée totale d'exposition, le temps écoulé depuis la dernière exposition (courbe de gauche) ou l'âge à la première exposition (courbe de droite), l'âge au diagnostic/interview et l'année de naissance. Les rapports de cotes entre deux hommes exposés pour différentes valeurs de l'IME peuvent être calculés à partir de l'exponentielle de la différence entre deux valeurs de l'axe des ordonnées correspondant à deux valeurs spécifiques de l'IME. Les courbes en pointillé représentent l'intervalle de confiance des estimations vis-à-vis de la valeur de référence de l'IME (valeur minimum de l'IME à $1,5 \times 10^{-6}$ f/ml). Les signes « + » horizontaux représentent les valeurs observées de l'IME. L'axe des abscisses a été coupé au 97,5^{ème} percentiles de l'IME (2,02 f/ml) pour mieux visualiser la forme de la relation pour de faibles doses.

4.4.1.2.2 Effet du temps écoulé depuis la dernière exposition

La figure 10 montre l'estimation de l'effet du temps écoulé depuis la dernière exposition sur le logit de mésothéliome pleural obtenue à partir du modèle 4 pour les sujets ayant eu une durée totale d'exposition inférieure à 30 ans (partie gauche de la figure 10) et pour les sujets ayant eu une durée totale d'exposition supérieure ou égale à 30 ans (partie droite figure 10). Quelle que soit la strate de durée totale d'exposition considérée, le risque de mésothéliome continue encore d'augmenter pendant encore 30 ans après l'arrêt de l'exposition professionnelle à l'amiante. Pour les sujets ayant eu une durée totale d'exposition inférieure à 30 ans, le risque de mésothéliome cesse d'augmenter après 30 ans d'arrêt d'exposition professionnelle à l'amiante et semble même diminuer après 35 ans d'arrêt d'exposition professionnelle à l'amiante. La partie supérieure gauche du tableau 23 confirme l'observation faite concernant la diminution du risque de mésothéliome après 30 ans d'arrêt d'exposition professionnelle à l'amiante. En effet, comparativement à des sujets encore exposés au moment du diagnostic ou de l'interview (temps écoulé depuis la dernière exposition égal à 0), les estimations des rapports de cotes sont de 2,44 pour les sujets ayant un temps écoulés depuis la dernière exposition de 30 ans et de 2,36 pour ceux ayant un temps écoulé depuis la dernière exposition de 40 ans et non significatif pour un temps écoulé depuis la dernière exposition de 50 ans. Chez les sujets avec des durées d'exposition supérieures ou égales à 30 ans (partie droite figure 10), le temps maximum écoulé depuis la dernière exposition observé de 30 ans ne nous permet pas de voir cette diminution du risque après un arrêt de l'exposition professionnelle à l'amiante de plus de 30 ans.

Tableau 23 : Effet du temps écoulé depuis la dernière exposition et de l'âge à la première exposition sur le risque de survenue de mésothéliome pleural en fonction de la durée totale d'exposition, ajusté sur l'âge, l'indice moyen d'exposition et la cohorte de naissance chez les hommes à partir d'une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 041 cas et 1 425 témoins, France, 1987-2006.

Durée totale d'exposition (années)	Modèle 4 ^a				Modèle 5 ^b			
	Temps écoulé depuis la dernière exposition) ^c	RC	IC 95 %	<i>P-value</i>	Age à la première exposition (années) ^d	RC	IC 95 %	<i>P-value</i>
<30	10	1,46	0,85-2,37	0,034	15	1,14	0,45-2,92	0,004
	20	2,00	1,03-3,90		20	1,29	0,39-2,28	
	30	2,40	1,24-4,65		25	0,99	0,34-2,90	
	40	2,34	1,14-4,79		30	0,61	0,19-1,98	
	50	1,89	0,71-5,00		35	0,50	0,15-1,71	
≥30	10	1,32	0,72-2,41	0,002	15	1,08	0,31-3,82	<0,001
	20	3,05	1,23-7,56		20	0,75	0,22-2,56	
	30	4,45	0,89-22,34		25	0,30	0,08-1,17	
	40	-	-		30	0,16	0,04-0,68	
	50	-	-		35	0,09	0,02-0,49	

Abréviations: RC, rapport de cotes; IC, intervalle de confiance.

a Modèle 4 : modèle de régression logistique incluant l'indice moyen d'exposition (spline cubique restreinte (RCS) à 3 nœuds), la durée totale d'exposition (RCS à 3 nœuds), le temps écoulé depuis la dernière exposition (RCS à 4 nœuds), l'âge (RCS à 3 nœuds), l'année de naissance (RCS à 3 nœuds) et stratifié sur la durée total d'exposition inférieure/supérieure à 30 ans.

b Modèle 5: modèle de régression logistique incluant l'indice moyen d'exposition (spline cubique restreinte (RCS) à 3 nœuds), la durée totale d'exposition (RCS à 3 nœuds), l'âge à la première exposition (RCS à 5 nœuds), l'âge (RCS à 3 nœuds), l'année de naissance (RCS à 3 nœuds) et stratifié sur la durée total d'exposition inférieure/supérieure à 30 ans.

c Relatif à un temps depuis la dernière exposition de 0 ans.

d Relatif à un âge à la première exposition de 10 ans.

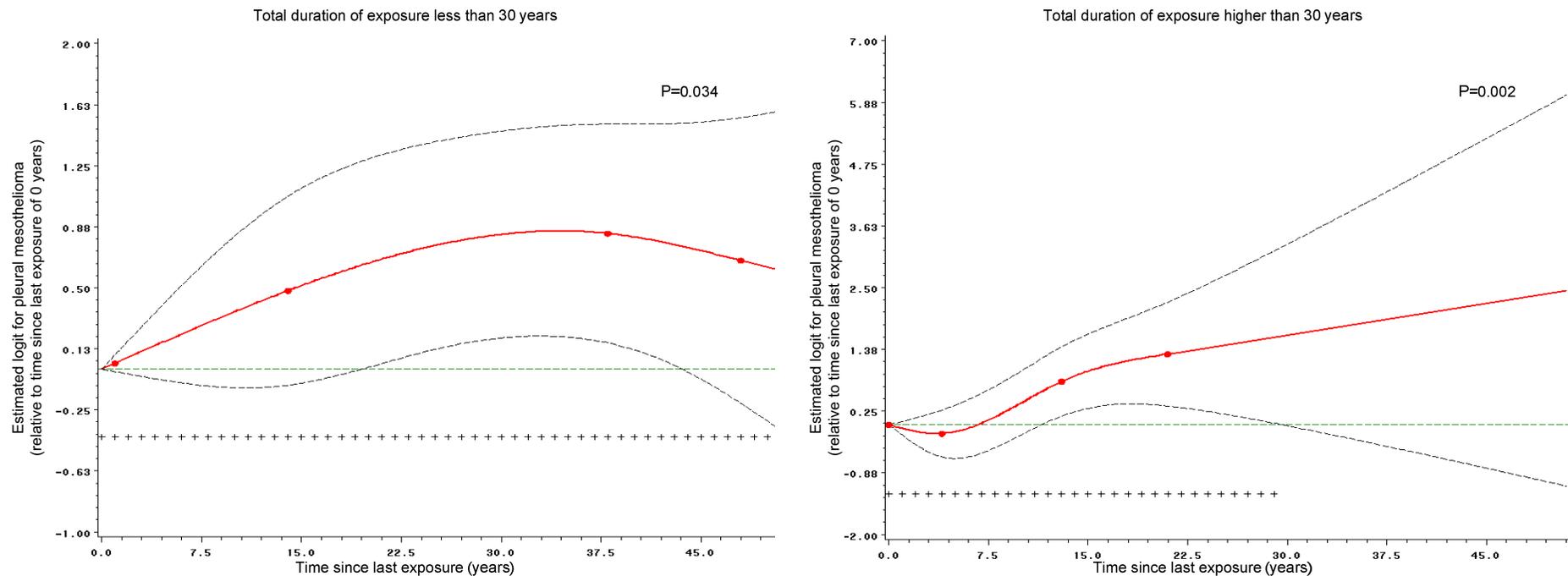


Figure 10 : Effet non linéaire du temps écoulé depuis la dernière exposition (TDE) à l’amiante sur le logit de mésothéliome pleural chez les sujets ayant une durée totale d’exposition inférieure à 30 ans (courbe de gauche) et chez ceux ayant une durée totale d’exposition supérieure ou égale à 30 ans (courbe de droite) selon le modèle 4.

La courbe pleine représente les estimations de la fonction spline cubique restreinte (RCS) à 4 nœuds localisés aux 5ème, 25ème, 75ème et 95ème percentiles du TDE issues du modèle logistique ajusté sur l’indice cumulé d’exposition, la durée totale d’exposition, l’âge au diagnostic/interview et l’année de naissance. Les courbes en pointillé représentent l’intervalle de confiance des estimations vis-à-vis de la valeur de référence du TDE (valeur minimum du TDE de 0 ans). Les signes « + » horizontaux représentent les valeurs observées du TDE. L’axe des abscisses a été coupé au 97,5ème percentiles du TDE (51 ans) pour mieux visualiser la forme de la relation pour les petites valeurs.

4.4.1.2.3 Effet de l'âge à la première exposition

La figure 11 montre l'estimation de l'effet de l'âge à la première exposition sur le logit de mésothéliome pleural en utilisant le modèle 5 chez les sujets qui ont été exposés moins de 30 ans (partie gauche figure 11) et chez ceux qui ont été exposés professionnellement plus de 30 ans (partie droite figure 11). Pour les sujets ayant les durées d'exposition les plus longues (partie droite figure 11), l'estimation du risque de mésothéliome pleural est stable jusqu'à un âge à la première exposition de 18 ans puis décroît régulièrement passé un âge à la première exposition de 18 ans. En effet, d'après le tableau 23 les sujets qui ont été exposés professionnellement pour la première fois à l'âge de 30 ans, ont un risque de mésothéliome plus faible par rapport à ceux qui ont été exposés pour la première fois à l'âge de 10 ans (RC=0,16 ; IC 95 % : 0,04-0,68 ; partie basse droite du tableau 23). Cette diminution du risque est beaucoup moins prononcée chez les sujets avec des durées d'exposition plus courtes. En effet, pour des durées d'exposition inférieures à 30 ans, le rapport de cotes de mésothéliome des sujets exposés pour la première fois à l'âge de 30 ans comparativement à ceux exposés pour la première fois à l'âge de 10 ans est non significatif et égal à 0,61 (IC 95 % : 0,19-1,98).

L'ensemble de ces résultats a donné lieu à la rédaction d'un article scientifique. Celui-ci a été soumis en septembre à l'American Journal of Epidemiology. Le manuscrit est présenté en annexe 8.1.

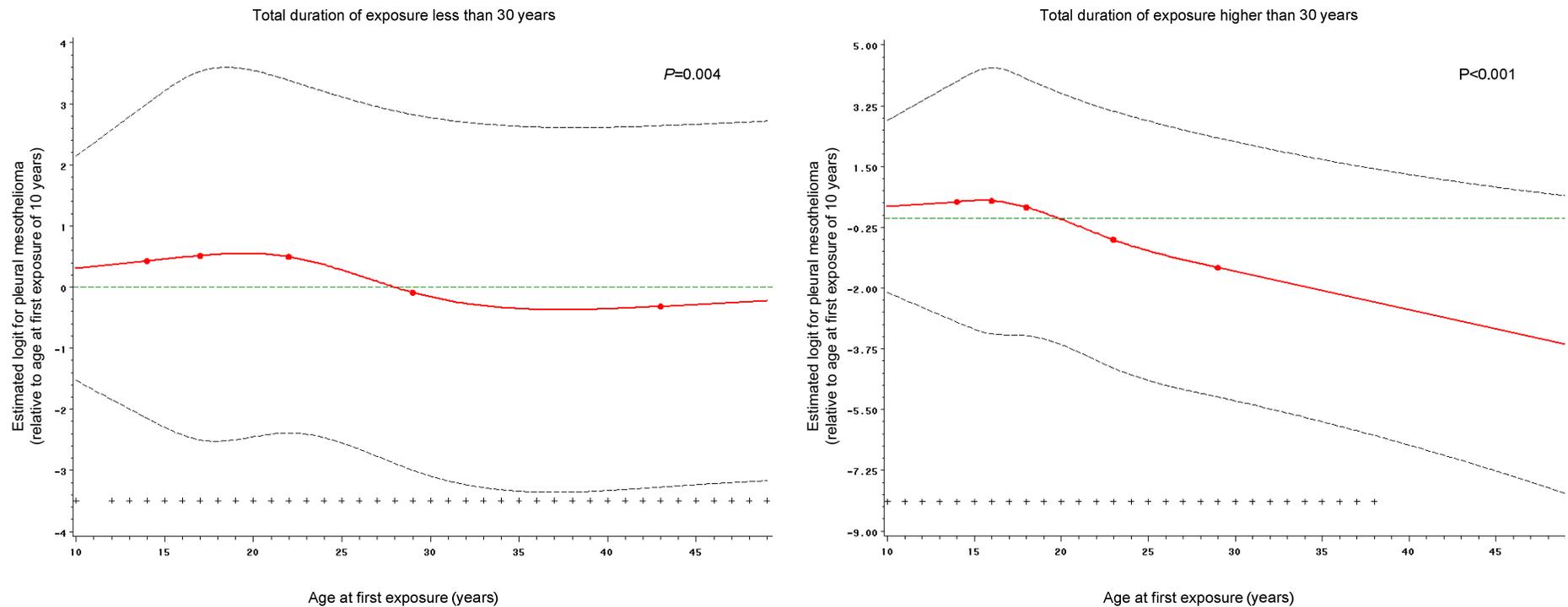


Figure 11 : Effet non linéaire de l'âge à la première exposition (APE) à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural chez les sujets ayant une durée totale d'exposition inférieure à 30 ans (courbe de gauche) et chez ceux ayant une durée totale d'exposition supérieure ou égale à 30 ans (courbe de droite) selon le modèle 5.

La courbe pleine représente les estimations de la fonction spline cubique restreinte (RCS) à 5 nœuds localisés aux 5^{ème}, 25^{ème}, 50^{ème}, 75^{ème} et 95^{ème} percentiles de l'APE issues du modèle logistique ajusté sur l'indice cumulée d'exposition, la durée totale d'exposition, l'âge au diagnostic/interview et l'année de naissance. Les courbes en pointillé représentent l'intervalle de confiance des estimations vis-à-vis de la valeur de référence de l'APE (valeur minimum de l'APE de 10 ans). Les signes « + » horizontaux représentent les valeurs observées de l'APE. L'axe des abscisses a été coupé au 97,5^{ème} percentiles de l'APE (49 ans) pour mieux visualiser la forme de la relation pour les petites valeurs.

4.4.2 Évolution de la proportion de sujets exposés aux fibres d’amiante au cours du temps

Le tableau 24 présente l’évolution de la proportion de sujets exposés au cours du temps. Pour chaque période définie, la proportion de sujet occupant un emploi exposant à l’amiante au cours de la période a été définie.

Que ce soit chez les cas ou les témoins, la proportion de sujets exposés aux fibres d’amiante diminue au cours du temps. En effet, chez les cas, elle passe de 86,5 % avant 1980 à 64,4 % entre 1980 et 1984 puis stagne aux alentours de 60 % entre les années 1985 et 1999 et n’est plus que de 49,0 % entre les années 2000 et 2004 pour chuter à 27,8 % à partir des années 2005. Nous retrouvons la même tendance chez les témoins où la proportion de sujets exposés est de 59,3 % avant les années 1980, 41,7 % entre les années 1980 et 1984, 39,6 % entre les années 1985 et 1989, 36,8 % entre les années 1990 et 1994, 31,4 % entre les années 1995 et 1999, 26,2 % entre les années 2000 et 2004 et enfin 23,9 % à partir des années 2005.

Si nous nous intéressons maintenant à l’ICE, cet indicateur diminue également au cours du temps mais l’évolution est différente chez les cas et les témoins. En effet, la moyenne de l’ICE est de 18,0 f/ml-a (ET : 47,1 f/ml-a) chez les cas avant 1980 puis stagne aux alentours de 12,0 f/ml-a entre les années 1980-1995, passe à 7,1 f/ml-a (ET : 13,9 f/ml-a) entre les années 1995 et 1999 et chute à 0,2 f/ml-a à partir des années 2000. Chez les témoins, la moyenne de l’ICE est aux alentours de 5,5 f/ml-a jusqu’en 1999 puis chute à 0,04 f/ml-a en 2000 et vaut 0,03 f/ml-a après les années 2005.

Concernant l’évolution de l’association entre amiante et mésothéliome pleural au cours du temps, nous pouvons remarquer d’après le tableau 25 que celle-ci n’est pas modifiée. En effet, le rapport de cotes comparant les sujets exposés à l’amiante aux non exposés est de 4,0 (IC 95 % : 2,3-6,8) pour les sujets nés avant 1920, 5,6 (IC 95 % : 3,9-7,9) pour les sujets nés entre 1920 et 1930, 4,4 (IC 95 % : 3,1-6,3) pour les sujets nés entre 1930 et 1940 et 5,6

(IC 95 % : 3,3-10,5) pour les sujets nés après 1940. Ainsi, quelle que soit la cohorte de naissance des sujets, la force de l'association entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural est la même, nous ne remarquons pas de tendance particulière.

Tableau 24 : Évolution de la proportion d'exposés aux fibres d'amiante en fonction de divers paramètres d'exposition et selon le statut cas/témoins des sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

	< 1980		1980-1984		1985-1989		1990-1994									
	Cas (1 194)		Témoins (2 361)		Cas (1 014)		Témoins (1 968)		Cas (792)		Témoins (1 532)		Cas (512)		Témoins (1 061)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Statu d'exposition																
Non exposé	161	13,5	962	40,7	361	35,6	1148	58,3	299	37,8	926	60,4	203	39,6	671	63,2
exposé	1033	86,5	1399	59,3	653	64,4	820	41,7	493	62,2	606	39,6	309	60,4	390	36,8
Probabilité maximale ^a																
Peu probable	57	4,8	294	12,5	79	7,8	239	12,1	66	8,3	183	11,9	36	7,0	121	11,4
Possible	139	11,6	354	15,0	153	15,1	210	10,7	120	15,2	155	10,1	77	15,0	90	8,5
Probable	412	34,5	544	23,0	133	13,1	285	14,5	156	19,7	201	13,1	102	19,9	141	13,3
Très probable	425	35,6	207	8,8	188	18,4	86	4,4	151	19,0	67	4,5	94	18,5	38	3,6
ICE (f/ml-années)																
>0-0,1	204	17,1	583	24,7	216	21,3	405	20,6	168	21,2	307	20,0	98	19,1	196	18,5
>0,1-1	175	14,7	296	12,5	144	14,2	177	9,0	89	11,2	115	7,5	65	12,7	67	6,3
>1-10	309	25,9	304	12,9	140	13,8	114	5,8	107	13,5	91	5,9	74	14,5	57	5,4
>10	345	28,8	216	9,2	153	15,1	124	6,3	129	16,3	93	6,2	72	14,1	70	6,6
Moyenne (ET)	18,04 (47,09)		5,36 (12,95)		11,15 (37,97)		5,49 (516,42)		11,95 (34,21)		5,57 (13,79)		13,21 (40,02)		6,11 (14,00)	
Médiane	3,12		0,29		0,68		0,11		0,76		0,09		0,83		0,1	
Q1-Q3	0,26-17,87 1,10.10 ⁻⁵ -		0,01-3,06 3,13.10 ⁻⁶ -		0,03-8,75 4,38.10 ⁻⁶ -		0,002-1,61 6,56.10 ⁻⁶ -		0,03-11,69 1,53.10 ⁻⁵ -		0,001-1,97 1,25.10 ⁻⁵ -		0,03-8,55 1,53.10 ⁻⁵ -		3,06 2,19.10 ⁻⁵ -	
Min-Max	601,48		192,36		585,22		315,56		390,15		124,31		390,15		124,31	

Abréviations : ICE, indice cumulé d'exposition ; f/ml, fibres par millilitre ; ET, Écart-type ; Q1-Q3, premier quartile-troisième quartile ; Min-Max, minimum-maximum.

^a Probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie professionnelle du sujet.

Tableau 24 (suite) : Évolution de la proportion d'exposés aux fibres d'amiante en fonction de divers paramètres d'exposition et selon le statut cas/témoins des sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

	1995-1999				2000-2004				≥ 2005			
	Cas (238)		Témoins (653)		Cas (98)		Témoins (324)		Cas (18)		Témoins (176)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Statu d'exposition												
Non exposé	94	39,5	448	68,6	50	51,0	239	73,8	13	72,2	134	76,1
exposé	144	60,5	205	31,4	48	49,0	85	26,2	5	27,8	42	23,9
Probabilité maximale ^a												
Peu probable	15	6,3	71	10,9	8	8,2	34	10,4	1	5,6	26	14,8
Possible	33	13,9	42	6,4	18	18,4	39	12,0	0	0,0	11	6,3
Probable	50	21,0	68	10,4	11	11,2	6	1,9	3	16,6	5	2,8
Très probable	46	19,3	24	3,7	11	11,2	6	1,9	1	5,6	0	0,0
ICE (f/ml-années)												
>0-0,1	45	18,9	114	17,5	36	36,7	73	22,5	2	11,1	37	21,1
>0,1-1	27	11,3	28	4,3	12	12,3	12	3,7	3	16,7	5	2,8
>1-10	41	17,2	29	4,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
>10	31	13,1	34	5,2	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Moyenne (ET)	7,11 (13,90)		5,23 (11,68)		0,13 (0,23)		0,04 (0,11)		0,25 (0,22)		0,03 (0,08)	
Médiane	1,04		0,05		0,01		7,5/10-4		0,31		3,83.10-4	
Q1-Q3	0,05-7,65 4,38.10 ⁻⁶ -		3,28.10 ⁻⁴ -2,36		2,79.10 ⁻⁴ -0,10		6,87.10 ⁻⁵ -0,006		0,03-0,34		6,72.10 ⁻⁵ -0,006	
Min-Max	103,16		6,25.10 ⁻⁷ -70,88		1,25.10 ⁻⁶ -0,82		6,25.10 ⁻⁷ -0,48		0,01-0,53		2,81.10 ⁻⁶ -0,27	

Abréviations : ICE, indice cumulé d'exposition ; f/ml, fibres par millilitre ; ET, Écart-type ; Q1-Q3, premier quartile-troisième quartile ; Min-Max, minimum-maximum.

^a Probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie professionnelle du sujet.

Tableau 25 : Association entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural selon différentes cohortes de naissance des sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Statut d'exposition	Sujets nés avant 1920					Sujets nés entre 1920 et 1930						
	Cas (132)		Témoins (265)		RC	IC 95 %	Cas (409)		Témoins (862)		RC	IC 95 %
	n	%	n	%			n	%	n	%		
Non exposés	27	20,4	144	54,3	1,0		55	13,4	357	41,4	1,0	
Exposés	105	79,6	121	45,7	4,0	2,3-6,8	354	86,6	505	58,6	5,6	3,9-7,9

Tableau 25 (suite) : Association entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural selon différentes cohortes de naissance des sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Statut d'exposition	Sujets nés entre 1930 et 1940					Sujets nés après 1940						
	Cas (433)		Témoins (909)		RC	IC 95 %	Cas (225)		Témoins (343)		RC	IC 95 %
	n	%	n	%			n	%	n	%		
Non exposés	43	9,9	301	33,1	1,0		33	14,7	152	44,3	1,0	
Exposés	390	90,1	608	66,9	4,4	3,1-6,3	192	85,3	191	55,7	5,6	3,3-10,5

4.4.3 Effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre sur le logit de mésothéliome pleural

Après avoir décrit les sujets selon différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales et à la silice cristalline, pour estimer l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline libre sur le logit de mésothéliome pleural, nous avons tout d'abord réalisé une analyse ajustée sur l'exposition professionnelle à l'amiante. Puis, nous avons réalisé une analyse de sous groupes permettant de dissocier les sujets exposés uniquement à l'amiante, des sujets co-exposés à l'amiante et aux laines minérales ou à l'amiante et à la silice cristalline.

4.4.3.1 Description des sujets selon différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales et à la silice cristalline

Le tableau 26 compare les sujets exposés aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline en fonction du statut cas/témoins selon différents indicateurs d'exposition quantitatifs : durée totale d'exposition âge à la première exposition, temps écoulé depuis la dernière exposition, ICE, IME :

- laines minérales : chez les sujets exposés (725 cas (60,5 %) et 623 témoins (26,2 %), les cas ont un indice moyen d'exposition (IME) quatre fois plus élevé que les témoins (0,04 f/cm³ (ET : 0,12 f/cm³) *versus* 0,01 f/cm³ (ET : 0,04 f/cm³) ($p < 0,001$)), une plus longue durée totale d'exposition (21,7 ans (ET : 13,9 ans) *versus* 17,6 ans (ET : 13,5 ans) ($p < 0,001$)) et ont été exposés plus jeunes (22,4 ans (ET : 8,0 ans) *versus* 24,4 ans (ET : 9,6 ans) ($p < 0,001$)). Le temps écoulé depuis la dernière exposition ne diffère pas significativement en moyenne entre les cas et les témoins (21,7 ans (ET : 15,6 ans) *versus* 21,1 ans (ET : 15,3 ans)) ;

- silice cristalline : chez les sujets exposés et quel que soit l'indicateur d'exposition considéré, en moyenne, il n'existe pas de différence significative entre les cas et les témoins. Les cas ont un IME de $0,08 \text{ mg/m}^3$ (ET : $0,16 \text{ mg/m}^3$) contre $0,07 \text{ mg/m}^3$ (ET : $0,11 \text{ mg/m}^3$) pour les témoins ($p=0,286$), une durée totale d'exposition de 18,4 ans (ET : 10,8 ans) contre 17,6 ans (ET : 12,0 ans) pour les témoins ($p=0,304$) et un âge à la première exposition de 31,3 ans (ET : 9,5 ans) contre 31,2 ans (ET : 9,5 ans) pour les témoins ($p=0,877$). Nous pouvons remarquer que les sujets de l'étude ont été exposés plus tardivement aux poussières de silice cristalline qu'aux fibres de laines minérales (pour les cas, 31,3 ans (ET : 9,5 ans) pour la silice contre 22,4 ans (ET : 8,0 ans) pour les laines minérales, $p<0,001$).

Tableau 26 : Description de différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières alvéolaires de silice cristalline chez les sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

	Fibres de laines minérales			Poussières de silice cristalline libre		
	Cas (725)	Témoins (623)	<i>P</i> -value	Cas (432)	Témoins (428)	<i>P</i> -value
Durée totale d'exposition (années)						
Moyenne (ET)	21,7 (13,9)	17,6 (13,5)	<0,001	18,4 (10,8)	17,6 (12,0)	0,304
Médiane	22	15		19	17,5	
Q1-Q3	8-35	5-29		9-27	7-26	
Min-Max	0,5-48	1-65		1-41	1-58	
Age à la première exposition (années)						
Moyenne (ET)	22,4 (8,0)	24,4 (9,6)	<0,001	31,3 (9,5)	31,2 (9,5)	0,877
Médiane	20	22		31	29,5	
Q1-Q3	17-25	17-29		24-37	25-36	
Min-Max	11-65	10-60		11-59	14-61	
Temps écoulé depuis la dernière exposition (années)						
Moyenne (ET)	21,7 (15,6)	21,1 (15,3)	0,476	16,6 (12,1)	15,6 (11,9)	0,222
Médiane	18	18		15	13	
Q1-Q3	9-34	8-35		6,5-25	6-24	
Min-Max	0-59	0-57		0-56	0-46	
ICE ^a						
Moyenne (ET)	0,9 (2,9)	0,3 (1,2)	<0,001	1,2 (2,5)	1,2 (2,1)	
Médiane	0,1	0,04		0,4	0,4	
Q1-Q3	0,02-0,4	0,01-0,2		0,07-1,1	0,05-1,3	
Min-Max	6,2.10 ⁻⁵ -29,9	6,2.10 ⁻⁵ -27,9		0,001-18,9	0,002-13,9	
IME ^b						
Moyenne (ET)	0,04 (0,12)	0,01 (0,04)	<0,001	0,08 (0,16)	0,07 (0,11)	0,286
Médiane	0,009	0,004		0,015	0,021	
Q1-Q3	0,001-0,01	0,0007-0,013		0,007-0,08	0,006-0,108	
Min-Max	6,25.10 ⁻⁵ -1,21	6,25.10 ⁻⁵ -0,93		0,0004-1,08	0,0005-0,945	

Abréviation : ET : écart-type ; Q1-Q3 : premier quartile-troisième quartile ; Min-Max : minimum – maximum ; ICE, indice cumulé d'exposition ; f/ml, fibre par millilitre ; IME, indice moyen d'exposition.

a exprimé en fibres par centimètre cube-années (f/cm³-a) pour les laines minérales et en milligrammes par mètre cube-années (mg/m³-a) pour la silice cristalline.

b exprimé en fibres par centimètre cube (f/cm³) pour les laines minérales et en milligrammes par mètre cube (mg/m³) pour la silice cristalline.

4.4.3.2 Effet de différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales et à la silice sur le logit de mésothéliome pleural

Pour étudier l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales ou à la silice cristalline sur le logit de mésothéliome pleural, nous avons réalisé une analyse ajustée sur l'ICE à l'amiante. Nous avons également réalisé une analyse de sous groupes.

4.4.3.2.1 Analyse ajustée sur l'exposition professionnelle à l'amiante

Nous avons estimé l'effet de différents indicateurs d'exposition professionnelle aux laines minérales ou à la silice cristalline sur le logit de mésothéliome pleural (tableau 27) ajusté sur l'ICE à l'amiante :

- laines minérales : quel que soit l'indicateur d'exposition considéré, l'effet est toujours significatif. Le test de tendance pour l'ensemble des indicateurs étudiés est significatif ($p < 0,001$ pour la probabilité maximale d'exposition, la durée totale d'exposition et l'ICE ; $p = 0,017$ pour l'IME. Ainsi, d'après cette analyse, une relation exposition-effet est mise en évidence et plus particulièrement avec l'ICE aux laines minérales. Le rapport de cotes comparant les sujets exposés aux sujets non exposés est de 1,9 (IC 95 % : 1,5-2,5). Lorsque l'on s'intéresse à l'ICE aux laines minérales, comparativement aux sujets non exposés, le rapport de cotes passe de 1,5 (IC 95 % : 1,1-2,0) pour les sujets ayant été exposés à moins de 0,01 f/mg³ à 2,7 (IC 95 % : 1,9-3,7) pour les sujets ayant été exposés à plus de 0,31 f/mg³ ;
- silice cristalline : nous n'observons pas d'effet significatif d'une exposition professionnelle à la silice cristalline sur le logit de mésothéliome pleural et quel que soit l'indicateur considéré, le test de tendance est toujours non significatif ($p = 0,895, 0,198, 0,175, 0,346$ pour la probabilité maximale d'exposition, la durée totale d'exposition, l'ICE et l'IME, respectivement). En effet le rapport de cotes comparant les sujets exposés au sujets non exposés est de 1,2 (IC 95 % : 0,9-1,4 ; $p = 0,187$).

Tableau 27 : Estimation de l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales et aux poussières de silice cristalline selon différents indicateurs d'exposition, ajusté sur l'exposition professionnelle à l'amiante chez les sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Variable	Catégories	Laines minérales							Silice							
		Cas (1 199)		Témoins (2 379)		RC ^a	IC 95 %	P-value	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		RC ^a	IC 95 %	P-value	
		n	%	n	%				n	%	n	%				
Statut d'exposition	Non exposés	474	39,5	1756	73,8	1,0		<0,01	Non exposés	767	64,0	1951	82,0	1,0		0,19
	Exposés	725	60,5	623	26,2	1,9	1,5-2,4		Exposés	432	36,0	428	18,0	1,2	0,9-1,4	
Probabilité maximale d'exposition (%)^b	0-10	130	10,8	173	7,3	1,8	1,3-2,4	<0,01	> 0 - 10	9	0,8	16	0,7	1,0	0,4-2,6	0,01
	10-50	93	7,8	120	5,0	1,2	0,8-1,7		≥ 10-50	222	18,5	180	7,6	1,5	1,2-2,0	
	50-90	254	21,2	181	7,6	2,4	1,8-3,1		≥ 50-90	196	16,3	226	9,4	0,9	0,7-1,1	
	90	248	20,7	149	6,3	2,3	1,7-3,2		≥ 90	5	0,4	6	0,3	1,0	0,3-3,5	
ICE^c	0-0,010	143	11,9	200	8,4	1,5	1,1-2,0	<0,01	> 0 - 0,060	100	8,3	115	4,8	1,2	0,9-1,7	0,12
	0,010-0,057	167	13,9	169	7,1	1,7	1,3-2,3		≥ 0,060 - 0,360	116	9,7	98	4,1	1,4	1,0-1,9	
	0,057-0,315	202	16,9	130	5,5	2,4	1,7-3,3		≥ 0,036 - 1,134	117	9,8	99	4,2	1,2	0,9-1,7	
	0,315	213	17,8	124	5,2	2,7	1,9-3,7		≥ 1,134	99	8,3	116	4,9	0,8	0,6-1,2	
IME^d	0-6,8.10 ⁻⁴	107	8,9	126	5,3	1,6	1,1-2,2	<0,01	> 0 - 0,006	106	8,8	111	4,7	1,5	1,0-2,0	0,13
	6,87.10 ⁻⁴ -0,006	222	18,5	212	8,9	1,8	1,4-2,4		≥ 0,006 - 0,018	119	9,9	97	4,1	1,1	0,8-1,5	
	0,006-0,013	184	15,4	111	4,7	2,7	1,9-3,7		≥ 0,018 - 0,108	108	9,0	104	4,4	1,2	0,8-1,7	
	0,013	212	17,7	174	7,3	1,8	1,3-2,5		≥ 0,108	99	8,3	116	4,8	0,9	0,6-1,2	
Durée totale d'exposition (années)	0-7	144	12,0	187	7,9	1,5	1,1-2,1	<0,01	> 0 - 8	92	7,7	114	4,8	1,1	0,8-1,5	0,49
	7-18	173	14,4	156	6,6	2,0	1,5-2,7		≥ 8 - 18	108	9,0	100	4,2	1,2	0,9-1,7	
	18-32	164	13,7	167	7,0	1,4	1,0-1,9		≥ 18 - 26	100	8,3	104	4,4	1,0	0,7-1,4	
	32	244	20,4	113	4,8	3,6	2,6-5,0		≥ 26	132	11,0	110	4,6	1,3	0,9-1,8	

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance ; ICE, indice cumulé d'exposition ; f/ml, fibre par millilitre ; IME, indice moyen d'exposition

a Estimation des RC à partir d'un modèle de régression logistique incluant la variable d'exposition considérée et ajusté sur l'âge, la cohorte de naissance et l'ICE à l'amiante.

b Probabilité maximale rencontrée au cours de la vie.

c Exprimé en fibres par centimètre cube-années (f/cm³-a) pour les laines minérales et en milligrammes par mètre cube-années (mg/m³-a) pour la silice cristalline.

d Exprimé en fibres par centimètre cube (f/cm³) pour les laines minérales et en milligrammes par mètre cube (mg/m³) pour la silice cristalline.

4.4.3.2.2 Analyse de sous groupes

Le tableau 28 présente l'analyse de sous groupes comparant trois groupes de sujets au groupe des non exposés à l'amiante et aux laines minérales :

- sujets non exposés à l'amiante et exposés aux laines minérales ;
- sujets exposés à l'amiante mais non exposés aux laines minérales ;
- sujets exposés à la fois à l'amiante et aux laines minérales.

Ce tableau présente également le même type d'analyse pour les poussières de silice cristalline libre :

- laines minérales : chez les sujets non exposés à l'amiante, l'effet d'une exposition professionnelle aux laines minérales est non significatif (RC=1,7 ; IC 95 % : 0,4-7,4 ; p=0,444). Cependant, il faut noter le manque de puissance de cette analyse. En effet, seuls 4 cas et 9 témoins ont été exposés aux laines minérales et non exposés à l'amiante. Une exposition professionnelle aux laines minérales semble potentialiser l'effet d'une exposition professionnelle à l'amiante. En effet, dans le groupe des sujets non exposés aux laines minérales mais exposés aux fibres d'amiante, le RC est de 2,7 (IC 95 % : 2,3-3,4 ; p<0,001) et passe à 7,9 (IC 95 % : 6,3-10,0 ; p<0,001) lorsque les sujets sont à la fois exposés à l'amiante et aux laines minérales ;
- silice cristalline : l'effet d'une exposition professionnelle à la silice cristalline dans le groupe des sujets non exposés à l'amiante est quant à lui significatif (RC=4,8 ; IC 95 % : 2,1-11,1 ; p<0,001). Cependant, l'intervalle de confiance est très large car la puissance statistique est faible (12 cas et 22 témoins exposés à la silice et non exposés à l'amiante). Une exposition aux poussières de silice cristalline semble également potentialiser l'effet de l'exposition à l'amiante sur le logit de mésothéliome pleural. Chez les sujets exposés à l'amiante uniquement, le RC est de 4,4 (IC 95 % : 3,5-5,5 ; p<0,001) et passe à 7,3 (IC 95 % : 5,7-9,5) lorsque les sujets sont exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux poussières de silice cristalline libre.

Cependant, il est important de noter que quel que soit le statut du sujet, les sujets exposés uniquement aux fibres d'amiante ont en moyenne un ICE à l'amiante inférieur à celui des sujets exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux laines minérales ou exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux poussières de silice cristalline. En effet, chez les cas exposés à l'amiante et non exposés aux laines minérales, la moyenne de l'ICE à l'amiante est de 7,1 f/ml-a (ET : 26,0 f/ml-a) contre 23,6 f/ml-a (ET : 53,5 f/ml-a) chez les cas exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux laines minérales ($p < 0,001$). De même, chez les cas exposés à l'amiante et non exposés aux poussières de silice cristalline, la moyenne de l'ICE à l'amiante est de 14,3 f/ml-a (ET : 51,6 f/ml-a) contre 24,8 f/ml-a (ET : 39,6 f/ml-a) chez les sujets exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux poussières de silice cristalline libre (tableau 29). Suite à ce constat, nous avons estimé la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural dans le groupe des sujets exposés uniquement à l'amiante et dans le groupe des sujets exposés à la fois à l'amiante et aux laines minérales. Il en est de même pour la silice cristalline (tableau 30) :

- laines minérales : nous pouvons remarquer que la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural est plus intense dans le groupe des sujets exposés à la fois aux laines minérales et à l'amiante comparativement aux sujets exposés uniquement à l'amiante. En effet, pour un ICE à l'amiante inférieur à 0,1 f/ml-a, le rapport de cotes est de 2,0 (IC 95 % : 1,5-2,7) dans le groupe des sujets exposés uniquement à l'amiante et de 4,4 (IC 95 % : 2,9-6,7) dans le groupe des sujets exposés à la fois aux laines minérales et à l'amiante. De même, pour un ICE à l'amiante supérieur à 10 f/ml-a, le rapport de cotes est de 6,4 (IC 95 % : 3,5-11,5) dans le groupe des sujets exposés uniquement à l'amiante et est de 11,8 (IC 95 % : 8,8-15,6) dans le groupe des sujets exposés à la fois aux laines minérales et à l'amiante ;
- silice cristalline : si l'on considère la co-exposition à la silice cristalline, il n'y a pas d'intensification de la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et la

survenue de mésothéliome pleural comparativement aux groupes des sujets exposés à l'amiante uniquement.

Tableau 28 : Analyse de sous groupes pour l'étude de l'effet d'une exposition professionnelle à l'amiante uniquement, aux laines minérales uniquement et à l'amiante et aux laines minérales à la fois (de même pour la silice cristalline) sur la survenue de mésothéliome pleural à partir d'une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et le mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Exposition	Laines minérales						Silice								
	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		RC	IC 95 %	P-value	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		RC	IC 95 %	P-value	
	n	%	N	%				n	%	n	%				
Laines minérales – Amiante -	154	12,8	945	39,7	1,0										
Laines minérales + Amiante -	4	0,3	9	0,4	1,7	0,4-7,4	0,44	Silice + Amiante -	12	1,0	22	0,9	4,8	2,1-11,1	<0,01
Laines minérales – Amiante +	320	26,7	811	34,1	2,7	2,2-3,4	<0,01	Silice – Amiante +	621	51,8	1019	42,8	4,4	3,5-5,5	<0,01
Laines minérales + Amiante +	721	60,2	614	25,8	7,9	6,3-10,0	<0,01	Silice + Amiante +	420	35,0	406	17,1	7,3	5,7-9,5	<0,01

Tableau 29 : Comparaison de la moyenne de l'indice cumulé d'exposition aux fibres d'amiante en fonction de différents sous groupes d'exposition chez les sujets dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Exposition	ICE Laines minérales				ICE Silice				
	Cas		Témoins		Cas		Témoins		
	Moyenne (ET)	<i>P-value</i>	Moyenne (ET)	<i>P-value</i>	Moyenne (ET)	<i>P-value</i>	Moyenne (ET)	<i>P-value</i>	
Laines minérales – Amiante +	7,1 (26,0)	<10 ⁻⁶	1,5 (5,7)	<0,001	Silice – Amiante +	14,3 (51,6)	<10 ⁻⁶	2,9 (12,4)	<0,001
Laines minérales + Amiante +	23,6 (53,5)		11,1 (20,3)		Silice + Amiante +	24,8 (39,6)		12,3 (17,7)	

Abréviations : ET, écart-type

Tableau 30 : Estimation de la relation dose-effet en fonction de l'indice cumulé d'exposition à l'amiante chez les sujets exposés à l'amiante uniquement et chez les sujets exposés à la fois à l'amiante et aux laines minérales ou aux poussières de silice cristalline libre dans une étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnel et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Sous groupes	ICE amiante (f/ml-années)	RC	IC 95 %	<i>P-value</i>	Sous groupes	ICE amiante (f/ml-années)	RC	IC 95 %	<i>P-value</i>
Laines minérales – Amiante +	>0-0,1	2,0	1,5-2,7	<0,001	Silice – Amiante +	>0-0,1	2,5	1,9-3,3	<0,001
	0,1-1	3,0	2,0-4,3			0,1-1	4,5	3,3-6,1	
	1-10	4,3	2,9-6,3			1-10	5,6	4,1-7,6	
	10	6,4	3,5-11,5			10	14,3	9,9-20,5	
Laines minérales + Amiante +	>0-0,1	4,4	2,9-6,7	<0,001	Silice + Amiante +	>0-0,1	2,5	1,5-4,1	<0,001
	0,1-1	5,2	3,7-7,4			0,1-1	3,8	2,4-6,1	
	1-10	8,0	6,0-10,7			1-10	10,3	7,3-14,7	
	10	11,8	8,8-15,6			10	10,4	7,5-14,3	

Abréviations : ICE, indice cumulé d'exposition ; f/ml, fibres par millilitre ; RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance

4.5 Étude des professions et secteurs à risque de mésothéliome pleural

Enfin, nous avons étudié le risque de survenue de mésothéliome pleural par profession et par secteur d'activité selon différentes stratégies d'analyses : i) une analyse classique ajustée sur la cohorte de naissance et l'âge uniquement ; ii) une analyse ajustée sur les professions/secteurs d'activité significativement à risque identifiés à partir de l'étude cas-témoins 1998-2002 réalisée dans le cadre du PNSM, la cohorte de naissance et l'âge et iii) une analyse ajustée sur l'ICE à l'amiante acquis dans les autres emplois, la cohorte de naissance et l'âge.

L'article relatif aux résultats issus de l'étude cas-témoins réalisé entre 1998-2002 dans le cadre du PNSM est présenté en annexe 7.2.

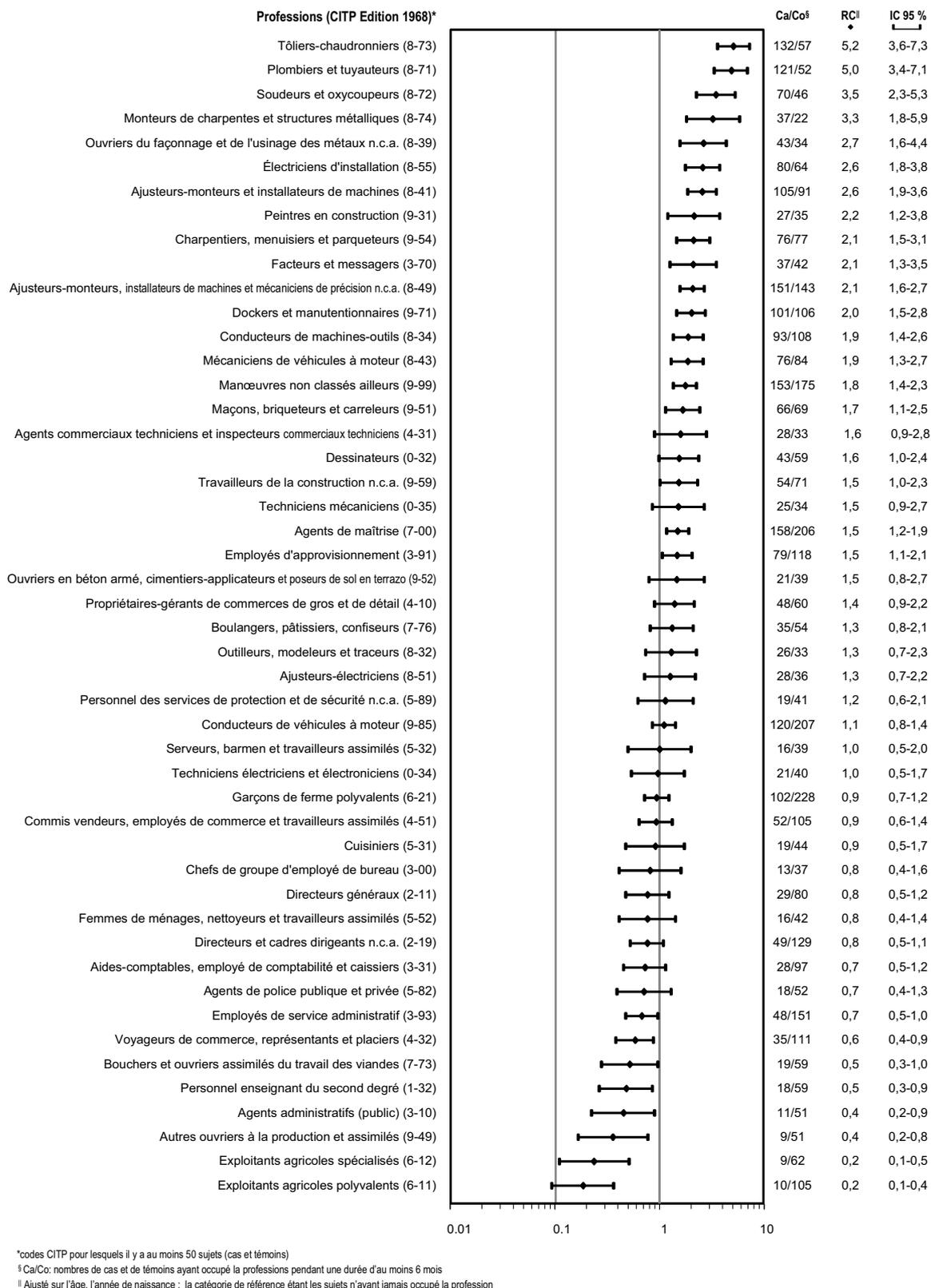
4.5.1 Professions à risque de mésothéliome pleural

La figure 12 et le tableau 31 présentent les résultats de l'analyse du risque de survenue de mésothéliome pleural par profession.

Quelle que soit la stratégie d'analyse considérée, les professions à risque de mésothéliome pleural identifiées dans l'étude cas-témoins 1998-2002 réalisée dans le cadre du PNSM ont été confirmées à l'exception des travailleurs de la construction non classés ailleurs (9-59) et des agents de maîtrise (7-00). En effet, pour les travailleurs de la construction non classés ailleurs, le risque de survenue de mésothéliome pleural est non significatif lors de l'analyse ajustée sur les professions à risque retrouvées dans le PNSM et sur l'ICE acquis dans les autres emplois mais est égal à 1,5 (IC 95 % : 1,0-2,3) avec l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement. Pour les agents de maîtrise, le risque de survenue de mésothéliome pleural est significatif avec l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement (RC=1,5 ; IC 95 % : 1,2-1,9) et avec l'analyse ajustée sur les professions à risque retrouvée dans le PNSM (RC=1,3 ; IC 95 % : 1,0-1,7) et est non significatif avec l'analyse

ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois (RC=1,2 ; IC 95 % : 0,9-1,6). Quelle que soit l'analyse considérée, nous avons identifié d'autres professions à risque de mésothéliome pleural par rapport à l'étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM, à savoir : les dockers et manutentionnaires (9-71), les conducteurs de machines outils (8-34) et les mécaniciens de véhicules à moteur (8-43) pour lesquels les rapports de cotes selon l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois prennent les valeurs suivantes : 1,6 (IC 95 % : 1,1-2,2), 1,6 (IC 95 % : 1,1-2,3) et 1,6 (IC 95 % : 1,1-2,4), respectivement. Nous pouvons également noter que le rapport de cotes pour les facteurs et messagers (3-70) est également significatif et vaut 1,8 (IC 95 % : 1,1-3,2) selon l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois.

Les valeurs des rapports de cotes sont relativement équivalentes quelle que soit la stratégie d'analyse considérée, néanmoins, il existe quelques discordances de significativité d'une stratégie d'analyse à une autre. En effet, nous observons un risque de mésothéliome pleural significatif pour les dessinateurs (0-32) avec les analyses ajustées sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement et ajustées sur les professions à risque identifiées dans le PNSM qui devient non significatif avec l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois (RC=1,2 ; IC 95 % : 0,7-1,9). Enfin, le risque de survenue de mésothéliome pleural pour les professions de peintres en construction (9-31), maçons, briqueteurs et carreleurs (9-51), ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux non classés ailleurs (8-39) et employés d'approvisionnement (3-91) est significatif pour les analyses ajustées sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement, ajustées sur les 10 professions retrouvées à risque dans le PNSM et devient non significatif avec l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois occupés au cours de la carrière professionnelle avec des rapports de cotes à 1,6 (IC 95 % : 0,8-3,0), 1,30 (IC 95 % : 0,8-2,0), 1,7 (IC 95 % : 0,9-3,1) et 1,0 (IC 95 % : 0,7-1,5), respectivement pour chaque profession.



*codes CITP pour lesquels il y a au moins 50 sujets (cas et témoins)

§ Ca/Co: nombres de cas et de témoins ayant occupé la professions pendant une durée d'au moins 6 mois

|| Ajusté sur l'âge, l'année de naissance ; la catégorie de référence étant les sujets n'ayant jamais occupé la profession

Figure 12 : Professions à risque identifiées à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Tableau 31 : Professions à risque identifiées à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulés des professions selon la CITP édition 1968	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		Stratégie d'ajustement			
					Professions à risque		ICE dans les autres emplois	
	n	%	n	%	RC	IC 95 %	RC	IC 95 %
Tôliers-chaudronniers (8-73)	132	11,0	57	2,4	4,9	3,4-6,9	4,1	2,8-6,0
Plombiers et tuyauteurs (8-71)	121	10,1	52	2,2	4,4	3,0-6,4	4,6	3,1-6,8
Électriciens d'installation (8-55)	80	6,7	64	2,7	3,3	2,2-4,8	2,5	1,7-3,7
Soudeurs et oxycoupeurs (8-72)	70	5,8	46	1,9	2,9	1,9-4,5	2,3	1,4-3,8
Monteurs de charpentes et structures métalliques (8-74)	37	3,1	22	0,9	2,8	1,5-5,1	2,9	1,5-5,6
Ajusteurs-monteurs et installateurs de machines (8-41)	105	8,8	91	3,8	2,6	1,9-3,6	2,2	1,6-3,1
Charpentiers, menuisiers et parqueteurs (9-54)	76	6,3	77	3,2	2,6	1,8-3,8	2,0	1,4-2,9
Ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux n.c.a (8-39)	43	3,6	34	1,4	2,3	1,4-3,9	1,7	1,0-3,1
Peintres en construction (9-31)	27	2,3	35	1,5	2,3	1,3-4,1	1,6	0,8-3,1
Dockers et manutentionnaires (9-71)	101	8,4	106	4,5	2,2	1,6-3,1	1,6	1,1-2,2
Facteurs et messagers (3-70)	37	3,1	42	1,8	2,1	1,3-3,7	1,8	1,1-3,2
Dessinateurs (0-32)	43	3,6	59	2,5	2,0	1,3-3,2	1,2	0,7-1,9
Agents commerciaux techniciens et inspecteurs commerciaux techniciens (4-31)	28	2,3	33	1,4	2,0	1,1-3,5	1,4	0,7-2,5
Maçons, briqueteurs et carreleurs (9-51)	66	5,5	69	2,9	2,0	1,1-2,5	1,3	0,8-2,0
Ajusteurs-monteurs, installateurs de machines et mécaniciens de précision (sauf électriciens) n.c.a (8-49)	151	12,6	143	6,0	2,0	1,5-2,6	1,9	1,4-2,5
Conducteurs de machines-outils (8-34)	93	7,8	108	4,5	1,8	1,3-2,5	1,6	1,1-2,3
Manœuvres non classés ailleurs (9-99)	153	12,8	175	7,4	1,7	1,3-2,3	1,6	1,2-2,1
Mécaniciens de véhicules à moteur (8-43)	76	6,3	84	3,5	1,7	1,2-2,4	1,6	1,1-2,4
Propriétaires-gérants de commerces de gros et de détail (4-10)	48	4,0	60	2,5	1,6	1,0-2,5	1,2	0,7-1,9
Boulangers, pâtisseries, confiseurs (7-76)	35	2,9	54	2,3	1,6	1,0-2,6	0,9	0,5-1,5

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance

Tableau 31 (suite) : Professions à risque identifiées à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulés des professions selon la CITP édition 1968	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		Stratégie d'ajustement			
					Professions à risque		ICE dans les autres emplois	
	n	%	n	%	RC	IC 95 %	RC	IC 95 %
Employés d'approvisionnement (3-91)	79	6,6	118	5,0	1,5	1,1-2,1	1,0	0,7-1,5
Techniciens électriciens et électroniciens (0-34)	21	1,8	40	1,7	1,4	0,8-2,6	0,9	0,5-1,6
Ajusteurs-électriciens (8-51)	28	2,3	36	1,5	1,4	0,8-2,5	0,7	0,4-1,5
Techniciens mécaniciens (0-35)	25	2,1	34	1,4	1,4	0,8-2,6	1,2	0,6-2,3
Travailleurs de la construction n.c.a (9-59)	54	4,5	71	3,0	1,4	0,9-2,1	1,4	0,8-2,2
Agents de maîtrise (7-00)	158	13,2	206	8,7	1,3	1,0-1,7	1,2	0,9-1,6
Chefs de groupe d'employé de bureau (3-00)	13	1,1	37	1,6	1,2	0,6-2,4	0,7	0,3-1,5
Outilsseurs, modeleurs et traceurs (8-32)	26	2,2	33	1,4	1,2	0,7-2,1	1,0	0,5-1,9
Directeurs et cadres dirigeants n.c.a (2-19)	49	4,1	129	5,4	1,1	0,8-1,6	0,8	0,5-1,1
Conducteurs de véhicules à moteur (9-85)	120	10,0	207	8,7	1,1	0,9-1,5	1,0	0,7-1,3
Ouvriers en béton armé, cimentiers-applicateurs et poseurs de sol en terrazzo (9-52)	21	1,8	39	1,6	1,1	0,6-2,1	0,9	0,4-1,9
Serveurs, barmen et travailleurs assimilés (5-32)	16	1,3	39	1,6	1,1	0,5-2,2	0,9	0,4-1,9
Commis vendeurs, employés de commerce et travailleurs assimilés (4-51)	52	4,3	105	4,4	1,1	0,7-1,6	0,7	0,5-1,1
Cuisiniers (5-31)	19	1,6	44	1,8	1,0	0,5-2,0	0,7	0,4-1,5
Directeurs généraux (2-11)	29	2,4	80	3,4	1,0	0,6-1,7	0,6	0,4-1,1
Personnel des services de protection et de sécurité n.c.a (5-89)	19	1,6	41	1,7	1,0	0,5-1,9	0,8	0,4-1,7
Aides-comptables, employé de comptabilité et caissiers (3-31)	28	2,3	97	4,1	1,0	0,6-1,6	0,7	0,4-1,1
Garçons de ferme polyvalents (6-21)	102	8,5	228	9,6	0,9	0,7-1,2	0,8	0,6-1,1
Employés de service administratif (3-93)	48	4,0	151	6,3	0,9	0,6-1,2	0,7	0,5-1,0
Agents de police publique et privée (5-82)	18	1,5	52	2,2	0,8	0,4-1,5	0,6	0,3-1,2

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance

Tableau 31 (suite) : Professions à risque identifiées à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulés des professions selon la CITP édition 1968	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		Stratégie d'ajustement			
					Professions à risque		ICE dans les autres emplois	
	n	%	n	%	RC	IC 95 %	RC	IC 95 %
Voyageurs de commerce, représentants et placiers (4-32)	35	2,9	111	4,7	0,7	0,5-1,1	0,5	0,3-0,7
Femmes de ménages, nettoyeurs et travailleurs assimilés (5-52)	16	1,3	42	1,8	0,7	0,4-1,3	0,7	0,3-1,4
Personnel enseignant du second degré (1-32)	18	1,5	59	2,5	0,6	0,3-1,2	0,4	0,2-0,8
Bouchers et ouvriers assimilés du travail des viandes (7-73)	19	1,6	59	2,5	0,6	0,3-1,2	0,5	0,2-0,9
Agents administratifs (public) (3-10)	11	0,9	51	2,1	0,6	0,3-1,2	0,4	0,2-0,8
Autres ouvriers à la production et assimilés (9-49)	9	0,8	51	2,1	0,3	0,2-0,7	0,3	0,1-0,7
Exploitants agricoles spécialisés (6-12)	9	0,8	62	2,6	0,3	0,1-0,7	0,2	0,1-0,4
Exploitants agricoles polyvalents (6-11)	10	0,8	105	4,4	0,3	0,1-0,5	0,2	0,1-0,4

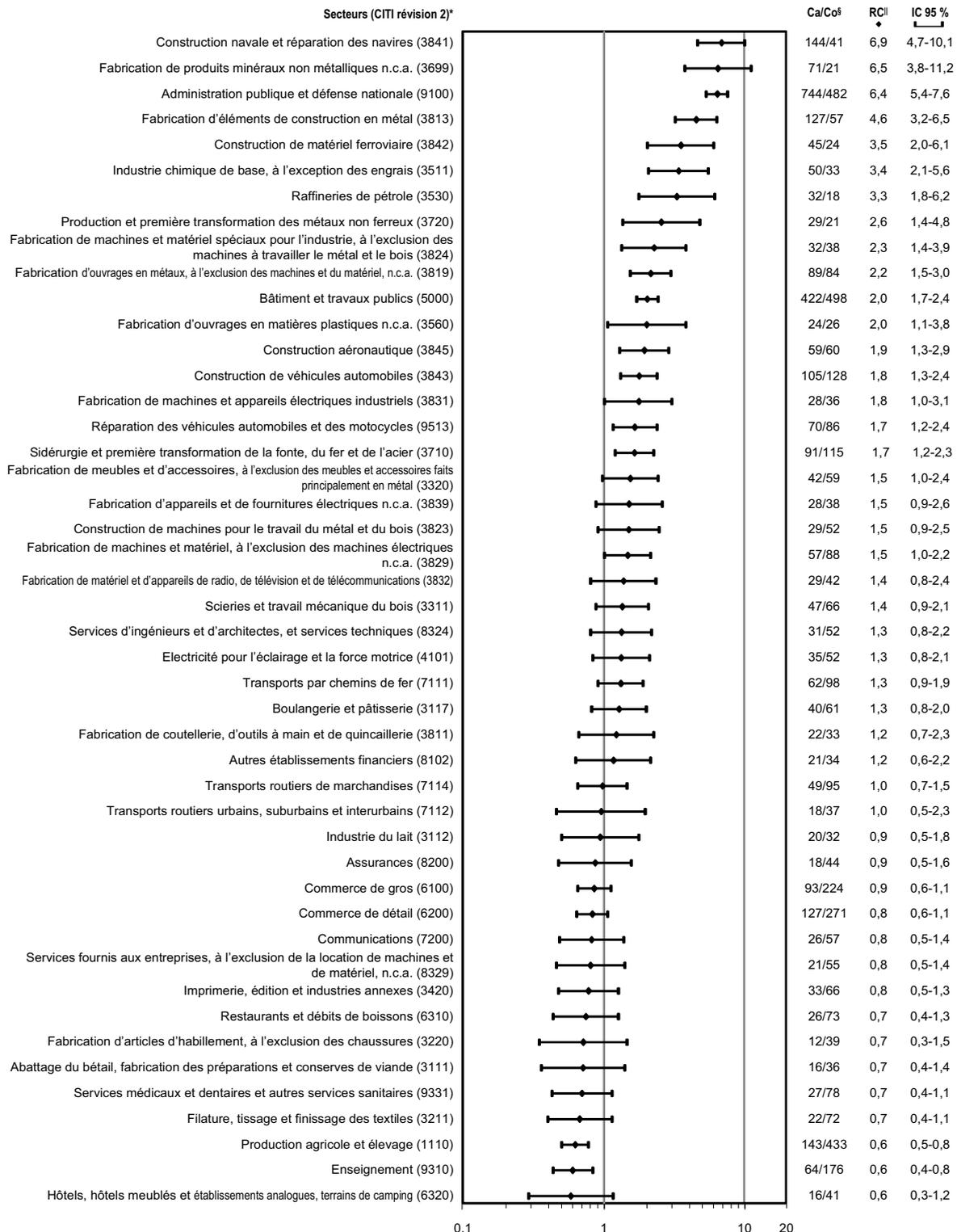
Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance

4.5.2 Secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural

La figure 13 et le tableau 32 présentent les résultats de l'analyse du risque de survenue de mésothéliome pleural par secteur d'activité. Nous avons également confirmé l'ensemble des secteurs d'activité retrouvés à risque dans l'étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM à l'exception de la fabrication de machines et matériel, à l'exclusion des machines électriques, non classés ailleurs (3829) pour lequel le risque est non significatif avec l'analyse ajustée sur les 9 secteurs d'activité retrouvés à risque dans le PNSM et celle ajustée sur l'ICE acquis dans les autres secteurs mais est significatif avec l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement (RC=1,5 ; IC 95 % : 1,0-2,2). Quelle que soit la stratégie d'analyse utilisée, nous avons également identifié d'autres secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural à savoir : la raffinerie de pétrole (3530), la production et première transformation des métaux non ferreux (3720), la fabrication de machines et matériel spéciaux pour l'industrie, à l'exclusion des machines à travailler le métal et le bois (3824), la réparation des véhicules automobiles et des motocycles (9513), la sidérurgie et première transformation de la fonte, du fer et de l'acier (3710) et la construction de véhicules automobiles (3843) pour lesquels les rapports de cotes valent, selon l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois, 2,8 (IC 95 % : 1,4-5,5), 2,4 (IC 95 % : 1,2-4,7), 1,9 (IC 95 % : 1,0-3,5), 1,4 (IC 95 % : 1,0-2,1), 1,4 (IC 95 % : 1,0-2,0) et 1,4 (IC 95 % : 1,0-2,0), respectivement.

Tout comme pour les professions, même si les rapports de cotes ont le même ordre de grandeur pour la plupart des secteurs d'activité quelle que soit la stratégie d'analyse considérée, il existe néanmoins des discordances entre les trois types d'analyses. Pour le secteur d'activité « transports par chemin de fer » (7111), le risque de mésothéliome pleural est significatif avec l'analyse ajustée sur les secteurs d'activité identifiés à risque dans le PNSM, mais à l'inverse, il est non significatif avec les analyses ajustées sur l'âge et la cohorte

de naissance uniquement et ajustées sur l'ICE acquis dans les autres secteurs d'activité
(RC=1,3 ; IC 95 % : 0,9-1,9 et RC=1,14 ; IC 95 % : 0,8-1,7, respectivement).



*codes CITI pour lesquels il y a au moins 50 sujets (cas et témoins)

§ Ca/Co: nombres de cas et de témoins ayant occupé la professions pendant une durée d'au moins 6 mois

|| Ajusté sur l'âge, l'année de naissance ; la catégorie de référence étant les sujets n'ayant jamais occupé le secteur

Figure 13 : Secteurs d'activité à risque identifiés à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance uniquement. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Tableau 32 : Secteurs d'activité à risque identifiés à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulés des secteurs d'activité selon la Citi édition 1975	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		Stratégie d'ajustement			
	n	%	n	%	Professions à risque		ICE dans les autres emplois	
					RC	IC 95 %	RC	IC 95 %
Construction navale et réparation des navires (3841)	144	12,0	41	1,7	7,3	4,9-10,8	7,6	5,0-11,6
Fabrication de produits minéraux non métalliques n.c.a (3699)	71	5,9	21	0,9	7,0	4,0-12,1	4,2	1,3-7,7
Administration publique et défense nationale (9100)	744	62,1	482	20,3	6,9	5,7-8,3	4,7	3,9-5,6
Fabrication d'éléments de construction en métal (3813)	127	10,6	57	2,4	3,9	2,7-5,6	3,6	2,4-5,2
Industrie chimique de base, à l'exception des engrais (3511)	50	4,2	33	1,4	3,8	2,3-6,3	2,9	1,7-4,9
Construction de matériel ferroviaire (3842)	45	3,8	24	1,0	3,7	2,1-6,5	3,3	1,9-5,9
Raffineries de pétrole (3530)	32	2,7	18	0,8	2,9	1,5-5,6	2,8	1,4-5,5
Production et première transformation des métaux non ferreux (3720)	29	2,4	21	0,9	2,4	1,3-4,7	2,4	1,2-4,7
Bâtiment et travaux publics (5000)	422	35,2	498	20,9	2,2	1,9-2,7	1,7	1,4-2,1
Fabrication d'ouvrages en métaux, à l'exclusion des machines et du matériel, n.c.a (3819)	89	7,4	84	3,5	2,2	1,6-3,1	1,8	1,2-2,6
Construction aéronautique (3845)	59	4,9	60	2,5	2,0	1,3-3,1	1,8	1,2-2,8
Fabrication de machines et matériel spéciaux pour l'industrie, à l'exclusion des machines à travailler le métal et le bois (3824)	32	2,7	38	1,6	1,8	1,0-3,2	1,9	1,0-3,5
Fabrication d'ouvrages en matière plastique n.c.a (3560)	24	2,0	26	1,1	1,8	0,9-3,5	1,4	0,7-3,0
Réparation des véhicules automobiles et des motocycles (9513)	70	5,8	86	3,6	1,8	1,2-2,6	1,4	1,0-2,1
Autres établissements financiers (8102)	21	1,8	34	1,4	1,7	0,9-3,2	1,1	0,6-2,1
Sidérurgie et première transformation de la fonte, du fer et de l'acier (3710)	91	7,6	115	4,8	1,7	1,2-2,4	1,4	1,0-2,0
Fabrication de machines et appareils électriques industriels (3831)	28	2,3	36	1,5	1,7	0,9-3,0	1,6	0,9-2,9
Construction de véhicules automobiles (3843)	105	8,8	128	5,4	1,6	1,2-2,2	1,4	1,0-2,0

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance

Tableau 32 (suite) : Secteurs d'activité à risque identifiés à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulés des secteurs d'activité selon la Citi édition 1975	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		Stratégie d'ajustement			
	n	%	n	%	Professions à risque		ICE dans les autres emplois	
					RC	IC 95 %	RC	IC 95 %
Transports par chemins de fer (7111)	62	5,2	98	4,1	1,6	1,1-2,3	1,1	0,8-1,7
Électricité pour l'éclairage et la force motrice (4101)	35	2,9	52	2,2	1,5	0,9-2,5	1,2	0,8-2,0
Fabrication de meubles et d'accessoires, à l'exclusion des meubles et accessoires faits principalement en métal (3320)	42	3,5	59	2,5	1,5	0,9-2,4	1,3	0,8-2,2
Fabrication d'appareils et de fournitures électriques n.c.a (3839)	28	2,3	38	1,6	1,5	0,9-2,7	1,1	0,6-2,0
Construction de machines pour le travail du métal et du bois (3823)	29	2,4	52	2,2	1,4	0,8-2,4	1,3	0,7-2,2
Boulangerie et pâtisserie (3117)	40	3,3	61	2,6	1,4	0,9-2,2	0,7	0,4-1,2
Scieries et travail mécanique du bois (3311)	47	3,9	66	2,8	1,4	0,9-2,2	1,0	0,6-1,6
Services d'ingénieurs et d'architectes, et services techniques (8324)	31	2,6	52	2,2	1,4	0,8-2,3	1,0	0,6-1,7
Fabrication de machines et matériel, à l'exclusion des machines électriques, n.c.a (3829)	57	4,8	88	3,7	1,4	0,9-2,0	1,2	0,8-1,8
Fabrication de matériel et d'appareils de radio, de télévision et de télécommunications (3832)	29	2,4	42	1,8	1,3	0,7-2,2	1,1	0,6-2,0
Transports routiers urbains, suburbains et interurbains de voyageurs (7112)	18	1,5	37	1,6	1,1	0,5-2,3	0,6	0,3-1,3
Communications (7200)	26	2,2	57	2,4	1,1	0,6-1,9	0,8	0,4-1,3
Assurances (8200)	18	1,5	44	1,8	1,0	0,6-1,9	0,7	0,4-1,4
Transports routiers de marchandises (7114)	49	4,1	95	4,0	1,0	0,7-1,5	0,9	0,6-1,4
Imprimerie, édition et industries annexes (3420)	33	2,8	66	2,8	1,0	0,6-1,7	0,6	0,4-1,1
Fabrication de coutellerie, d'outils à main et de quincaillerie (3811)	22	1,8	33	1,4	1,0	0,5-1,8	0,8	0,4-1,6
Commerce de gros (6100)	93	7,8	224	9,4	1,0	0,7-1,3	0,8	0,6-1,0
Services médicaux et dentaires et autres services sanitaires (9331)	27	2,3	78	3,3	1,0	0,6-1,6	0,5	0,3-0,9
Industrie du lait (3112)	20	1,7	32	1,3	0,9	0,5-1,8	0,5	0,2-1,1

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance

Tableau 32 (suite) : Secteurs d'activité à risque identifiés à partir de l'analyse ajustée sur l'âge et la cohorte de naissance et les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude PNSM ou ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Intitulés des secteurs d'activité selon la Citi édition 1975	Cas (1 199)		Témoins (2 379)		Stratégie d'ajustement			
	n	%	n	%	Professions à risque		ICE dans les autres emplois	
					RC	IC 95 %	RC	IC 95 %
Commerce de détail (6200)	127	10,6	271	11,4	0,9	0,7-1,2	0,6	0,5-0,8
Fabrication d'articles d'habillement, à l'exclusion des chaussures (3220)	12	1,0	39	1,6	0,9	0,4-1,9	0,6	0,3-1,3
Abattage du bétail, fabrication des préparations et conserves de viande (3111)	16	1,3	36	1,5	0,8	0,4-1,7	0,6	0,3-1,3
Restaurants et débits de boissons (6310)	26	2,2	73	3,1	0,8	0,5-1,4	0,6	0,4-1,2
Services fournis aux entreprises, à l'exclusion de la location de machines et de matériel, n.c.a (8329)	21	1,8	55	2,3	0,8	0,4-1,4	0,5	0,3-1,0
Filature, tissage et finissage des textiles (3211)	22	1,8	72	3,0	0,7	0,4-1,3	0,5	0,3-0,9
Production agricole et élevage (1110)	143	11,9	433	18,2	0,7	0,5-0,9	0,5	0,4-0,7
Enseignement (9310)	64	5,3	176	7,4	0,7	0,5-1,0	0,4	0,3-0,6
Hôtels, hôtels meublés et établissements analogues, terrains de camping (6320)	16	1,3	41	1,7	0,7	0,3-1,4	0,5	0,2-1,0

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance

5 Discussion

De nombreuses études portant sur l'étiologie du mésothéliome pleural et notamment sur l'association entre exposition professionnelle à l'amiante et la survenue de mésothéliome ont déjà été menées. Néanmoins, ici, nous avons eu l'opportunité d'utiliser une population d'étude de grande taille, constituée à partir de plusieurs sources de données qui initialement n'étaient pas recueillies pour les objectifs de cette étude, nous permettant ainsi d'acquérir des connaissances complémentaires sur cette association mais aussi sur l'étude d'autres facteurs étiologiques de cette maladie. Dans la cadre de cette étude, une autre possibilité aurait été de réaliser une méta-analyse à partir des données individuelles issues de l'étude cas-témoins réalisée entre 1987 et 1993 et de l'étude cas-témoins réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM. Néanmoins, suite à la comparaison des résultats obtenus dans ces deux études et après standardisation de l'exposition professionnelle des sujets par l'application d'une MEE [48], il s'est avéré que le groupe témoins constitué dans chacune des deux études était très vraisemblablement biaisé. Ainsi, nous avons choisi de ne pas réaliser de méta-analyse mais de sélectionner un nouveau groupe témoin pour cette étude.

D'autre part, l'originalité de cette étude vient de la méthode d'évaluation de l'exposition utilisée. En effet, nous avons choisi d'utiliser des matrices emplois-exposition comme méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle. Bien que cet outil soit aujourd'hui bien connu, il est encore peu utilisé dans les études épidémiologiques. Et enfin, nous avons cherché à utiliser des méthodes d'analyses innovantes notamment pour l'étude de la relation entre amiante et survenue de mésothéliome pleural.

5.1 Population d'étude

La population d'étude est une population originale puisque nous l'avons constituée à partir de données déjà existantes. Quelle que soit la source d'information considérée, les données ont été recueillies dans un autre but que celui de cette étude. En effet, les données concernant les

cas proviennent à la fois d'une précédente étude cas-témoins réalisée en France et de celles issues du PNSM tandis que les données concernant les témoins proviennent de deux échantillons d'histoires professionnelles.

Cette procédure de sélection des sujets nous a permis d'obtenir une grande taille d'échantillon et donc d'augmenter la puissance statistique de cette étude. Cependant, chaque type de données ayant été recueilli dans des conditions différentes, quelques biais ont pu être introduits dans cette étude.

5.1.1 Sélection des cas

Les cas constituant cette étude ont été sélectionnés à partir des cas inclus dans l'étude cas-témoins française réalisée entre 1987-1993 (Cas A) et des cas incidents de mésothéliome enregistrés par le PNSM entre 1998 et 2006 (Cas B) :

- cas A : les cas issus de l'étude cas-témoins réalisée entre 1987 et 1993 ont été signalés volontairement par les services hospitaliers participants à l'étude à n'importe quel stade de la maladie et ont été enquêtés vivants. Nous pouvons donc nous poser la question de la représentativité des cas inclus dans cette étude. En effet, le recueil des cas a été passif et reposait sur le volontariat des services hospitaliers, un biais de surveillance a donc pu être introduit. Nous ne pouvons pas prévoir le sens du biais. En effet, si l'on considère l'hypothèse où les services hospitaliers signalaient plus fréquemment des cas dont une exposition à l'amiante était connue alors les rapports de cotes ont pu être sur-estimés mais au contraire si les services hospitaliers signalaient plus facilement des cas pour lesquels aucune exposition à l'amiante n'était pas connue alors les rapports de cotes ont pu être sous-estimés. D'autre part, les cas de cette étude avaient été enquêtés vivant, un biais de survie sélective a pu être introduit.
- cas B : les cas inclus dans cette étude étaient tous les cas incidents enquêtés vivants pendant la période 1998-2006 dans les 25 départements couverts par le PNSM. Les 25

départements couverts par le PNSM ont été choisis comme étant représentatifs de la population française vis-à-vis des principales caractéristiques socio-démographiques à savoir, le sexe, l'âge et la catégorie socioprofessionnelle [17]. Ils ont également été choisis pour être représentatifs des sources d'exposition les plus importantes (industrie de transformation de l'amiante, chantiers navals...). Les cas de mésothéliome enregistrés par les PNSM doivent donc être représentatifs de l'ensemble des cas de mésothéliome en France. D'autre part, un contrôle de l'exhaustivité de l'enregistrement des cas est réalisé dans tous les départements inclus dans le PNSM. Nous sommes donc assurés de l'exhaustivité des cas inclus dans le programme. Cependant, dans cette étude, nous n'avons considéré que les cas ayant pu être enquêtés vivants, il y a donc pu y avoir introduction d'un biais de survie sélective. Lors de l'analyse des données de l'étude cas-témoins réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM, pour s'assurer de la représentativité des cas inclus dans cette étude, la CSP des 372 cas enquêtés vivants avait été comparée à celle de 69 cas décédés ayant bénéficié d'une enquête réalisée auprès d'un proche et à celle de 52 cas dont aucune enquête n'a pu être réalisée. Le tableau 33 présente la répartition selon la CSP dans ces différents groupes de cas.

Tableau 33 : Répartition selon la catégorie socio-professionnelle des cas ayant bénéficié d'une enquête standard, d'une enquête proche et n'ayant pas pu être enquêtés, étude cas-témoins française réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM.

Dernier emploi occupé ^a	Enquête standard (372)		Enquête proche (69)		Enquête impossible (52)		p ₁ ^b	p ₂ ^c
	n	%	n	%	n	%		
1. Agriculteurs	6	1,6	0	0,0	0	0,0	0,60	0,20
2. Artisans, commerçants et chefs d'entreprises	29	7,8	3	4,4	4	7,7		
3. Cadres et professions intellectuelles supérieures	49	13,2	6	8,7	4	7,7		
4. Professions intermédiaires	65	17,5	15	21,7	4	7,7		
5. Employés	25	6,7	5	7,2	5	9,6		
6. Ouvriers	198	53,2	40	58,0	35	67,3		

a codé à l'aide de la PCS-94 ; Professions et catégories socioprofessionnelles, Édition 1994, Insee, Paris.

b p₁ ; p-value comparant les cas ayant bénéficié d'une enquête standard et les cas ayant bénéficié d'une enquête proche.

c p₂ ; p-value comparant les cas ayant bénéficié d'une enquête standard et les cas n'ayant pas pu être enquêtés.

La répartition selon la CSP des cas ayant eu une enquête standard et celle des cas ayant bénéficié d'une enquête auprès d'un proche n'était pas significativement différente ($p=0,60$). De même la répartition selon la CSP des cas ayant eu une enquête standard et celle des cas impossibles à enquêter n'était pas significativement différente ($p=0,20$). Ainsi, nous pouvons raisonnablement conclure que le groupe de cas de l'étude B est représentatif de l'ensemble des cas de mésothéliome sous l'hypothèse que l'exposition à l'amiante est étroitement corrélée à la CSP. Et par extrapolation, il n'y a donc pas de raison de penser que les cas inclus dans cette étude ne soient pas représentatifs de l'ensemble des cas de mésothéliome en France.

Les cas B issus du PNSM semblant être représentatifs de l'ensemble des cas de mésothéliome en France, pour s'assurer de la représentativité des cas A, nous avons comparé ces deux séries de cas sur 3 indicateurs d'exposition professionnelle à l'amiante, à savoir, la probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie, l'ICE et l'IME. Les résultats de cette comparaison sont présentés dans le tableau 34. Il n'y a pas de différence significative concernant la répartition des deux séries de cas selon la probabilité maximale d'exposition ($P=0,06$). En effet, 32,5 % des cas A ont une probabilité maximale d'exposition très probable contre 38,1 % des cas B. D'autre part, en moyenne, l'ICE et l'IME ne sont pas significativement différents entre les deux séries de cas ($p=0,19$ et $p=0,58$, respectivement). En conclusion, il ne semble pas y avoir eu l'introduction de distorsion majeure dans l'une ou l'autre série de cas. De ce fait, nous pouvons raisonnablement penser que la population de cas ainsi constituée doit être représentative de tous les cas de mésothéliome pleural en France sur la période.

Tableau 34 : Comparaison des deux séries de cas et des deux séries de témoins selon trois indicateurs d'exposition professionnelle à l'amiante : la probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie, l'ICE et l'IME. Étude cas-témoins portant sur l'exposition à divers facteurs professionnels et la survenue de mésothéliome pleural : 1 199 cas et 2 379 témoins, France, 1987-2006.

Indicateurs d'exposition	Cas (1 199)					Témoins (2 379)				
	Cas A (498)		Cas B (701)		P-value	Témoins T1 (761)		Témoins T2 (1 618)		P-value
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Probabilité maximale ^a										
Non exposés	81	16,3	77	11,0	0,06	331	43,5	623	38,5	<0,01
Peu probable	23	4,6	29	4,1		88	10,9	214	13,2	
Possible	60	12,0	88	12,5		101	13,3	260	16,1	
Probable	172	34,5	240	34,2		164	21,5	391	24,2	
Très probable	162	32,5	267	38,1		82	10,8	130	8,0	
ICE (f/ml-a)										
Moyenne (ET)	16,2 (48,4)		20,2 (46,7)		0,19	5,9 (13,4)		5,5 (15,3)		0,63
IME (f/ml)										
Moyenne (ET)	0,6 (1,5)		0,6 (1,4)		0,58	0,2 (0,4)		0,2 (0,4)		0,12

Abréviations : ICE, indice cumulé d'exposition ; f/ml-a, fibres par millilitre années ; ET, écart-type ; IME, indice moyen d'exposition ; f/ml, fibres par millilitre.

a Probabilité maximale d'exposition rencontrées au cours de la carrière professionnelle.

5.1.2 Sélection des témoins

Les témoins de cette étude ont également été sélectionnés à partir de deux sources différentes.

Les témoins ont été tirés au sort aléatoirement à partir de deux échantillons d'histoires professionnelles : i) un échantillon représentatif de la population générale française âgée entre 25 et 74 ans constitué en 2007 ; et ii) un échantillon constitué antérieurement et regroupant l'ensemble des calendriers professionnels de témoins issus d'une quinzaine d'étude épidémiologiques entre 1984 et 2000 :

- échantillon T1 : la représentativité de cet échantillon vis-à-vis de la population générale n'a pas à ce jour été publiée. Cet échantillon est constitué de 10010 sujets âgés entre 25 et 74 ans et interrogé en 2007. L'échantillon a été constitué en utilisant la méthode

d'échantillonnage des quotas et les sujets ont été sélectionnés par téléphone à partir de numéros générés aléatoirement pour s'assurer de la représentativité de l'échantillon vis-à-vis de la population générale. En effet, le principe de la méthode des quotas repose sur le fait que si les sujets de l'échantillon sont représentatifs de la population source pour certains critères (ici, l'âge, le sexe, la région de domicile et la catégorie socio-professionnelle) alors ils le seront aussi pour l'objet de l'étude (ici, l'exposition à divers facteurs professionnels) [72]. L'échantillon sera alors qualifié de représentatif par rapport aux variables de contrôle, si la distribution de ces variables dans l'échantillon et dans la population source est la même. Avec cette méthode de sondage, il n'est plus possible de déterminer *a priori*, la probabilité de chaque individu d'appartenir à l'échantillon et donc la précision des estimateurs ainsi que les intervalles de confiance ne sont pas calculables puisqu'aucune probabilité n'est connue. En revanche, dans une enquête quotas par téléphone, la notion d'aléa est ré-introduite puisque l'enquêteur ne choisit plus librement les sujets à interroger mais les tire au sort à partir d'une liste plus ou moins exhaustive de la population source (ici, numéros de téléphone générés aléatoirement) [73]. Le principal avantage de la méthode de sondage par quotas est sa mise en œuvre rapide et son faible coût (contrairement aux méthodes dites « probabilistes »). Par ailleurs, la grande difficulté de cette méthode repose sur le principe même de celle-ci. En effet, il est essentiel lorsqu'on utilise cette technique de sondage de choisir les critères dits représentatifs de façon pertinente pour l'objet de l'étude. Ici, l'objectif de l'étude était d'étudier l'étiologie du mésothéliome pleural et notamment d'étudier la relation entre l'exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural. Or, la probabilité d'exposition professionnelle à l'amiante est fonction du sexe. Il y a plus d'emplois dits « masculin » exposant aux fibres d'amiante. Elle dépend également de l'âge du fait de l'évolution de l'usage de l'amiante au cours du temps et des changements de réglementation [11]. La prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante varie

également en fonction des régions. En effet, les grandes régions industrielles ou les zones portuaires sont des sites où la prévalence de l'exposition professionnelle est *a priori* plus élevée que dans d'autres régions comme les régions agricoles par exemple. Enfin, la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante est fonction de la catégorie socio-professionnelle des sujets. Les professions les plus exposantes à l'amiante sont les professions ouvrières contrairement aux professions de cadres ou intermédiaires [17]. Ainsi, les critères définis pour rendre l'échantillon représentatif de la population générale semblent pertinents vis-à-vis de l'exposition professionnelle à l'amiante. Même s'il n'existe pas de mesure de l'adéquation des quotas à respecter, nous pouvons raisonnablement penser que les quotas définis permettent de constituer un échantillon représentatif de la population générale vis-à-vis de l'exposition professionnelle à l'amiante.

- échantillon T2 : il est constitué de 8 344 calendriers professionnels recueillis entre 1984 et 2000. La représentativité de cet échantillon vis-à-vis de la population générale française a déjà été étudiée auparavant concernant l'exposition professionnelle à l'amiante [49] et il en ressortait que cet échantillon pouvait être considéré comme représentatif de la population générale sur différentes périodes de temps.

Ainsi, chacun des deux échantillons utilisés semblent être représentatifs de la population générale française. Pour nous assurer qu'aucune des deux sources n'aient introduit de biais de sélection dans la constitution de notre groupe témoins, nous avons comparé les deux séries de témoins selon trois paramètres d'exposition professionnelle à l'amiante : la probabilité maximale d'exposition rencontrée au cours de la vie, l'ICE et l'IME (tableau 34). Nous observons une différence de répartition significative concernant la probabilité maximale d'exposition entre les deux séries de témoins ($p < 0,01$). En effet, il y a plus de sujets non exposés parmi les témoins T1 que parmi les témoins T2 (43,5 % *versus* 38,5 %, respectivement). Cette observation n'est pas aberrante puisque les sujets de l'échantillon T1

ont été inclus en 2007 et sont âgés entre 25 et 74 ans tandis que l'échantillon T2 a été constitué entre 1984 et 2000. Les sujets de l'échantillon T1 sont donc plus jeunes que les sujets de l'échantillon T2 et ont donc une probabilité d'avoir été exposés professionnellement à l'amiante au cours de leur carrière inférieure. Néanmoins, il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'ICE et l'IME ($p=0,63$ et $p=0,12$, respectivement). Nous pouvons donc raisonnablement penser que la population de témoins ainsi constituée n'a pas subi de distorsion majeure et qu'elle est représentative de la population française en ce qui concerne l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante.

Concernant la zone géographique de recrutement des sujets, les cas et les témoins n'ont pas été identifiés dans les mêmes régions. Cependant, les cas doivent être représentatifs de l'ensemble des cas de mésothéliome de France et l'échantillon de témoins se veut être représentatif de la population générale française vis-à-vis de l'exposition professionnelle à l'amiante, ainsi la différence de recrutement selon la région ne doit pas avoir entraîné l'introduction d'un biais de sélection dans cette étude.

Enfin, la dernière difficulté rencontrée dans la constitution du groupe témoins tient au fait qu'il soit possible que les témoins inclus n'aient pas de maladies liées à une exposition à l'amiante. En effet, nous n'avons aucun moyen de nous assurer que les sujets inclus dans l'étude étaient indemnes de maladies liées à une exposition professionnelle à l'amiante. Ainsi ceci a pu avoir pour effet de sous-estimer la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural.

5.2 Évaluation de l'exposition professionnelle à partir de matrices emplois-exposition

Des matrices emplois-exposition ont été utilisées pour évaluer l'exposition professionnelle des sujets aux trois facteurs considérés dans cette étude, à savoir, les fibres d'amiantes, les laines minérales et les poussières alvéolaires de silice cristalline libre. L'utilisation d'un tel

outil dans les études épidémiologiques permet d'obtenir rapidement et de façon automatique une évaluation de l'exposition professionnelle à la nuisance considérée, néanmoins, celles-ci présentent également certaines limites.

5.2.1 Limites des MEE pour l'évaluation de l'exposition professionnelle dans les études épidémiologiques

Nous avons fait le choix d'évaluer l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante, aux laines minérales et aux poussières de silices cristallines à partir de MEE. L'utilisation d'une MEE permet d'obtenir rapidement et de façon reproductible une évaluation de l'exposition professionnelle à la nuisance étudiée pour tous les couples professions/secteurs d'activité rencontrés dans la population [54]. Ainsi, nous pouvons obtenir de façon automatique une information résumée de l'exposition professionnelle au niveau du sujet. Les MEE présentent néanmoins certaines limites. En effet, les MEE donnent une information résumée au niveau d'un emploi et donc, lorsqu'elles sont appliquées à un niveau individuel, elles entraînent des imprécisions et des erreurs de classement [58, 74, 75]. Cependant, les erreurs de classement étant non différentielles, elles ont pour effet principal une perte de puissance et dans les études épidémiologiques à visées étiologiques, une sous-estimation de la mesure d'association.

Les erreurs de classement engendrées par l'utilisation d'une MEE comme outil d'évaluation de l'exposition professionnelles peuvent être de trois natures. Elles sont liées :

- à l'hétérogénéité des activités inclus pour un même emploi (défini par une combinaison d'un code profession et d'un code secteur d'activité). En effet, un emploi regroupe un ensemble d'activités plus ou moins hétérogènes dont certaines sont minoritaires et d'autres majoritaires. Les MEE construites selon la méthode Matgéné évaluent uniquement les activités majoritaires et ne prennent pas en compte les activités minoritaires puisque pour qu'un emploi soit considéré comme exposé, il faut qu'au

minimum 1 % des travailleurs de l'emploi soient exposés à la nuisance (0,1 % pour la MEE relative aux FCR car cette nuisance est plus rare). La méthode de construction de la MEE amiante est un peu plus sensible car nous avons essayé de considérer des activités minoritaires au sein de ces activités majoritaires (exemple de l'industrie du textile amiante qui est une activité minoritaire parmi le secteur d'activité de l'industrie du textile en générale mais qui est pris en compte dans la matrice amiante version 2007). Le principal inconvénient des MEE est donc la gestion de ces 1 % d'entreprises au sein d'un secteur d'activité qui ont des activités ultra minoritaires mais qui souvent sont très exposantes. D'autre part, certains secteurs d'activité ont la plupart du temps des activités majoritaires mais de temps en temps ont des activités très minoritaires mais qui sont également très exposantes (exemple des entreprises de la fabrication du papier carton dont leur activité majoritaire est la fabrication de papier et de carton classique mais qui ont pu être amenées ponctuellement à produire du papier ou du carton chargé avec de l'amiante) ;

- aux activités non prévisibles par le simple intitulé mais qui ont été reportées par le sujet lors de l'entretien. Non seulement, il est impossible pour une matrice de prévoir ces activités mais de plus, il est impossible de vérifier la véracité des informations apportées par le sujet. C'est la déclaration du sujet qui permet d'attribuer une exposition professionnelle à celui-ci ;
- aux erreurs de codage de l'emploi. En effet, les MEE s'appliquant sur des calendriers professionnels, la qualité de l'évaluation de l'exposition professionnelle à la nuisance repose d'une part sur la qualité et la validité des histoires professionnelles obtenues par interviews auxquelles elles s'appliquent mais également sur la qualité du codage des emplois. Quelques études ont déjà montré une bonne validité et une bonne fiabilité des calendriers professionnels obtenus par interviews [18-23] et d'autre part, il n'a pas été mis en évidence de biais de mémorisation des histoires professionnelles dû au statut cas/témoins des sujets [18-19]. Concernant le codage des histoires professionnelles, il

n'est pas toujours évident de choisir un code unique pour une profession ou un secteur d'activité à partir des intitulés de professions/secteurs d'activité fournis par les sujets. Il est fréquent d'hésiter entre plusieurs codes pour un même intitulé, mais il est toujours nécessaire de faire un choix et de ne reporter qu'un seul et unique code pour chaque intitulé profession/secteur d'activité. Face à cette difficulté, l'ensemble des membres du LSTE concernés par le codage de calendriers professionnels ont élaboré un guide pour l'aide au codage ce qui nous a permis de garantir la reproductibilité et l'homogénéité du codage des calendriers professionnels des cas. En effet, les calendriers professionnels des cas B issus du PNSM ont été codés par la statisticienne du LSTE et les calendriers professionnels des cas A issus de la précédente étude cas-témoins ont été codés par moi-même. Concernant les témoins, nous n'avons eu aucune maîtrise quant à l'homogénéité du codage de leurs calendriers professionnels puisque ceux-ci sont issus de deux échantillons d'histoires professionnelles constitués par le DST-InVS. Cependant, une étude française avait évalué la qualité du codage des calendriers professionnels obtenus par auto-questionnaires chez des hommes français retraités et celui-ci s'était révélé satisfaisant [24].

Ainsi, pour limiter au maximum les erreurs de classement induites par les MEE, il est essentiel, lors de la conception de la matrice, de définir des emplois les plus homogènes possibles, mais aussi de garantir une bonne qualité de codage de ces derniers. Ceci renvoie donc au choix des nomenclatures, à la précision de celles-ci pour définir les combinaisons professions/secteurs d'activité.

Certes, nous ne pouvons pas exclure quelques différences dans la collecte des données et le codage des calendriers professionnels entre toutes les sources de données mais aux vues des principales difficultés liées à l'utilisation des MEE et des précédentes études réalisées sur la qualité des interviews et du codage, le biais d'information lié à l'utilisation de MEE pour

évaluer l'exposition professionnelle a pu conduire à produire des erreurs non-différentielles et donc à sous estimer les effets étudiés.

5.2.2 Validation de la MEE

Pour valider la MEE amiante, nous avons tout d'abord croisé celle-ci avec l'échantillon d'histoires professionnelles T1 constitué en 2007 en population générale. Puis, à partir des données de l'enquête cas-témoins 1998-2002 réalisée dans le cadre du PNSM, nous avons comparé les résultats issus de cette matrice à ceux issus de l'expertise des calendriers professionnels des sujets.

5.2.2.1 Application de la MEE amiante à l'échantillon d'histoires professionnelles

A partir de l'application de la MEE à l'échantillon d'histoires professionnelles T1, nous avons pu estimer une prévalence de l'exposition professionnelle vie entière chez les hommes de 26,7 % (IC 95 % : 25,7-27,7). Cette estimation est similaire à celles fournies dans des études antérieures en population générale. Goldberg et al avaient estimé en population générale à 24,5 %, la proportion d'hommes de la génération née entre 1930-1939 exposés au moins une fois à l'amiante durant leur carrière professionnelle [49]. Une autre étude conduite chez les hommes retraités du régime général de la sécurité sociale avait estimé que 27,6 % d'entre eux avaient été exposés au moins une fois au cours de leur carrière professionnelle aux fibres d'amiante [76]. Lorsque l'on compare la prévalence de l'exposition en population générale obtenue dans cette étude à celle estimée dans d'autres pays européens, la proportion d'hommes exposés est du même ordre de grandeur. En effet, elle varie de 13 % pour les hommes de plus de 30 ans en Finlande, à 30 % pour les hommes de plus de 60 ans en Suède et 36 % pour les hommes en Norvège [77]. Ainsi, la nouvelle version de la MEE amiante ne semble pas entraîner de distorsion majeure dans les estimations de prévalence.

5.2.2.2 Comparaison des données de la matrice avec celles de l'expertise à partir de l'enquête cas-témoins PNSM 1998-2002

D'autre part, nous avons également évalué les performances épidémiologiques de la MEE en comparant les résultats avec ceux obtenus pour les mêmes sujets avec une méthode d'évaluation de l'exposition de référence [58]. Nous avons choisi l'expertise de calendriers professionnels par des hygiénistes industriels comme méthode d'évaluation de référence car en l'absence d'évaluation objective de l'exposition (métrologie par exemple), et même si cette méthode est subjective et entraîne également des erreurs de classification, elle est considérée comme donnant les meilleurs résultats dans le cadre des études cas-témoins [78]. Néanmoins, pour le mésothéliome en particulier, du fait de son étiologie uni-factorielle, l'expertise peut se révéler être un mauvais « gold standard » et sur-estimer l'association existant entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural. En effet, lors de sa prise en charge par les cliniciens, la question d'une exposition à l'amiante aura été posée de multiples fois à un cas de mésothéliome. Ainsi, lors de son enquête (qui est plus ou moins tardive par rapport à sa prise en charge), il aura déjà été sensibilisé sur le sujet de l'amiante et ainsi peut être plus sujet au biais de mémorisation. Du fait de sa connaissance de la relation entre amiante et mésothéliome, il peut plus volontiers reporter une exposition à ces fibres, même si celle-ci n'a pas eu lieu dans la réalité.

Ainsi, à partir des données de l'étude cas-témoins 1998-2002, une étude de comparaison de deux méthodes d'expertise dites « par emplois » et « par sujets » a été réalisée lors du lancement du PNSM sur 100 sujets (50 cas et 50 témoins) pour déterminer si l'une était plus pertinente que l'autre [79]. En prenant la méthode d'expertise « par emplois » comme méthode de référence, les kappas calculés étaient satisfaisants et allaient de 0,55 à 0,81 selon l'indicateur de l'exposition professionnelle à l'amiante considéré. Le manuscrit de cet article est présenté en annexe 8.2.

5.2.2.2.1 Qualités intrinsèques de la MEE amiante

En considérant l'expertise de calendriers professionnels comme méthode de référence, chez les hommes, au niveau des emplois, nous avons calculé une sensibilité de 73 % et une spécificité de 77 % et au niveau des sujets, nous avons calculé une sensibilité de 83 % et une spécificité de 71 %. Par ailleurs, chez les femmes, au niveau des emplois, nous avons calculé une sensibilité de 29 % et une spécificité de 95 % et au niveau des sujets, nous avons calculé une sensibilité de 40 % et une spécificité de 86 %. Si l'on se réfère aux données de la littérature, nous avons construit une MEE relativement sensible pour les hommes. En effet, selon la revue de la littérature réalisée par Teschke et al en 2002 [80] sur l'évaluation des expositions professionnelles dans les études cas-témoins, la sensibilité des matrices est le plus souvent en dessous de 0,50 et habituellement, la spécificité est plus élevée, généralement au delà de 0,85. Ainsi, appliquée aux hommes, notre matrice est bien plus sensible que les MEE construites jusqu'à présent mais elle est un peu moins spécifique. Suite à l'application de cette matrice sur notre échantillon, nous avons donc obtenu peu de faux négatifs, c'est-à-dire de sujets considérés comme non exposés alors qu'ils le sont en réalité et un peu plus de faux positifs, c'est-à-dire de sujets considérés comme exposés alors qu'ils ne le sont pas en réalité. Ainsi, si l'on considère qu'il y a plus de faux positif parmi les cas, les effets étudiés ont été sur-estimés tandis que s'il y a plus de faux positifs parmi les témoins, les effets étudiés ont été sous-estimés. Néanmoins, il n'y a pas de raison de penser que la proportion de faux positifs soit différente selon le statut cas/témoins des sujets puisque les MEE produisent des erreurs non différentielles, les effets des différentes variables d'exposition ont donc été préférentiellement sous-estimés. D'autre part, chez les femmes, les résultats de sensibilité et de spécificité de la matrice sont proches de ceux obtenus dans la littérature. Ainsi, suite à l'application de la MEE amiante aux calendriers professionnels des femmes, nous avons produit beaucoup de faux négatifs et peu de faux positifs. Ainsi, les relations estimées entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural auraient été

largement sous-estimées et cette distorsion ne nous aurait pas permis d'avoir une puissance suffisante pour réaliser les analyses. Nous avons donc choisi de ne pas étudier ce type de relation chez les femmes.

Chez ces sujets, il semblerait que l'expertise de calendriers professionnels par des hygiénistes industriels soit la méthode d'évaluation la plus appropriée. En effet, les emplois habituellement occupés par les femmes sont très souvent considérés comme non exposant aux fibres d'amiante par une MEE car ce sont les activités minoritaires ou non prévisibles de l'emploi qui déterminent leur exposition. D'après notre expérience, l'intitulé de l'emploi seul ne suffit pas aux experts pour se prononcer mais c'est la description des tâches réalisées et la déclaration du sujet qui leur permet d'attribuer une probabilité d'exposition aux femmes. Ainsi, lorsqu'une MEE est utilisée comme outil d'évaluation de l'exposition professionnelle chez les femmes, le nombre de sujet considéré comme non exposé est supérieur à la réalité induisant donc un grand nombre de faux négatifs et donc une mauvaise sensibilité de cet outil pour cette population.

5.2.2.2 Comparaison de la relation dose-effet obtenue selon deux méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle

Quelle que soit la méthode d'évaluation de l'exposition professionnelle considérée, nous observons une relation dose-effet avec l'ICE catégorisé en 4 classes. Néanmoins, la relation observée à partir de la MEE amiante est moins intense que celle observée à partir de l'expertise. En effet, une MEE provoquant des erreurs non différentielles, les relations estimées à partir d'une MEE sont sous-estimées.

Enfin, à partir de données de l'étude cas-témoins réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM et lors de la phase d'élaboration de la matrice, nous avons également comparé la relation dose-effet obtenue par l'utilisation de la matrice Citi x CITP à celle obtenue par l'utilisation de la matrice Naf x CITP. Les résultats de cette analyse sont présentés dans le tableau 35. Quelle que soit la version de la MEE considérée, nous observons une relation

dose-effet et du même ordre de grandeur. En effet, si l'on considère l'indice cumulé d'exposition, pour une exposition supérieure à 10 f/ml, le rapport de cotes est de 10,5 (IC 95 % : 7,0-15,8) avec la matrice Citi x CITP et il est de 10,1 (IC 95 % : 6,8-15,2) avec la matrice en version Naf x CITP. D'autre part, les fractions de risque attribuables calculées sont également comparables puisqu'elles sont de 73,4 % (IC 95 % : 63,9-80,4) et 71,6 % (IC 95 % : 61,7-79,0) avec les matrices Citi x CITP et Naf x CITP, respectivement. Ainsi, pour le cas particulier de l'amiante et lors de l'utilisation d'une matrice pour évaluer l'exposition professionnelle des sujets dans les études épidémiologiques, la précision des nomenclatures utilisées ne semble pas impacter sur les résultats obtenus. Dans le cadre de nuisances ubiquitaires, les erreurs de classement engendrées par l'utilisation d'une matrice pour évaluer l'exposition paraissent être peu liées à la précision des nomenclatures utilisées pour le codage des emplois.

Tableau 35 : Relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural estimée à partir de l'évaluation de l'exposition professionnelle par une matrice emplois-exposition : comparaison des résultats issus de la version Citi x CITP à ceux issus de la version Naf x CITP (matrice encore en phase expérimentale) ; étude cas-témoins française réalisée entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM.

Paramètres d'exposition professionnelle à l'amiante		Matrice Citi x CITP						Matrice Naf x CITP					
		Cas (371)		Témoins (732)		RC	IC 95 %	Cas (371)		Témoins (732)		RC	IC 95 %
		n	%	n	%			n	%	n	%		
Non exposés		40	10,8	280	38,2	1,0		42	11,3	280	38,3	1,0	
Probabilité maximale d'exposition	Peu probable	16	4,3	104	14,2	1,0	0,5-1,9	14	3,8	102	13,9	0,9	0,4-1,7
	Possible	40	10,8	95	13,0	3,1	1,9-5,1	38	10,2	97	13,3	2,6	1,6-4,4
	Probable	132	35,6	177	24,2	5,4	3,6-8,2	125	33,7	167	22,8	5,1	3,4-7,7
	Très probable	143	38,5	76	10,4	14,6	9,3-23,0	152	41,0	86	11,7	12,8	8,3-19,7
Indice cumulé d'exposition (f/ml-années)	>0-0,1	26	7,0	131	17,9	1,3	0,8-2,3	24	6,5	131	17,9	1,2	0,7-2,0
	>0,1-1	30	8,1	73	10,0	3,0	1,8-5,3	34	9,2	79	10,8	3,0	1,8-5,1
	>1-10	73	19,7	103	14,1	5,1	3,2-8,1	71	19,1	102	13,9	4,7	3,0-7,4
	>10	202	54,4	145	19,8	10,5	7,0-15,8	200	53,9	140	19,1	10,1	6,8-15,2
Fraction de risque attribuable [IC 95 %]						73,4 [63,9-80,4]						71,6 [61,7-79,0]	

Abréviations : RC, rapport de cotes ; IC, intervalles de confiance ; f/ml, fibres par millilitre.

5.2.2.3 Application de la MEE amiante aux données de l'étude ICARE relative au cancer broncho-pulmonaire

Cette matrice a également été appliquée aux données de l'étude ICARE relative au cancer broncho-pulmonaire. L'étude ICARE est une étude cas-témoins multicentrique en population générale. Le recueil des données a été effectué dans 10 départements entre 2001 et 2006. Une description précise de l'histoire professionnelle complète a été recueillie par des questionnaires standardisés. 3007 cas de cancer du poumon et 3556 témoins ont été inclus dans cette étude soit 5 122 hommes (78,5 %) et 1 441 femmes (21,5 %) d'âge moyen 58,6 ans (ET : 9,9 ans). Chez les hommes, les analyses ont été effectuées par régression logistique ajustée sur l'âge à l'interview, le département et le tabagisme vie entière. A partir de l'évaluation de l'exposition professionnelle par la MEE amiante, une relation dose-effet a pu être observée (Tableau 36) (Guida et al. Fibres minérales artificielles et cancer du poumon : Une approche par matrice emplois-expositions dans l'étude ICARE. ADEREST, Pont à Mousson, Septembre 2010.). Cet élément est donc en faveur d'une bonne performance épidémiologique de cette MEE.

Tableau 36 : Estimation de la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de cancer broncho-pulmonaire à partir de l'évaluation de l'exposition professionnelle par la matrice emplois-expositions amiante version 2007. Étude ICARE, 2001-2006, France.

ICE amiante	Cas	Témoins	RC ^a	IC 95 %
Non exposés	696	1165	1,0	
Quintile 1	268	376	1,3	1,1-1,6
Quintile 2	284	360	1,5	1,2-1,9
Quintile 3	325	319	1,6	1,3-2,1
Quintile 4	331	313	1,6	1,2-2,1
Quintile 5	397	247	2,4	1,8-3,3

Abréviations : ICE, indice cumulé d'exposition ; RC, rapport de cotes ; IC, intervalle de confiance
a RC ajustés sur l'âge, le département, le tabagisme et l'exposition aux laines minérales.

En conclusion, la question du choix de la méthode d'évaluation de l'exposition ne s'est pas réellement posée pour cette étude car nous ne disposions que d'information obtenues

rétrospectivement et nous n'avions pas accès au descriptif des tâches réalisées pour les témoins, informations essentielles pour mener une expertise de calendriers professionnels. Ainsi, même si les MEE ne donnent pas les évaluations les plus fiables en comparaison avec une expertise, elle est cependant la seule méthode qui puisse être appliquée en ne disposant que des intitulés d'emplois. De plus, c'est la méthode la plus pratique car s'appliquant « facilement » sur des grands échantillons.

5.2.3 Construction de futures MEE

Le principal inconvénient des MEE construites à partir des études épidémiologiques [47], est que l'ensemble des combinaisons professions/secteurs (définissant un emploi) ne sont pas rencontrées. Ainsi, les MEE construites à partir de l'expertise des calendriers professionnels des sujets inclus dans ces études ne sont pas exhaustives car l'ensemble des emplois n'est pas évalué. Cependant, il n'est pas évident de construire des MEE exhaustives. Le programme Matgéné qui est un programme de construction de MEE en population générale a développé une méthodologie pour réaliser des matrices exhaustives. Pour la construction de la MEE amiante, nous avons choisi de tester un autre procédé de construction afin de déterminer la meilleure méthode de construction pour des MEE ultérieures (projet de construction d'une MEE relative aux nanoparticules/particules ultrafines par exemple).

Quelle que soit la méthode considérée, il est nécessaire de bien connaître la nuisance, son mécanisme de formation, les procédés de travail la mettant en œuvre et donc les professions et les secteurs d'activité mettant en œuvre ces procédés de travail. Cependant, chaque méthode présente des avantages et des inconvénients spécifiques :

- la méthode Matgéné consiste à repérer et à évaluer des couples spécifiques professions/secteurs exposés à la nuisance considérée puis à définir des algorithmes permettant d'évaluer des professions exposées quel que soit le secteur d'activité ou des secteurs d'activité exposés quelle que soit la profession. Le fait de définir des couples

spécifiques professions/secteurs d'activité permet d'obtenir une évaluation de l'exposition professionnelle de ces couples « spécifiques ». Néanmoins, cette méthode de construction de matrice peut présenter quelques inconvénients :

- d'une part, il n'est pas exclu qu'un couple spécifique n'ait pas été identifié et donc que l'évaluation de l'exposition professionnelle à la nuisance considérée repose au mieux sur l'algorithme profession ou l'algorithme secteur d'activité pour ce couple spécifique. Ainsi, l'évaluation de l'exposition professionnelle de cet emploi ne sera plus « spécifique ». Dans le pire des scénarios, ni la profession, ni le secteur d'activité du couple spécifique n'entre dans un algorithme et donc ce couple spécifique n'entrera pas dans la MEE et sera donc considéré comme non exposé ;
- d'autre part, seuls les secteurs d'activité ou les professions exposant au minimum 1 % des travailleurs sont considérés (0,1 % pour la matrice FCR car la nuisance est rare). Ainsi, les activités minoritaires qui peuvent se révéler très exposantes ne sont pas prises en compte dans ces MEE. Ainsi, les matrices construites selon la méthode Matgéné sont plus spécifiques que sensibles produisant peu de faux positifs mais un grand nombre de faux négatifs ;
- enfin, jusqu'à ce jour, les expositions indirectes liées à l'ambiance de travail ne sont pas évaluées spécifiquement et ne sont pas différenciées de celles liées aux tâches spécifiques de l'emploi. En effet, l'exposition professionnelle de l'emploi est évaluée dans sa globalité il n'y a pas de distinction entre les expositions liées aux tâches spécifiques de celles liées à l'ambiance de travail. Néanmoins, comme pour la MEE relatives aux laines minérales, le type d'exposition (directe, indirecte ou passive) est renseigné dans la MEE. Les expositions liées à l'ambiance de travail pouvant concerner un grand nombre de personnes dans le cadre de nuisance ubiquitaire, il semble important de distinguer les paramètres d'exposition liés aux tâches spécifiques de ceux liés à l'ambiance de travail. En effet, pour ce type de nuisances, les sujets peuvent être exposés

professionnellement du fait de leurs tâches spécifiques uniquement, de leur ambiance de travail uniquement ou de leurs tâches spécifiques et de leur ambiance de travail à la fois.

Ainsi, cette méthode de construction de MEE dite « Matgéné » cible bien les expositions spécifiques de la nuisance et permet de les évaluer précisément mais se révèle être plus médiocre pour l'évaluation des expositions professionnelles liées à l'ambiance de travail. Par ailleurs, d'un point de vue pratique, cette méthode de construction permet d'obtenir des MEE relativement petites (4 382 lignes pour la MEE relatives aux laines minérales et 6 692 lignes pour la MEE relatives aux poussières alvéolaires de silice cristalline dans leur version CITP édition 1968 x Naf édition 2000) puisque seuls les couples professions/secteurs d'activité exposés ou les algorithmes professions et secteurs d'activité sont inclus dans la MEE, les couples non présents étant par définition considérés comme non exposés à la nuisance considérée ;

– selon la méthode de construction de la matrice amiante, l'exposition professionnelle des professions est évaluée quel que soit le secteur d'activité, puis l'exposition professionnelle des secteurs d'activité est évaluée quelle que soit la profession et enfin un algorithme permettant de croiser ces deux évaluations est appliqué pour obtenir une évaluation de l'exposition professionnelle des emplois. Cette méthode de construction permet de nous assurer de l'exhaustivité des couples profession/secteur d'activité évalués. De plus, l'exposition liée à l'ambiance de travail est également clairement identifiée à l'aide de paramètres d'exposition spécifiques à ce type d'exposition, ce qui est essentiel dans le cadre d'une nuisance ubiquitaire. Enfin, elle permet de considérer des expositions liées à des activités minoritaires (exemple du textile amiante). Cette méthode de construction permet donc d'obtenir des matrices plus sensibles que spécifiques. Cependant, certains inconvénients inhérents à cette méthode peuvent être identifiés :

- l'évaluation de l'exposition d'un emploi repose à la fois sur la validité et la qualité de l'évaluation des professions, des secteurs d'activité mais aussi de l'algorithme. En effet,

cela implique que les critères choisis pour évaluer l'exposition des professions et des secteurs d'activité aient été correctement définis mais aussi que l'algorithme permette de croiser ces critères de manière à définir des groupes d'emplois exposés homogènes, c'est-à-dire que l'exposition professionnelle à la nuisance soit considérée comme identique pour tous les emplois inclus dans ce groupe. Si le repérage des professions/secteurs d'activité exposés ainsi que leur évaluation de l'exposition est relativement aisé à mettre en œuvre, il n'est pas toujours évident de construire le bon algorithme et de s'assurer de l'homogénéité des emplois rassemblés au sein d'un même groupe d'exposition ;

- le problème lié à la multi-activité (exemple de l'industrie du papier carton) n'est pas réglé avec ce type de matrice.
- et plus concrètement, la matrice obtenue est très lourde, elle comporte un grand nombre de lignes puisque l'ensemble des combinaisons professions/secteurs d'activité exposés/non exposés, probables et improbables est inclus dans la matrice (2 603 980 lignes). La MEE obtenue est donc difficilement diffusable.

En conclusion, dans la perspective de la construction d'une nouvelle MEE, la méthode dite « Matgéné » me paraît être une méthode de choix surtout dans le cadre d'une nuisance peu connue. Cependant, il serait nécessaire d'améliorer cette méthode en incluant des paramètres et des algorithmes permettant d'évaluer l'exposition professionnelle liée à l'ambiance de travail spécifiquement notamment dans le cadre de nuisance ubiquitaire pour rendre la matrice un peu plus sensible (ce qui est essentiel lorsque les matrices sont destinées à être appliquées dans des études épidémiologiques).

5.3 Stratégie d'ajustement

Dans la plupart des études cas-témoins, l'ajustement est réalisé sur l'âge des sujets, l'âge étant souvent un facteur de confusion potentiel. L'habitude est également d'ajuster les données sur les variables d'appariement, sous peine d'entraîner un biais dans l'analyse des résultats. Nous

avons donc envisagé d'ajuster à la fois sur la cohorte de naissance (variable d'appariement) et sur l'âge du fait de la différence de répartition entre les cas et les témoins pour cette dernière variable (variable catégorielle avec une étendue de classe de 5 ans). Cependant, l'année de naissance et l'âge étant des variables très corrélées (coefficient de Pearson=-0,74, $p<0,001$), un tel ajustement aurait pu induire des biais dans l'estimation des effets des différents indicateurs d'exposition professionnelle. Cela dit, l'étude de simulation menée en parallèle de cette thèse [62] montre que pour un grand échantillon tel que celui des hommes ($n=2\ 466$), ces corrélations n'induisent qu'un biais d'estimation très minime.

De plus, les résultats des analyses conduites dans le cadre de cette thèse montrent que quelle que soit la stratégie d'ajustement, les effets du statut d'exposition et de l'ICE étaient relativement stables. Par contre, lorsque nous nous intéressions au temps écoulé depuis la dernière exposition, les rapports de cotes étaient relativement différents d'une stratégie d'ajustement à une autre. Pour étudier un tel paramètre, ajuster sur la cohorte de naissance semble nécessaire du fait de l'évolution dans le temps de l'utilisation des fibres d'amiante à l'échelle industrielle. Mais, ajuster sur l'âge semble également important. En effet, des sujets issus d'une même cohorte de naissance n'ont pas obligatoirement le même âge au moment du diagnostic pour les cas ou de l'interview pour les témoins. En terme de probabilité d'exposition, les sujets les plus âgés ont donc une probabilité plus grande que les sujets les plus jeunes puisqu'ils ont eu plus de temps pour être exposés, d'où la nécessité d'ajuster également sur l'âge au moment du diagnostic pour les cas ou de l'interview pour les témoins.

D'autre part, quel que soit le modèle considéré, le critère d'information Akaike (AIC) est toujours le plus petit lorsque le modèle est ajusté à la fois sur la cohorte de naissance et l'âge. Il est à noter que ce travail concernant le choix de la meilleure stratégie d'ajustement a fait l'objet d'un stage de master 1 santé publique (Giraud A. Exposition à l'amiante et mésothéliome : premières analyses d'une étude cas-témoins. Rapport de stage master 1 santé publique. Isped. Bordeaux. 2009).

Par ailleurs, lors de cette analyse, nous avons observé que chez les femmes, les modèles ne convergeaient pas toujours notamment du fait du faible effectif et du grand nombre de variables indicatrices introduites dans les modèles. Ainsi, nous nous étions posés la question de la pertinence de réaliser les analyses ultérieures à partir du modèle logistique conditionné sur la cohorte de naissance et sur l'âge. En effet, Neuhäuser et Becher en 1997 [81] montraient à l'aide d'une étude de simulation que l'utilisation d'une régression logistique conditionnelle pour l'analyse d'une étude cas-témoin appariée en fréquence, pouvait permettre d'obtenir des coefficients estimés moins biaisés et avec une variance plus faible que lors de l'analyse de ces mêmes données à l'aide d'une régression logistique non conditionnelle. Ce travail de comparaison de la régression logistique non conditionnelle à la régression logistique conditionnelle dans le cadre d'étude cas-témoins appariés en fréquence a fait l'objet d'un stage de Master 2 professionnel biostatistique d'Erwan Legrand [62]. Le rapport de ce stage concluait que dans le cadre d'une étude cas-témoins avec appariement en fréquence, le bénéfice de la régression logistique conditionnelle par rapport à la régression logistique non conditionnelle n'était perceptible que dans le cas de petits échantillons.

Enfin, il est important de souligner qu'un potentiel biais de confusion a pu être introduit dans l'étude. Jusqu'à présent, les fibres d'amiante sont établies comme étant le seul facteur de risque de mésothéliome pleural à l'exception des fibres d'ériónites [32, 33]. Ce type de fibres n'étant pas présent en France, le seul biais de confusion qui a pu être introduit dans l'étude vient du fait que nous n'avons pas considéré les expositions extra-professionnelles (domestiques et environnementales) à l'amiante mais uniquement les expositions professionnelles. En effet, nous n'avons aucune information concernant de possibles expositions domestiques ou environnementales et plus particulièrement chez les témoins, c'est pourquoi nous n'avons pas été en mesure de considérer ces deux types d'exposition comme potentiels facteurs de confusion et donc d'ajuster sur ces expositions dans les analyses [82, 83]. Néanmoins, concernant la relation dose-effet avec l'IME, le biais de confusion introduit

par les expositions extra-professionnelles, s'il existe, doit être minimale. En effet, l'intensité des expositions professionnelles vis-à-vis des expositions extra-professionnelles rend négligeable ces dernières. Par ailleurs, concernant l'âge à la première exposition, il est possible que certains sujets aient été exposés extra-professionnellement plus jeunes que professionnellement. A partir des données de cette étude, nous n'avons pas les moyens de vérifier l'introduction d'un tel biais. Ainsi, pour tester cette hypothèse, à partir des données de l'étude cas-témoins réalisées entre 1998 et 2002 dans le cadre du PNSM, nous avons comparé l'âge à la première exposition professionnel à celui extra-professionnel des hommes. Parmi les 371 cas, 71 d'entre eux (19,1 %) étaient également exposés extra-professionnellement. Parmi eux, 25 cas (6,7 %) avaient un âge à la première exposition extra-professionnel inférieur à celui professionnel. Parmi les 732 témoins, 80 d'entre eux (10,9 %) étaient exposés extra-professionnellement. Parmi eux, 20 témoins (2,7 %) avaient un âge à la première exposition extra-professionnel inférieur à celui professionnel. Ainsi, il n'est pas exclu qu'un biais de confusion pour l'estimation de l'effet de l'âge à la première exposition ait été introduit dans notre étude et plus particulièrement à cause de la population de cas. Néanmoins, la forme de la relation estimée avec l'âge à la première exposition nous laisse penser que même si un tel biais existe, il doit cependant être minimale.

5.4 Étude de l'effet de différents indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur le risque de mésothéliome pleural

Notre étude confirme que le risque de mésothéliome pleural augmente avec l'intensité d'exposition, ainsi qu'avec la durée totale d'exposition. Par ailleurs, les résultats suggèrent qu'il existe une modification de l'effet de la durée totale d'exposition par d'autres paramètres temporels d'exposition à savoir, le temps écoulé depuis la dernière exposition et l'âge à la première exposition. En effet, l'estimation de l'effet de la durée totale d'exposition décroît avec l'augmentation du temps écoulé depuis la dernière exposition. De même, l'effet de la

durée décroît également avec l'augmentation de l'âge à la première exposition. L'effet de la durée totale d'exposition sur le risque de survenue de mésothéliome pleural est donc le plus faible chez les sujets qui ne sont plus exposés professionnellement à l'amiante depuis longtemps ou chez ceux qui ont été exposés pour la première fois tardivement.

5.4.1 Effet du temps écoulé depuis la dernière exposition

La longue période de latence [84] entre exposition à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural implique que le risque de mésothéliome augmente encore même après l'arrêt de l'exposition et ne cesse d'augmenter qu'après 30 ans d'arrêt d'exposition professionnelle à l'amiante. L'observation de cette faible diminution du risque de mésothéliome après 30 ans d'arrêt d'exposition professionnelle peut être le reflet de l'épuration des fibres d'amiante par le système respiratoire [85]. Ce phénomène peut d'ailleurs contribuer à expliquer la diminution de l'effet de la durée totale d'exposition avec l'augmentation du temps écoulé depuis l'arrêt de l'exposition. Par ailleurs, il est important de remarquer que cette diminution de risque de mésothéliome après 30 ans d'arrêt d'exposition professionnelle ne peut pas être observée chez les sujets ayant eu une durée d'exposition importante. En effet, chez ces sujets, le temps écoulé depuis l'arrêt de l'exposition n'est pas suffisamment important pour être en mesure d'observer cette diminution du risque de mésothéliome pleural.

Le tableau 37 permet d'identifier les études de cohortes ayant étudié l'effet du temps écoulé à la première exposition et de l'âge à la première exposition.

Certaines études de cohorte suggéraient que l'incidence de mésothéliome pleural commence à augmenter 5 à 10 ans après le début de l'exposition professionnelle et continue à augmenter par la suite, même après l'arrêt de l'exposition [86-88]. Cependant, d'autres études suggéraient que l'incidence du mésothéliome pleural était stable voire même commençait à décroître plusieurs années après la première exposition (entre approximativement 35 et 50 ans). Ces résultats sont donc plutôt en faveur d'une potentielle épuration des fibres d'amiante

par le système respiratoire [89-92]. Une grande étude de cohorte de 17 000 travailleurs de l'isolation en amiante montrait que le taux de mortalité par cancer de la plèvre atteignait un pic 45-49 ans après l'emploi et commençait à diminuer après 50 ans [93]. En Italie, une cohorte de 3434 travailleurs de l'amiante ciment montrait une augmentation du risque de décès par cancer de la plèvre curviligne avec le temps de latence et le temps écoulé depuis la dernière exposition [94]. La diminution du taux de cancer de la plèvre plusieurs années après l'exposition professionnelle a également été reportée dans plusieurs autres études de cohorte [88, 91, 95-97]. Enfin, Musk et al suggéraient une clairance des fibres d'amiante par le système respiratoire d'environ 2,6 % par an, tandis que Berry et al l'avaient estimée à 7,5 % par an et De Klerk et al en 1996 avait avancé une clairance de 9 % par an. Les données de la littérature sont donc globalement concordantes avec nos résultats chez les sujets ayant une durée d'exposition la plus courte (inférieure à 30 ans), chez lesquels nous pouvons observer une diminution du risque de mésothéliome pleural environ 30 ans après l'arrêt de l'exposition professionnelle. En France, nous avons observé entre les années 2000 et 2005 [31], une stabilisation de l'incidence de mésothéliome pleural. Cette dernière observation est en contradiction avec de précédentes projections françaises qui prédisaient que le pic de mésothéliome pleural aurait lieu aux alentours de 2020-2025 [98, 99]. Une possible explication de cette diminution de l'incidence de mésothéliome pleural peut être liée au rapport de consommation entre chrysotile et amphiboles qui a augmenté à partir des années 1970 en France et à la mise en place des premières réglementations à propos de l'exposition professionnelle à l'amiante en 1977 [31]. Une explication complémentaire pourrait être la non prise en compte de la diminution du risque de mésothéliome pleural avec le temps écoulé depuis la dernière exposition dans les modèles statistiques utilisés pour prédire les tendances futures de l'incidence du mésothéliome pleural.

5.4.2 Effet de l'âge à la première exposition

Après ajustement sur l'IME et la durée totale d'exposition, le risque de mésothéliome pleural diminue pour les sujets exposés pour la première fois après l'âge de 20 ans. Cependant, cette diminution du risque est plus franche chez les sujets ayant eu une durée d'exposition longue (durée supérieure ou égale à 30 ans).

D'après le tableau 37, tandis que certaines études de cohorte dans le secteur de l'amiante ciment ne retrouvaient pas d'effet significatif de l'âge à la première exposition [94, 100], Peto et al observaient une diminution de l'incidence du mésothéliome pleural avec l'augmentation de l'âge à la première exposition [87]. D'autre part, ils retrouvaient une interaction entre l'âge à la première exposition et la durée totale d'exposition. Pira et al en 2005, puis en 2007 suggéraient une diminution du risque de décès par mésothéliome pleural avec l'augmentation de l'âge à la première exposition [101-103]. Enfin, chez les ouvriers impliqués dans le retrait de l'amiante en place, Frost et al retrouvaient une réduction du risque de mortalité par mésothéliome pleural avec l'augmentation de l'âge à la première exposition. (RR=0,1 ; IC 95 % : 0,1-0,3 pour les sujets exposés après 20 ans) [101]. Certaines études cas-témoins ont également étudié l'effet de l'âge à la première exposition (description de ces études en annexe 4). Spirtas et al suggéraient que le risque de mésothéliome pleural tendait à décroître avec l'augmentation de l'âge à la première exposition [45]. Plus récemment, Rake et al, montraient que le risque de mésothéliome pleural diminuait avec l'âge à la première exposition et que cet effet était modifié par la durée totale d'exposition [21]. Dans une étude cas-témoins conduite en Allemagne en 2001 [23], une relation dose-effet était observée avec la durée totale d'exposition, l'intensité d'exposition, mais le risque de mésothéliome pleural ne diminuait pas clairement avec l'augmentation du temps écoulé depuis la première exposition.

Tableau 37 : Synthèse des études de cohorte ayant étudié l'effet de différents indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural.

Référence cohorte	Pays	Process	Inclusion/suivi	N	Analyse statistique	Principaux résultats
Frost et al 2008	Grande Bretagne	Travaux de retrait de l'amiante	N=31 302 Sujets inclus à partir de 1971 et suivi en 2005	23	- régression de poisson - variables d'exposition catégorielles - ajustement sur l'âge, la période calendaire et le sexe	réduction du risque de mortalité par mésothéliome pleural avec l'augmentation de l'âge à la première exposition. (RR=0,1 ; IC 95 % : 0,1-0,3 pour les sujets exposés après 20 ans)
Pesch et al 2010	Allemagne	Travailleurs fortement exposés	N=576 Sujets inclus dans un programme de surveillance en 1993 et suivis jusqu'en 2007.	15	- régression de poisson - variables d'exposition catégorielles - ajustement sur le tabac et l'âge - modèle multivarié : intensité, durée totale, temps écoulé depuis l'arrêt d'exposition.	- risque de mésothéliome pleural qui décroît avec le temps écoulé depuis la dernière exposition (RR=0,1 ; IC 95% : 0.0-0.6 pour un arrêt ≥ 30 vs < 30 ans) ; - pas d'effet du tabac ; - pas d'effet de l'intensité ni de la durée d'exposition (RR=0,8 ; IC 95 % : 0,4-1,8 pour une intensité ≥ 50 fibres années vs < 25 fibres années et RR=0,1 IC 95 % : 0,0-0,7 pour une durée d'exposition ≥ 20 ans vs < 20 ans).
Pira et al 2005	Italie	Textile amiante	N=1966 Sujets employés entre 1946 et 1984 et suivis jusqu'en 1996	37	- modèle multiplicatif et additif - variables d'exposition catégorielles - modèles multivariés : ▪ sexe, âge à la première exposition, durée totale, temps écoulé depuis la date de premier emploi ▪ sexe, âge à la première exposition, durée totale, temps écoulé depuis la date de dernier emploi	- âge à la première exposition : le risque de décès par mésothéliome diminue tandis que l'âge à la première exposition augmente (comparativement aux sujets exposés pour la première fois avant 25 ans, RR=0,74 pour les sujets exposés pour la première fois entre 25 et 34 ans et RR=0,58 pour les sujets exposés pour la première fois après 35 ans). - temps écoulé depuis la date de dernier emploi : augmentation du risque de décès par mésothéliome après l'arrêt de l'exposition (comparativement aux sujets n'étant plus exposés depuis moins de 3 ans, RR= 1,56 pour les sujets dont leur exposition a cessé depuis 3 à 15 ans et RR=4,31 pour les sujets ayant cessé leur exposition depuis plus de 15 ans) - effet significatif de la durée d'exposition.

Tableau 37 (suite) : Synthèse des études de cohorte ayant étudié l'effet de différents indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural.

Référence cohorte	Pays	Process	Inclusion/suivi	N	Analyse statistique	Principaux résultats
Pira et al 2007	Italie	Textile amiante	N=1966 Sujets employés entre 1946 et 1984 et suivis jusqu'en 2004	37	Estimation des SMR pour différents sites de cancer	<ul style="list-style-type: none"> - âge à la première exposition : SMRs significatifs et qui diminuent tandis que l'âge à la première exposition augmente - durée d'emploi : SMRs significatifs mais pas de tendance - temps écoulé depuis la date de premier emploi : SMRs significatif à partir de 15 ans mais pas d'observation de tendance - temps écoulé depuis la date de dernier emploi : SMRs significatifs et qui augmentent jusqu'à 25 ans après l'arrêt puis diminution du SMRs passé 25 ans.
Barone-adesi et al 2008	Italie	Amiant e ciment	N=3 434 Ouvriers actifs inclus au 1 ^{er} janvier 1950 ou prenant leur retraite entre 1950 et 1986 et suivis jusqu'au 30 avril 2003.	139	<ul style="list-style-type: none"> - variables d'exposition catégorielles - ajustement sur le sexe, l'âge, la durée d'emploi et la période calendaire - comparaison du modèle « élimination » proposé par Berry et al et du modèle « traditionnel » proposé par Newhouse and Berry 	<ul style="list-style-type: none"> - augmentation du risque jusqu'à 40 ans après la première exposition puis plateau à partir de 40 ans ; - le modèle « élimination », plus adapté aux données, permet d'estimer un taux d'élimination des fibres d'amiante de 6 % par an correspondant à un temps de demi-vie dans les poumons de 11 ans.
Magnani et al 2008	Italie	Amiant e ciment	N=3 434 Sujets inclus au 1 ^{er} janvier 1950 ou prenant leur retraite entre 1950 et 1986 et suivis jusqu'au 30 avril 2003.	96	<ul style="list-style-type: none"> - régression de poisson - ajustement sur, le sexe l'âge et la période calendaire (variables continues) - variables d'exposition catégorielles - analyses multivariées : durée totale d'exposition, latence, temps écoulé depuis le dernier emploi 	<ul style="list-style-type: none"> - pas d'effet significatif de l'âge à la première exposition ni de la période à laquelle est intervenue la première exposition - augmentation linéaire du risque avec la durée totale d'exposition - effet de la latence curvilinéaire qui suggère une diminution du risque de mésothéliome pleural à partir de 50 ans après la première exposition - tendance à une diminution du risque après 15 ans après la dernière exposition

Tableau 37 (suite) : Synthèse des études de cohorte ayant étudié l'effet de différents indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural.

Référence cohorte	Pays	Process	Inclusion/suivi	N	Analyse statistique	Principaux résultats
Berry et al 1991	Australie	Mines amiante	N=6 501 Mineurs employés entre 1943 et 1966 et suivis jusqu'en 1986	94	Estimation de l'incidence de mésothéliome en fonction du temps écoulé depuis la première exposition selon différent modèle (« traditionnel », « élimination » avec différents taux)	Avec le modèle « élimination » (6,8 % par an), l'incidence du mésothéliome atteint un plateau aux alentours de 40ans après la première exposition (estimation des paramètres imprécis du au faible nombre de cas).
De klerk et al 1996	Australie	Mines amiante	N=6 500 Mineurs employés entre 1943 et 1966 et suivis jusqu'en 1991	90	Analyse des tissus pulmonaires	Clairance annuelle de 9 % correspondant à un temps de demi-vie de 7,7 ans
Musk et al 2002	Australie	Mines amiante	N=6 505 Mineurs employés entre 1943 et 1966 et suivis jusqu'en 1999	170	- régression de Cox	L'augmentation du taux d'incidence de mésothéliome pleural augmente uniformément de façon exponentielle les 40 premières années après la première exposition, puis il y a un plateau au bout de 40 ans. La forme de la relation indique une clairance de 2,6 % par an et un temps de demi-vie de 25 ans.
Mc Donald et al 2006	Grande Bretagne	Masque à gaz	N=1 154 Sujets employés entre 1940 et 1944 et suivis jusqu'en 2002	65	Estimation des taux d'incidence	Le risque de décès par mésothéliome augmente jusqu'à 35 après l'embauche puis il est stable entre 35 et 55 ans puis l'absence de nouveaux cas est statistiquement significatif.
Berry et al 2009	Grande Bretagne	Masque à gaz	N=1 154 Sujets employés entre 1940 et 1944 suivis jusqu'en 2003	65	Analyse des tissus pulmonaires	- diminution de la concentration de fibres de crocidolite avec le temps depuis la première exposition. - Taux d'élimination de 7,5 % par an correspondant à une période de demi-vie de 9,2 ans

Tableau 37 (suite) : Synthèse des études de cohorte ayant étudié l'effet de différents indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural.

Référence cohorte	Pays	Process	Inclusion/suivi	N	Analyse statistique	Principaux résultats
Newhouse et al 1976	Grande Bretagne	Industrie amiante	N=3 700 Sujets inclus entre 1933 et 1964 et suivis jusqu'en 1972	23	Projection de l'incidence	Estimation de l'incidence de mésothéliome selon le modèle « traditionnel » qui considère qu'elle augmente régulièrement avec le temps écoulé depuis la première exposition
Peto et al 1985	Grande Bretagne	Textile amiante	N=3 639 Sujets inclus entre 1933 et 1974 et suivis jusqu'en 1983	14	Estimations des SMRs pour divers sites de cancers	<ul style="list-style-type: none"> - le nombre de mésothéliome augmente avec la durée d'exposition - le nombre de mésothéliome diminue avec l'augmentation de l'âge à la première exposition - interaction entre la durée d'exposition et l'âge à la première exposition
Selikoff et al 1991	États-Unis	Calorifugeur	N=17800 Sujets inclus entre 1967 et 1976 et suivis jusqu'en 1986	173	<ul style="list-style-type: none"> - estimation de l'incidence - variable catégorielle 	Augmentation forte de l'incidence 20 ans après la première exposition jusqu'à 50 ans puis diminution de cette incidence
Seidman et al 1986	États-Unis	Industrie amiante	N=820 Sujets inclus entre 1941 et 1945 et suivis jusqu'en 1982	9	Estimation des taux de mortalité non ajustés sur l'âge	Augmentation des taux de décès jusqu'à 35 ans après la première exposition puis atteinte d'un plateau après 35 ans

5.4.3 Stratégie de modélisation de l'effet des divers indicateurs de l'exposition professionnelle à l'amiante

À notre connaissance, la forme de la relation dose-effet entre les indicateurs temporels d'exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural n'a jamais été étudiée à partir de données cas-témoins en utilisant des méthodes statistiques flexibles contrairement aux études portant sur le cancer du poumon [104, 105]. Ici, nous avons choisi d'étudier les variables d'exposition continues (IME, durée d'exposition, temps écoulé depuis la dernière exposition, âge à la première exposition) en utilisant des méthodes flexibles qui permettent de ne faire aucune hypothèse (notamment de linéarité) quant à la forme de la relation. En effet, dans la plupart des études cas-témoins en population générale, les variables continues d'exposition sont catégorisées pour éviter d'imposer une forme particulière à la relation existant entre la maladie et la variable d'exposition [15, 17, 19, 21, 23, 45]. Cependant, bien que facile à mettre en œuvre, cette approche a néanmoins certaines limites. En effet, il est maintenant acquis que ce type de catégorisation induit une perte d'information et une diminution de la puissance statistique [106, 107]. De plus, la sélection des points de coupure choisis pour catégoriser la variable continue influence la forme de la relation dose-effet estimée [108]. D'autre part, l'utilisation de catégories pour les variables d'exposition ne permet pas non plus d'obtenir l'allure de la courbe concernant la relation existant entre survenue de mésothéliome pleural et les différentes variables continues d'exposition professionnelle. Pour éviter ces problèmes liés à la catégorisation des variables continues d'exposition ou pour éviter les contraintes liées à l'utilisation de modèles paramétriques, un certain nombre de techniques de lissages ont été recommandés par les épidémiologistes [109-111]. Ces dernières années, les splines ainsi que d'autres techniques de lissage ont été utilisées dans différentes études portant sur la pollution atmosphérique [112], les expositions professionnelles [113], l'évaluation du risque de cancer [114]... Ici, l'utilisation de fonctions

splines pour modéliser les variables continues d'exposition nous a permis d'obtenir une représentation graphique de la relation existant avec la survenue de mésothéliome pleural et nous a également permis d'éviter la perte de puissance liée à la catégorisation de ces variables. Notre choix s'est porté sur des fonctions splines RCS car elles permettent de caractériser l'association entre une variable continue d'exposition et la variable dépendante pour des associations *à priori* non linéaires [109]. Leur utilisation est également recommandée pour la modélisation des variables continues d'ajustement afin de minimiser la confusion résiduelle [115]. Par ailleurs, une macro RCS_REG, permettant de mettre en œuvre ce type de fonction dans un modèle de régression logistique, a récemment été développée pour le logiciel SAS [64]. En effet, la modélisation de fonctions splines n'est pas encore bien implémentée dans le logiciel SAS, et cette nouvelle macro RCS_REG nous semblait être une bonne opportunité d'utiliser de telles fonctions dans le modèle logistique via le logiciel SAS.

D'autre part, à côté de l'utilisation de ces fonctions RCS, nous avons également réalisé des analyses en ajustant sur plusieurs aspects de l'exposition professionnelle à l'amiante, à savoir : i) l'IME, la durée totale d'exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition ; et ii) l'IME, la durée totale d'exposition et l'âge à la première exposition. En effet, dans la plupart des études cas-témoins réalisées jusqu'à présent, non seulement les variables d'exposition sont catégorisées mais en plus, l'effet de ces variables est estimé séparément, sans ajuster sur les autres variables d'exposition professionnelle [16, 18, 20, 22]. Cela est en partie dû au fait qu'ajuster sur plusieurs aspects d'une même exposition est difficile du fait de la multicollinéarité de ces variables d'exposition et spécialement pour les variables d'exposition professionnelle. En effet, l'âge à la première exposition, le temps écoulé depuis la première exposition, la durée totale d'exposition et l'âge courant sont parfaitement collinéaires pour les sujets qui n'ont eu aucune interruption d'exposition à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle [67]. Cependant, pour étudier l'effet d'une de ces composantes de l'exposition, comme par exemple le temps écoulé depuis la dernière

exposition, il nous semble important d'ajuster sur d'autres indicateurs de cette exposition comme l'IME ou la durée totale d'exposition ainsi que sur des facteurs de confusion potentiels comme l'âge courant. Quelques études de cohortes professionnelles ont déjà réalisé ce type d'analyses ajustées [89, 96, 102]. Cependant, ces cohortes professionnelles représentent des populations spécifiques avec la plupart du temps des expositions professionnelles à l'amiante particulièrement élevées. D'autre part, la puissance statistique de ces études est habituellement faible car le nombre de cas de mésothéliome identifié dans ces études est souvent petit [87, 89, 91, 96, 97, 102, 103, 116-121]. Ainsi, grâce à l'utilisation de techniques flexibles de modélisation des variables d'exposition, nous avons pu apporter des éléments nouveaux concernant la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural en population générale.

5.5 Effet des laines minérales et des poussières alvéolaires de silice cristalline libres sur la survenue de mésothéliome pleural

A partir des résultats de notre étude, du fait de peu de sujets exposés uniquement aux laines minérales ou aux poussières de silice cristalline, nous ne pouvons pas conclure quant à l'effet spécifique de chacun de ces deux facteurs sur la survenue de mésothéliome pleural. Néanmoins, il semblerait qu'exposition aux laines minérales potentialise l'effet d'une exposition professionnelle conjointe à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural. Cette multiplication de l'effet par une co-exposition ne semble pas être applicable lorsque que le tiers facteur est la silice cristalline.

5.5.1 Effet des laines minérales sur la survenue de mésothéliome pleural

Dans notre étude, environ 60 % des cas et 26 % des témoins ont été exposés professionnellement aux laines minérales. Pour étudier l'effet propre des laines minérales sur la survenue de mésothéliome pleural et pour vérifier l'hypothèse de la potentialisation de

l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres d'amiante par les laines minérales, nous avons conduit deux types d'analyses : une analyse ajustée et une analyse de sous groupes :

- analyse ajustée : en ajustant sur l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante, nous avons observé un effet significatif de la probabilité maximale d'exposition, l'ICE, l'IME et la durée totale d'exposition aux laines minérales sur la survenue de mésothéliome pleural. L'effet significatif de l'ensemble de ces variables d'exposition professionnelle aux laines minérales est néanmoins difficilement interprétable car 99 % des sujets ayant été exposés professionnellement aux laines minérales l'ont aussi été aux fibres d'amiante. Ainsi, malgré l'ajustement, l'effet significatif dû à une exposition professionnelle aux laines minérales peut n'être que le reflet de l'effet de l'exposition professionnelle à l'amiante, ces deux variables étant très corrélées ;
- analyse de sous groupes : nous n'avons pas observé d'effet significatif d'une exposition professionnelle aux laines minérales ($p=0,444$) chez les sujets ayant été exposés aux laines minérales mais non exposés aux fibres d'amiante. Cependant, cette analyse manque de puissance puisque cela ne concernait que 4 cas et 9 témoins. Enfin, le fait d'avoir été exposé à la fois aux laines minérales et aux fibres d'amiante semble potentialiser l'effet d'une exposition professionnelle à ces fibres puisque les rapports de cotes sont multipliés par plus de 2 entre le groupe des exposés aux fibres d'amiante uniquement et le groupe des exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux laines minérales. Néanmoins, lorsque l'on compare la moyenne de l'ICE à l'amiante dans ces deux sous groupes, nous nous apercevons qu'il y a une différence significative entre les deux groupes de cas et les deux groupes de témoins. En effet, par exemple, les cas du groupe des non exposés aux laines minérales mais exposés aux fibres d'amiante ont en moyenne un ICE de 7,1 f/ml-a tandis qu'il est en moyenne de 23,6 f/ml-a pour les cas du groupe des exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux laines minérales. Ainsi, la potentialisation de l'effet d'une exposition professionnelle à l'amiante par une exposition professionnelle aux laines minérales que

nous semblons observer peut n'être que le reflet d'une surexposition à l'amiante des sujets exposés à la fois aux deux facteurs comparativement aux sujets exposés aux fibres d'amiante uniquement.

Nous avons donc ré-estimé la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante en considérant l'ICE et survenue de mésothéliome pleural dans le sous groupe des sujets exposés aux fibres d'amiante uniquement et dans le sous groupe des sujets exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux laines minérales. D'après cette dernière analyse, nous avons pu remarquer que la relation dose-effet était plus intense dans le sous groupe des sujets exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux laines minérales que dans le sous groupe des sujets exposés à l'amiante uniquement. Ce dernier résultat est donc en faveur d'une multiplication de l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres d'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural par une exposition professionnelle aux laines minérales. La co-exposition à la fois à l'amiante et aux laines minérales pourrait modifier la clairance des fibres d'amiante par le système respiratoire et ainsi augmenter l'effet d'une exposition à celles-ci sur la survenue de mésothéliome pleural. Une autre hypothèse pourrait être que les laines minérales ont aussi un effet propre qui s'additionne à l'effet des fibres d'amiante. En effet, les laines minérales étant également des fibres, il est possible qu'elles produisent un effet « fibre » induisant des atteintes pleurales (mésothéliome, plaques pleurales).

Dans la littérature, à notre connaissance, seules deux études cas-témoins récentes ont également essayé d'estimer le risque de mésothéliome pleural lié à une exposition professionnelle aux fibres minérales artificielles.

En 2002, le CIRC déclassait les laines minérales pour les faire entrer dans le groupe 3 « non classable comme cancérigène pour l'homme ». Il s'était basé sur le peu de données fiables chez l'homme et les données limitées chez l'animal à partir des études expérimentales. Cependant, il est à noter que la plupart des données chez l'homme étaient issues d'études de

cohortes avec une faible puissance ou des niveaux d'exposition professionnelle à l'amiante particulièrement élevés.

En 1999, l'expertise collective de l'Inserm sur les effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante concluait qu'aucune étude de cohorte n'avait pu jusqu'à présent mettre en évidence un excès de risque de mésothéliome lié à une exposition professionnelle aux fibres minérales artificielles. Dans le cadre d'une maladie aussi rare, les études de cohortes ne permettent pas de garantir d'une puissance suivante pour observer un quelconque effet d'une telle exposition. De plus, cette expertise concluait que le recul vis-à-vis de l'interdiction de l'usage de l'amiante et donc de l'augmentation de l'utilisation de ces fibres n'était pas encore suffisant. En effet, si l'on considère des temps de latence long, du même ordre de grandeur que ceux observés pour l'amiante (entre 30 et 40 ans), il n'y a pas encore suffisamment de travailleurs exposés à ce type de fibres depuis 30 ans et plus. Boffetta et al en 1997 [35] montraient que seules 8 % des personnes-années de la cohorte étaient exposés depuis 30 et plus aux FMA.

Depuis, ces 10 dernières années, deux études cas-témoins se sont intéressées au risque de mésothéliome en lien avec une exposition professionnelle aux FMA.

En 2001, Rödelsperger et al [23], à partir d'une étude cas-témoins incluant 125 cas et 125 témoins reportait un effet significatif d'une exposition professionnelle aux FMA à partir de l'analyse « ever exposed vs never exposed ». Cependant, aucune relation exposition-effet n'était observée lorsque l'intensité moyenne d'exposition en fibres-années était considérée. Dans l'analyse de sous groupes réalisée, le rapport de cotes comparant le groupe des non exposés à celui des exposés professionnellement aux FMA uniquement était significatif et proche de celui comparant les sujets non exposés aux sujets exposés aux fibres d'amiante uniquement. Néanmoins, il est à noter que le groupe des exposés aux fibres minérales artificielles seules ne concernait que 2 cas et 2 témoins. Enfin, le rapport de cotes était plus que triplé lors de la comparaison des sujets non exposés aux sujets exposés à la fois aux FMA

et aux fibres d'amiante. Cette étude concluait comme d'autres études antérieures [35-39] qu'il n'y avait pas à ce jour de données suffisantes pour établir un lien causal entre exposition professionnelle aux FMA et survenue de mésothéliome pleural mais que la possibilité de l'existence n'était pas à exclure aux vues des résultats obtenus.

Plus récemment, Pintos et al, en 2009 [20], ont analysé le risque de mésothéliome pleural en lien avec une exposition professionnelle aux FMA à partir de deux études cas-témoins réalisées à Montréal entre 1979 et 1986 et entre 1996 et 2001. Les auteurs reportaient un effet significatif d'une exposition professionnelle aux FMA (RC=5,6 ; IC 95 % : 2,4-12,8) mais cette analyse ne considérait pas l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante. Lors d'une analyse de sous groupes, le rapport de cotes comparant les sujets exposés aux fibres d'amiante mais non exposés aux FMA à ceux non exposés à aucune de ces fibres était non significatif (RC=1,2 ; IC 95 % : 0,3-4,3). Ce rapport de cotes devenait significatif et environ 7 fois supérieur chez les sujets exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux FMA par rapport à ceux non exposés à aucune de ces fibres (RC=8,0 ; IC 95 % : 3,4-18,9). Cependant, les auteurs indiquaient que la durée d'exposition à l'amiante était plus longue chez les sujets exposés aux deux types de fibres que chez ceux exposés uniquement à l'amiante. Néanmoins, la prise en compte de cette variable dans leurs analyses ne changeait pas les résultats obtenus. Les auteurs émettaient également l'hypothèse que les sujets exposés à la fois aux deux types de fibres pouvaient avoir des profils d'exposition différents de ceux exposés uniquement aux fibres d'amiante ou être co-exposés à un autre tiers facteur entrant dans l'étiologie du mésothéliome pleural. Finalement, même si les résultats de cette étude ne permettaient pas d'apporter la preuve de l'existence d'un lien entre exposition professionnelle aux FMA et survenue de mésothéliome pleural, ils ne permettaient pas non plus de rejeter totalement l'hypothèse de la potentialisation de l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres d'amiante par une exposition aux FMA.

Ni les données de la littérature, ni notre étude ne permettent d'affirmer l'association entre exposition professionnelle aux FMA et survenue de mésothéliome pleural. Cependant, nos résultats suggèrent que même si les laines minérales n'ont pas d'effet propre, une exposition à ce facteur pourrait potentialiser l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres d'amiante. Ainsi, du fait de l'intensification de l'utilisation des FMA dans le milieu du travail, il est important de poursuivre les recherches sur ces fibres car il n'est pas totalement exclu qu'elles entrent dans l'étiologie du mésothéliome pleural ou du moins qu'une exposition professionnelle à ces fibres multiplie l'effet de l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante.

5.5.2 Effet des poussières alvéolaires de silice cristalline libre

Environ 36 % des cas et 18 % des témoins ont été exposés professionnellement aux poussières de silice cristalline libre. Pour étudier l'effet propre des poussières de silice cristalline sur la survenue de mésothéliome pleural et pour vérifier l'hypothèse de la potentialisation de l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres d'amiante par la silice cristalline, nous avons conduit deux types d'analyses : une analyse ajustée et une analyse de sous groupes :

- analyse ajustée : aucun effet significatif n'a été observé pour aucune des variables d'exposition hormis pour la probabilité maximale d'exposition rencontrées au cours de la carrière professionnelle. Néanmoins, nous pouvons nous interroger quant à la validité de ces estimations car 96 % des sujets ayant été exposés professionnellement aux poussières de silice cristalline l'ont été aux fibres d'amiante ;
- analyse de sous groupes : lorsque l'on considère les sujets d'exposés aux poussières de silice cristalline uniquement et non exposés aux fibres d'amiante, l'effet sur la survenue de mésothéliome pleural d'une telle exposition semble être significatif ($p < 0,001$). Cependant, cette analyse souffre d'un manque de puissance puisque cela concernait 12 cas

et 22 témoins. Comme pour les laines minérales, le fait d'avoir été exposé à la fois aux poussières de silice cristalline et aux fibres d'amiante semble potentialiser l'effet d'une exposition professionnelle à ces fibres puisque les rapports de cotes sont multipliés par 2 entre le groupe des exposés aux fibres d'amiante uniquement et le groupe des exposés à la fois aux fibres d'amiante et aux poussières de silice cristalline. Cependant, lorsque l'on compare la moyenne de l'ICE aux fibres d'amiante dans ces deux sous groupes, nous nous apercevons qu'il y a une différence significative entre les deux groupes de cas et les deux groupes de témoins.

Suite à la ré-estimation de la relation dose-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural, nous n'observons pas d'intensification claire de cette relation estimée dans le groupe des sujets exposés à la fois à l'amiante et à la silice par rapport aux sujets exposés uniquement à l'amiante. Ainsi, l'hypothèse d'une potentialisation de l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres d'amiante par une exposition à la silice semble être infirmée.

Dans la littérature, l'exposition professionnelle aux poussières de silice cristalline libre en lien avec la survenue de mésothéliome pleural n'a pas été étudiée. Seul le lien avec le cancer du poumon a été exploré et confirmé. En effet, la silice cristalline est classée dans le groupe 1 des agents cancérigènes certains du CIRC depuis 1997 [40]. Ici, nous n'envisageons pas d'établir une association entre mésothéliome pleural et exposition professionnelle aux poussières de silice cristalline mais nous nous intéressons à ces poussières comme pouvant être un facteur multiplicatif de l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres d'amiante. Aux vues des résultats obtenus et malgré la forte prévalence d'exposition professionnelle à l'amiante chez les sujets exposés aux poussières de silice cristalline, cette nuisance ne semble pas entrer dans l'étiologie du mésothéliome pleural et ne semble pas non plus multiplier l'effet d'une exposition à l'amiante.

5.6 Étude des professions et secteurs à risque de mésothéliome pleural

Cette étude reporte également les professions et secteurs retrouvés comme étant à risque de mésothéliome pleural. Quelle que soit la stratégie d'analyse considérée, nous avons confirmé l'ensemble des professions et secteurs d'activité ayant été identifiés comme étant à risque de mésothéliome pleural à partir de l'étude cas-témoins B réalisée dans le cadre du PNSM.

5.6.1 Comparaison des différentes stratégies d'analyse

Dans cette étude, pour chaque profession et pour chaque secteur d'activité dont l'effectif était supérieur à 50 sujets, les rapports de cotes comparant les sujets « exposés », c'est-à-dire ceux ayant occupé au moins une fois la profession ou le secteur d'activité considéré, aux sujets « non exposés », c'est-à-dire ceux n'ayant jamais occupé la profession ou le secteur d'activité, ont été calculés. Quelle que soit la stratégie d'ajustement considérée, les rapports de cotes sont du même ordre de grandeur malgré quelques différences de classement pour certains intitulés. Les résultats issus de l'analyse ajustés sur l'ICE acquis dans les autres emplois semblent être les résultats les plus fiables. L'ajustement sur l'ICE acquis dans les autres emplois permet de maîtriser l'introduction d'un biais de confusion lié au fait qu'un sujet a pu être exposé professionnellement aux fibres d'amiante dans d'autres emplois que celui considéré. En effet, les dessinateurs (0-32), les peintres en constructions, les boulangers (7-76), les employés d'approvisionnements (3-91), les propriétaires gérants de commerce de détail (4-10) et les agents de maîtrise (7-00) sont retrouvés comme étant à risque avec l'analyse ajustée sur les 10 professions à risque retrouvées dans l'étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM tandis que les rapports de cotes deviennent tous non significatifs avec l'ajustement sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Néanmoins, en l'absence d'une évaluation de l'exposition professionnelle à l'amiante, l'analyse ajustée sur les 10 professions à risque identifiées à partir de l'étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM peut être une bonne approximation pour maîtriser ce biais de confusion.

5.6.2 Professions à risque de mésothéliome

Le tableau 38 fait état de la littérature scientifique concernant les professions et secteurs d'activité retrouvés à risque dans différentes études cas-témoins. Contrairement aux résultats issus de l'étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM [71], quelle que soit la méthode d'analyse considérée, les mécaniciens de véhicules automobiles (8-43) ont été identifiés comme étant significativement à risque de survenue de mésothéliome pleural. Ce résultat est également en accord avec d'autres études cas-témoins ayant réalisé cette analyse [15, 122]. D'autre part, une méta-analyse récente portant sur les mécaniciens concluait que ceux-ci n'étaient pas significativement à risque de mésothéliome pleural [123]. Ce résultat concernant l'excès de risque des mécaniciens automobiles retrouvé dans notre étude permet donc d'apporter un élément nouveau et important dans les discussions actuelles puisque l'excès de risque de cette profession fait l'objet de beaucoup de polémiques. En effet, c'est une des seules activités qui a utilisé en grande majorité (voire exclusivement) des fibres de chrysotile. Ainsi, ce résultat permet de documenter un peu plus l'effet d'une exposition à ce type de fibres dans la genèse du mésothéliome pleural.

Plusieurs autres études cas-témoins ont également analysé le risque de mésothéliome pleural par professions et par secteurs d'activité mais la comparaison avec celles-ci est difficile. En effet, les nomenclatures utilisées pour le codage des professions et des secteurs d'activité sont souvent différentes de celles utilisées dans cette étude.

Comme précisé ci-dessus, nous avons confirmé la plupart des professions retrouvées à risque dans le PNSM [71], à savoir les plombiers et tuyauteurs (8-71), soudeurs et oxycoupeurs (8-72), tôliers-chaudronniers (8-73), monteurs de charpentes et de structures métalliques (8-74), ajusteurs monteurs et installateurs de machines (8-41), charpentiers, menuisiers et parquetiers (9-54), manœuvres non classés ailleurs (9-99) et les ajusteurs-monteurs installateurs de machines et mécaniciens de précision (8-49). Ces risques significatifs pour les plombiers et tuyauteurs, soudeurs et oxycoupeurs, tôliers-chaudronniers, et monteurs de charpentes et de

structures métalliques ont également déjà été identifiés dans d'autres études cas-témoins [21, 23, 122-125]. De même, les ajusteurs monteurs et installateurs de machines (8-41) avaient été identifiés comme étant à risque de mésothéliome pleural dans l'étude de Teschke et al en 1997 [122] et les charpentiers, menuisiers et parqueteurs (9-54) dans les études de Rödelsperger et al en 2001 et de Rake et al en 2009 [21, 23]. Pour les professions de la construction telles que maçons, briqueteurs et carreleurs (9-51) et travailleurs de la construction non classés ailleurs (9-59), l'excès de risque identifié dans le PNSM et dans les études de Rödelsperger et al et Rake et al n'est pas confirmé dans notre étude. En effet, pour les maçons, le risque estimé est significatif avec l'analyse ajustée sur les 10 professions retrouvées à risque dans le PNSM mais devient non significatif avec l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois. Pour les travailleurs de la construction non classés ailleurs, l'excès de risque est non significatif quelle que soit l'analyse considérée.

De plus, par rapport à l'étude du PNSM [71], nous avons également identifié d'autres professions significativement à risque de mésothéliome pleural à savoir : les électriciens d'installation (8-55) (RC=1,74 ; IC 95 % : 0,83-3,53 dans le PNSM), les ouvriers du façonnage et de l'usinage des métaux non classés ailleurs (8-39) (RC=1,65 ; IC 95 % : 0,78-3,49 dans le PNSM), les dockers et manutentionnaires (9-71) (RC=1,39 ; IC 95 % : 0,81-2,39 dans le PNSM) et les conducteurs de machines outils (8-34) (RC=1,72 ; IC 95 % : 0,99-2,78 dans le PNSM).

Tout comme dans l'étude cas-témoins PNSM et contrairement aux études de Teschke et al, Pan et al et Rake et al [21, 71, 122, 125], nous n'avons pas confirmé le risque significatif pour les peintres (9-31) avec l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois (Il est à noter que ce risque est significatif avec l'analyse ajustée sur les 10 professions identifiées comme étant à risque dans le PNSM).

Enfin, nous pouvons remarquer que quelle que soit la stratégie d'analyse, la profession de facteur et messenger (3-70) est retrouvée comme étant significativement à risque de

mésothéliome pleural. Une des hypothèses est que cet excès de risque est lié aux expositions passives des employés de la poste dans les centres de tri. En effet, le flochage de ces bâtiments était plus important que dans la plupart des bâtiments industriels et ainsi il est possible que ce type d'exposition passive ait conduit à un sur-risque de mésothéliome pleural. D'autre part, il n'existe pas de code particulier qui distingue les facteurs des employés des centres de tri. Néanmoins, nous ne pouvons pas exclure que la significativité du rapport de cotes pour cette profession soit liée aux comparaisons multiples. Le problème général posé par les comparaisons multiples est celui du risque de première espèce qui augmente avec le nombre de comparaison effectuée. Ainsi, la probabilité de conclure à tort à une différence significative augmente.

5.6.3 Secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural

Si nous considérons les secteurs d'activité, comme attendu, le secteur de la fabrication de produits minéraux non métalliques non classés ailleurs qui comprend la fabrication de produits à base d'amiante a été retrouvée comme étant significativement à risque de mésothéliome pleural. Ce secteur avait déjà été identifié comme étant à risque dans l'étude du PNSM [71] (secteur de la fabrication de produits à base d'amiante, RC=11,41 ; IC 95 % : 3,60-34,30) mais également dans plusieurs autres études cas-témoins [15, 22, 124, 126, 127]. Nous avons également confirmé tous les secteurs d'activité identifiés comme étant à risque dans le PNSM, à savoir, la construction navale et réparation de navires (3841), la fabrication d'éléments de construction en métal (3813), l'industrie chimique de base à l'exception des engrais (3511), la construction de matériel ferroviaire (3842), le bâtiment et travaux publics (5000), la fabrication d'ouvrages en métaux, à l'exclusion des machines et du matériel non classés ailleurs (3819) et la construction aéronautique (3845). Néanmoins, nous ne confirmons pas l'excès de risque pour le secteur de la fabrication de machines et matériel, à l'exclusion des machines électriques, non classés ailleurs (3829) identifié dans le PNSM.

L'excès de risque pour le secteur de la construction navale et réparations de navires (3841) avait déjà été mis en évidence dans plusieurs autres études [122-126, 128], de même que celui mis en évidence pour le secteur du bâtiment et travaux publics ([21, 23, 124-126, 128]) et pour la fabrication d'ouvrages en métaux et machines [23, 128].

Contrairement à l'étude réalisée dans le cadre du PNSM et à deux autres études cas-témoins [15, 122], nous avons mis en évidence un excès de risque significatif pour le secteur de la réparation des véhicules automobiles et des motocycles (9513). Nous avons également mis en évidence un excès de risque pour un certain nombre de secteurs d'activité qui n'avaient pas été identifiés comme étant significativement à risque dans l'étude du PNSM [71]. Il s'agissait notamment des secteurs de la construction de véhicules automobiles (3843) (RC=0,70 ; IC 95 % : 0,39-1,25 dans le PNSM), la sidérurgie et première transformation de la fonte, du fer et de l'acier (3710) (RC=1,57 ; IC 95 % : 0,85-2,90 pour le PNSM) et le transport par chemin de fer (7111) (RC=1,31 ; IC 95 % : 0,69-2,47 dans le PNSM). Il est à noter que pour ce dernier secteur, le risque est non significatif avec l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois mais est significatif avec l'analyse ajustée sur les 9 secteurs identifiés comme étant à risque de mésothéliome pleural dans l'étude cas-témoins réalisée dans le cadre du PNSM.

Contrairement à l'étude de Agudo et al en 2000 [15], et tout comme dans l'étude du PNSM [71], nous n'avons pas mis en évidence d'excès de risque pour la fabrication de produits en matières plastiques.

Enfin, nous avons identifié d'autres secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural qui n'avaient pas été identifiés à partir de l'étude du PNSM, à savoir la raffinerie de pétrole (identifié dans l'étude de Finkelstein et al en 1996 [129]), la production et première transformation des métaux non ferreux (3720) et la fabrication de machines et matériel spéciaux pour l'industrie, à l'exclusion des machines à travailler le métal et le bois.

Cette analyse du risque par professions et secteurs d'activité à partir de cette étude cas-témoins a donc permis de confirmer des risques significatifs déjà identifiés dans la littérature mais aussi grâce à la puissance de cette étude, nous avons pu mettre en évidence d'autres professions et secteurs d'activité non identifiés jusqu'à présent. D'autre part, nous avons testé trois stratégies d'analyses pour cette étude et même s'il en ressort que l'analyse ajustée sur l'ICE acquis dans les autres emplois est la plus pertinente et que l'analyse ajustée sur les 10 professions à risque identifiées dans l'étude du PNSM est un bon compromis, les analyses non ajustées produisent la plupart du temps des résultats ayant du sens.

Tableau 38 : Professions et secteurs d'activité à risque de mésothéliome pleural. Synthèse de la littérature.

	Rolland 2010	Agudo 2000	Case 2002	Finkel 1996	Hessel 2004	Mag 95 97 00 2001	McDo AD 1980	Muscat 1991	Pan 2005	Rake 2009	Rees 1999	Rodelsp 2001	Saarni 2002	Sinks 1994	Teschke 1997
	h f	h f	f	h	h	h f	h (ras f: Ca? Co?)	h (ras f: 19 Ca, 74 Co)h [f]	h [f]	h f	h f	h	h	h f ?	h f
	Ca 464 (alive) Co 897 (alive)	Ca 102h 30f: H (alive) Co 202h 55f: H (alive)	Ca 10: H (nok) Co 150: P (alive?)	Ca 17: R (death cert) Co 46: R (death cert)	Ca 203: R&H (nok) Co 521: P (nok) & Veter Comp (nok)	Ca 60h 42f: P? (H) (alive) nok Co 167h 106f: P (alive nok)	Ca 344h: H (nok) Co 7h: H (nok)	Ca 105h: H (alive) Co 193h: H (alive)	Ca 1803h 343f: R Co 1524h 294f: R pancrea Longest job (data R)	Ca 512h 110f (alive) Co 1112h 308f (alive)	Ca 123hf: H (alive) Co 119hf cancers & 103hf medical: H (alive)	Ca 125: H (alive) Co 125: P (alive)	Ca 10: cohort (C) Co 30: cohort (C) Data C (boat info)	Ca 93: R (Seer) Co 281: R (Seer) Data R (deaths)	Ca 51: R (alive nok) Co 154: P (alive nok)
	All activities	All activities	Mine	Petroleum refinery	Brake (ship, insulat)	Mine + activities...	All activities	All activities	All activities	All activities	Mine	All activities	Seafarer	All activities	All activities
Industries - OR S															
Synt res, plast mat, mmvf (3513)	12.23	1,18 NS (chem, mmf)										1,33 NS (rubber, plastic)			
Asbestos (3699/NAF)	11.41	2.23 (NACE "DI")	53.8 (asb mines ? asb products?)			13.9 ; 1.6->7.9 ; 7.3 (asb cement)	6.1 (asb products)	8.1 (asb products)			85.5 (asb mines) 27.7 (asb cement)				
Food products n.e.c. (3121)	9.68														
Shipbuild (3841)	9.13	2.08 All T			5.16 ss frein		2.8	82.9 !	12.2 [f: 6.4 f NS]			3.18 All ("engine & veh build")		2.3 All T, 8.2	5.0 (+ process: 7.1)
Fertilizers, pesticides (3512)	8.73														
Metal wood work mach (3823)	6.65														
Ocean water transport (7121)	4.88	0.81 NS All T, S, C													
Serv water transport (7123)	4.19	0.81 NS All T, S, C													
Metal products (3813)	3.82	1.44 NS				0.7 NS (metal industry)									
Spec ind machin equip (3824)	3.39	1.27 NS													
Chemicals no fertilizers (3511)	2.65	1,18 NS (chem, mmf)													
Railroad equipment (3842)	2.53	2.08 All T													
Machin equip no elec (3829)	2.51	1.27 NS													
Construction (5000)	2.25	1.04 NS				0.6 NS ; 1.4 NS (brickwork)	2.6	8.3	1.8			1.0 NS		2.7	1.5 NS
Aircrafts (3845)	1.85	2.08 All T													
Machin fab metal prod nec (3819)	1.82	1.44 NS				0.7 NS (metal industry)									
Occupations - OR S															
Non metal mineral w (9-43)	20.88	3.89						3.2							
Woodworking machin op (812)	11.09														
Insulator (9-56)	6.36				4.14 ss frein		46 !	50.9 !	11.4						
Plumber pipefitter (8-71)	5.57	1.80 NS					4.4 "heater"		4.9		14.6 ("plum/elect/paint")				
Metal preparer errec (8-74)	5.03	1.80 NS					4.4 "heater"								8.3 (+ process 4.6)
Sheet metal work (8-73)	5.00	1.80 NS					4.4 "heater"		4.8 ; 23.0 (boiler)						9.6
Welder flamecutter (8-72)	4.64	1.80 NS					4.4 "heater"		1.9						3.9 NS
Metal moulder (7-25)	4.58														
Construc work nec (9-59)	3.46														
Cabinetmaker (8-71)	2.95														
Machin fitter ass (8-41)	2.59	1.22 NS							1.2 NS						3.2 (machin)
Labourer nec (9-99)	2.50	1.34 NS													
Machin fitter ass nec (8-49)	2.34	1.22 NS							1.2 NS						3.2 (machin)
Carpent joiner parquet (9-54)	1.94	1.30 NS							1.2 NS						
Bricklay stones tile set (9-51)	1.83	1.30 NS				0.6 NS				36.0 ("carpenter")					
Prod sup, gener foreman (7-00)	1.70														
Industries - OR NS															
Petrol refineries (3530)	2.08				24.5 maintenance										2.4 NS (chem petrol)
Rubber, plastic... (3559-60)	0.9-1.9	2.66 (rubber, plastic)													
Manuf mot vehic (3843)	0.70	2.08 All T													
Manufactures nec (3909)	0.93	2.47													
Transports (71)		0.81 NS All T, S, C													
Repair of motor vehicle (9513)	1.20 NS	0.75 NS													
"Other non metall manuf"															0.8 NS (+ proc 0.3 NS)
Occupations - OR NS															
Electrical engineers (0-23)	1.15														
Chemical engineers (0-25)	0.90														
Draughtsmen (0-32)	0.66														
Upholsterer (7-96)	0.76														
Machine tool operators (8-34)	1.70														
Electrician (8-55)	1.84	1.64 NS				1.5 NS			3.8 [f: 2.5 NS]						3.0 NS
Printing pressmen (9-22)	1.73	11.9 "printer"													
Painter, construct (9-31)	1.10								2.6						4.5
Power generating machi op (9-61) 2 cases															
Statio engine & equip oper (9-69)	1.61														
Dockers, freight handlers (9-71)	1.39	2.42 All mat hand, dock, f h													
"Worker in medical industry" 3851	0.84														
"Mechanic"															
"Buildings and handyemen"									1.0 NS ("mechanic")						4.2 ("w medical ind")
"Production fitters "															
"Laboratory technicians"															
"Technicians nec"															
"Professional engineers nec"															

Conclusion

Le mésothéliome pleural est considéré comme très spécifique d'une exposition à l'amiante. Cependant, la forme de la relation dose-effet selon différents indicateurs temporels de l'exposition professionnelle comme l'âge à la première exposition, l'intensité et la durée totale d'exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition n'a pas à ce jour été bien caractérisée du fait de la rareté de la maladie (manque de puissance statistique dans les études de cohortes et dimensions des études cas-témoins publiées). D'autre part, l'hypothèse d'une interaction liée à une co-exposition à l'amiante et à un autre facteur professionnel n'a pas été suffisamment analysée. Le premier travail de cette thèse a donc consisté à construire une large population d'étude. À partir de différentes sources de données qui n'avaient pas été recueillies dans l'objectif de cette étude, nous avons obtenu une population suffisamment importante nous permettant ainsi de disposer d'une puissance statistique suffisante pour répondre aux divers objectifs de cette thèse. Concernant l'évaluation de l'exposition professionnelle, nous avons choisi d'utiliser des MEE. Dans le cadre de cette thèse, il a également été nécessaire de réaliser et valider la MEE relatives aux fibres d'amiante tandis que les autres matrices utilisées ont été réalisées dans le cadre du programme Matgéné. Enfin, une autre caractéristique de cette étude vient de la stratégie d'analyse mise en place pour modéliser les relations dose-effet et temps-effet entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome pleural. En effet, nous avons choisi d'inclure dans un modèle de régression logistique des fonctions souples dites « splines cubiques restreintes ». Ces fonctions splines nous ont ainsi permis de caractériser formellement la forme des relations explorée. Ainsi, l'ensemble des méthodes mises en œuvre dans cette étude nous ont permis d'apporter des informations complémentaires sur l'étiologie du mésothéliome pleural. Concernant la relation entre exposition professionnelle à l'amiante et survenue de mésothéliome, nous avons

confirmé la relation dose-effet et notamment pour les faibles doses mais à partir d'une étude ayant une puissance statistique importante. Nous avons également apporté des éléments nouveaux concernant les relations temps-effet grâce à l'utilisation de méthodes de modélisation encore non utilisées jusqu'à présent pour décrire la relation entre amiante et mésothéliome. Ainsi, nous avons pu mettre en évidence une interaction entre la durée d'exposition et le temps écoulé depuis la dernière exposition. L'effet de la durée totale d'exposition estimé décroît tandis que le temps écoulé depuis la dernière exposition augmente. Une interaction similaire a été retrouvée entre la durée d'exposition et l'âge à la première exposition. L'effet de la durée totale d'exposition décroît tandis que l'âge à la première exposition augmente. Du fait de la longue période de latence entre exposition à l'amiante et survenue de la maladie, le risque de mésothéliome pleural augmente encore même après l'arrêt de l'exposition. Ce n'est qu'aux environs de 30 ans après l'arrêt de l'exposition chez les sujets ayant été exposés moins de 30 ans au cours de leur carrière professionnelle que nous avons pu commencer à observer une faible diminution du risque. Ce dernier résultat peut suggérer une possible clairance des fibres d'amiante par le système respiratoire. Enfin, nous avons mis en évidence que les sujets qui ont été exposés pour la première fois après l'âge de 20 ans ont un risque de mésothéliome plus faible par rapport à ceux qui ont été exposés pour la première fois avant l'âge de 20 ans. Concernant l'analyse de l'effet d'une exposition à d'autres facteurs professionnels sur la survenue de mésothéliome pleural, nous avons montré que la co-exposition aux laines minérales et à l'amiante augmente le risque de survenue de mésothéliome pleural. Ceci peut être le résultat soit : i) de la modification de la clairance des fibres d'amiante par le système respiratoire ou ii) d'un effet cancérigène des laines minérales. Cette multiplication de l'effet n'a pas été retrouvée pour une co-exposition avec la silice cristalline. Et finalement, grâce à cette étude, nous avons pu mettre en évidence de nouvelles professions et de nouveaux secteurs d'activité à risque de

mésothéliome pleural encore non renseignés jusqu'à présent. Plus particulièrement, à partir de cette étude, nous avons retrouvé un excès de risque significatif pour les mécaniciens de véhicules automobiles. Ce dernier résultat permet d'apporter un élément nouveau et important dans les discussions actuelles. En effet, l'excès de risque de cette activité a fait l'objet de beaucoup de polémiques car c'est une des seules qui a utilisé en grande majorité (voire exclusivement) des fibres de chrysotile. Ainsi, ce résultat permet de documenter un peu plus l'effet d'une exposition à ce type de fibres dans la genèse du mésothéliome pleural.

Enfin, des résultats complémentaires seront à apporter à cette étude. En effet, en comparant les résultats issus de cette étude à ceux issus de l'utilisation du modèle de Cox applicable aux données cas-témoins avec variables dépendantes du temps, nous devrions apporter de nouvelles informations sur l'impact des modifications des modalités d'exposition à l'amiante au cours de la carrière professionnelle des sujets sur le risque de survenue de mésothéliome pleural. Par ailleurs, ayant mis en évidence un effet du temps écoulé depuis la dernière exposition dans cette étude, il pourrait être intéressant d'analyser la relation dose-effet en pondérant les épisodes professionnels des sujets par cette dernière variable. De plus, l'effet d'une exposition professionnelle aux fibres céramiques réfractaires n'a pas pu être étudié dans le cadre de cette étude du fait de l'indisponibilité d'un outil d'évaluation de l'exposition professionnelle adéquat. Une MEE spécifique des FCR devrait être rendue publique courant 2011, il serait donc intéressant à cette occasion tout comme pour les laines minérales, d'analyser l'effet d'une co-exposition aux FCR et à l'amiante sur la survenue de mésothéliome pleural. Finalement, avec les données de cette étude, nous n'avons pas pu étudier l'effet des expositions extra-professionnelles et notamment chez les femmes puisque ce type d'exposition concerne la moitié d'entre elles. Ainsi, la mise en place d'une nouvelle étude chez les cas non exposés professionnellement à l'amiante et plus particulièrement chez

les femmes pourrait permettre de documenter l'étiologie du mésothéliome pleural vis-à-vis de ce type d'exposition.

Références bibliographiques

1. Galateau-Salle F. [Recent data in the diagnosis of pleural mesothelioma, a lesional spectrum which never ceases to amaze us]. *Ann Pathol.* 2000; 20 Suppl: S45-50.
2. Galateau-Salle F, Copin MC, Delajartre AY, Vignaud JM, Astoul P, Paireon JC, et al. [Which criteria for the anatomopathologic diagnosis of malignant pleural mesothelioma?]. *Rev Mal Respir.* 2006; 23(4 Pt 3): 11S37-44.
3. Bard M, Ruffie P. Du diagnostic au pronostic : le mésothéliome pleural malin. *Presse Med.* 2002; 31(9): 406-11.
4. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax.* 2000; 55(9): 731-5.
5. RPA. Comprehensive Study on Markets, legislation and safer alternatives for Man-made Vitreous Fibres. Part I: Refractory Ceramic Fibres and Special Purpose Glass Fibres. Non publié. 2006.
6. Mosqueron L, Nedellec V. Inventaire des données française sur la qualité de l'air à l'intérieur des bâtiments. Observatoire de la Qualité de l'Air intérieur. 2001.
7. AFNOR. Norme NF B 20-001. Produits isolants à base de fibres minérales - Vocabulaire. 1998; 8 p.
8. Directive 97/69/CE de la commission du 5 décembre 1997 portant vongt-troisième adaptation au progrès technique de la directive 67/548/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives à la classification, l'emballage et l'étiquetage des substances dangereuses. p. 0019-24.
9. Décret n° 2008-244 du 7 mars 2008 relatif au code du travail (partie réglementaire). La partie réglementaire du code du travail fait l'objet d'une publication spéciale annexée au Journal officiel de ce jour (voir à la fin du sommaire). p. 4482. Texte n° 32.
10. AFNOR. Norme NF EN 481. Atmosphères des lieux de travail - Définition des fractions de taille pour le mesurage des particules en suspension dans l'air. 1993: 16 p.
11. INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris: INSERM. Collection expertises collectives. 1997.

12. McDonald JC, McDonald AD. Epidemiology of mesothelioma. In: Liddell D, Miller K, editors. Mineral fibres and health. Boca Raton, Florida: CRC press; 1991. p. 147-68.
13. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960; 17: 260-71.
14. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44(8): 565-601.
15. Agudo A, Gonzalez CA, Bleda MJ, Ramirez J, Hernandez S, Lopez F, et al. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med.* 2000; 37(2): 159-68.
16. Aguilar-Madrid G, Robles-Perez E, Juarez-Perez CA, Alvarado-Cabrero I, Rico-Mendez FG, Javier KG. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med.* 2010; 53(3): 241-51.
17. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Saves M, de Quillacq A, et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med.* 2006; 63(6): 390-5.
18. Howel D, Arblaster L, Swinburne L, Schweiger M, Renvoize E, Hatton P. Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med.* 1997; 54(6): 403-9.
19. Iwatsubo Y, Paireon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1998; 148(2): 133-42.
20. Pintos J, Parent ME, Case BW, Rousseau MC, Siemiatycki J. Risk of mesothelioma and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *J Occup Environ Med.* 2009; 51(10): 1177-84.
21. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer.* 2009.
22. Rees D, Goodman K, Fourie E, Chapman R, Blignaut C, Bachmann MO, et al. Asbestos exposure and mesothelioma in South Africa. *S Afr Med J.* 1999; 89(6): 627-34.
23. Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlabein H, Romer W, Weitowitz HJ. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results

- from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med.* 2001; 39(3): 262-75.
24. Rogers AJ, Leigh J, Berry G, Ferguson DA, Mulder HB, Ackad M. Relationship between lung asbestos fiber type and concentration and relative risk of mesothelioma. A case-control study. *Cancer.* 1991; 67(7): 1912-20.
 25. Tuomi T, Huuskonen MS, Virtamo M, Tossavainen A, Tammilehto L, Mattson K, et al. Relative risk of mesothelioma associated with different levels of exposure to asbestos. *Scand J Work Environ Health.* 1991; 17(6): 404-8.
 26. Lanphear BP, Buncher CR. Latent period for malignant mesothelioma of occupational origin. *J Occup Med.* 1992; 34(7): 718-21.
 27. 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.
 28. Weill H, Hughes JM, Churg AM. Changing trends in US mesothelioma incidence. *Occup Environ Med.* 2004; 61(5): 438-41.
 29. Hemminki K, Li X. Mesothelioma incidence seems to have leveled off in Sweden. *Int J Cancer.* 2003; 103(1): 145-6.
 30. 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(4): 266-70.
 31. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Astoul P, Bara S, et al. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer.* 2010; 126(1): 232-8.
 32. Baris I, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, et al. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer.* 1987; 39(1): 10-7.
 33. Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(6): 414-7.
 34. Cerrano PG, Jasani B, Filiberti R, Neri M, Merlo F, De Flora S, et al. Simian virus 40 and malignant mesothelioma (Review). *Int J Oncol.* 2003; 22(1): 187-94.
 35. Boffetta P, Saracci R, Andersen A, Bertazzi PA, Chang-Claude J, Cherrie J, et al. Cancer mortality among man-made vitreous fiber production workers. *Epidemiology.* 1997; 8(3): 259-68.

36. Marsh GM, Enterline PE, Stone RA, Henderson VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J Occup Med.* 1990; 32(7): 594-604.
37. Marsh GM, Gula MJ, Youk AO, Buchanich JM, Churg A, Colby TV. Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers: II. Mortality from mesothelioma. *J Occup Environ Med.* 2001; 43(9): 757-66.
38. Simonato L, Fletcher AC, Cherrie JW, Andersen A, Bertazzi P, Charnay N, et al. The International Agency for Research on Cancer historical cohort study of MMMF production workers in seven European countries: extension of the follow-up. *Ann Occup Hyg.* 1987; 31(4B): 603-23.
39. Doll R. Symposium on MMMF, Copenhagen, October 1986: overview and conclusions. *Ann Occup Hyg.* 1987; 31(4B): 805-19.
40. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol 68. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1997.
41. Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Searl A, Bignon J. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg.* 2000; 44(1): 3-14.
42. Steenland K, Mannetje A, Boffetta P, Stayner L, Attfield M, Chen J, et al. Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. *Cancer Causes Control.* 2001; 12(9): 773-84.
43. Lacasse Y, Martin S, Simard S, Desmeules M. Meta-analysis of silicosis and lung cancer. *Scand J Work Environ Health.* 2005; 31(6): 450-8.
44. Pelucchi C, Pira E, Piolatto G, Coggiola M, Carta P, La Vecchia C. Occupational silica exposure and lung cancer risk: a review of epidemiological studies 1996-2005. *Ann Oncol.* 2006; 17(7): 1039-50.
45. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 1994; 51(12): 804-11.
46. Cicioni C, London SJ, Garabrant DH, Bernstein L, Phillips K, Peters JM. Occupational asbestos exposure and mesothelioma risk in Los Angeles County: application of an occupational hazard survey job-exposure matrix. *Am J Ind Med.* 1991; 20(3): 371-9.

47. Orłowski E, Pohlabeln H, Berrino F, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Grossgarten K, et al. Retrospective assessment of asbestos exposure--II. At the job level: complementarity of job-specific questionnaire and job exposure matrices. *Int J Epidemiol.* 1993; 22 Suppl 2: S96-105.
48. Lacourt A, Rolland P, Gramond C, Astoul P, Chamming's S, Ducamp S, et al. Attributable risk in men in two French case-control studies on mesothelioma and asbestos. *Eur J Epidemiol.* 2010.
49. 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.
50. International Standard Classification of Occupations. Genève: International labour organization. 1968.
51. Nomenclature des professions et catégories socioprofessionnelles PCS. seconde édition. Paris: Insee. 1994.
52. Nomenclature d'activités et de produits françaises NAF-CPF. Paris: Insee. 1999.
53. International Standard Industrial Classification of all Economic Activities (Revision 2). New york: United States. 1975.
54. Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, Fletcher AC, Gerin M, Glass DC, et al. Job exposure matrices in industry. *Int J Epidemiol.* 1993; 22 Suppl 2: S10-5.
55. Fevotte J, Pilorget C, Luce D. Recommandations pour le codage des emplois dans le cadre d'études épidémiologiques. Rapport d'étude. Paris: DST-InVS. Juin 2006.
56. Fevotte J, Luce D. Le programme Matgéné. Matrices emplois-expositions en population générale. Etat d'avancement - septembre 2005. Paris: DST-InVS; Avril 2006.
57. Audignon-Durand S, Rolland P, Orłowski E, Ducamp S, Brochard P, Goldberg M. Evalutil : une base de données d'évaluation des expositions professionnelles aux fibres. *Info Respiration.* 2006; 72: 15-6.
58. Bouyer J, Hemon D. Studying the performance of a job exposure matrix. *Int J Epidemiol.* 1993; 22 Suppl 2: S65-71.
59. Lacourt A, Brochard P, Ducamp S. Matrice emplois-expositions aux fibres d'amianté : Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres d'amianté. Paris: DST-InVS; 2010.

60. Lacourt A, Brochard P, Houot M. Présentation d'une matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante : Quelques applications à un échantillon de population en France. Paris: DST-InVS; 2010.
61. Ducamp S, Matgéné. Gdt. Eléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres minérales artificielles. Matrices emplois expositions aux fibres minérales artificielle (FMA) : laines minérales, fibres céramiques réfractaires (FCR). Paris: DST-InVS; Octobre 2008.
62. Legrand E. Comparaison régression logistique conditionnelle/non conditionnelle pour données cas-témoins appariées en fréquence: Rapport de stage master 2 professionnel Biostatistique. Isped. Bordeaux; 2010.
63. Leffondre K, Wynant W, Cao Z, Abrahamowicz M, Heinze G, Siemiatycki J. A weighted Cox model for modelling time-dependent exposures in the analysis of case-control studies. *Stat Med.* 2010; 29(7-8): 839-50.
64. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med.* 2010.
65. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control.* 1974; 19: 719-23.
66. Pan W. Akaike's information criterion in generalized estimating equations. *Biometrics.* 2001; 57(1): 120-5.
67. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, Rachet B. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol.* 2002; 156(9): 813-23.
68. Cox D. Regression models and life tables (with discussion). *J R Statist Soc B.* 1972; 63: 269-76.
69. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J. Evaluation of Cox's model and logistic regression for matched case-control data with time-dependent covariates: a simulation study. *Stat Med.* 2003; 22(24): 3781-94.
70. Leffondre K, Wynant W, Cao Z, Abrahamowicz M, Heinze G, Siemiatycki J. A weighted cox model for modelling time-dependent exposures in the analyses of case-control studies. (soumis). 2009.
71. Rolland P, Gramond C, Lacourt A, Astoul P, Chamming's S, Ducamp S, et al. Occupations and industries in France at high risk for pleural mesothelioma: A population-based case-control study (1998-2002). *Am J Ind Med.* 2010.
72. Desabie J. Théorie et pratique des sondages. Paris: Dunod. 1966.

73. Guilbert P, Baudier F, Arwidson P. comparaison de 2 modalités d'enquête sur les comportements et attitudes au sujet de l'alcool, du tabac et des drogues illégales. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1999; 47(2): 129-38.
74. Bouyer J, Hemon D. Retrospective evaluation of occupational exposures in population-based case-control studies: general overview with special attention to job exposure matrices. *Int J Epidemiol*. 1993; 22 Suppl 2: S57-64.
75. Plato N, Steineck G. Methodology and utility of a job-exposure matrix. *Am J Ind Med*. 1993; 23(3): 491-502.
76. Imbernon E, Goldberg M, Spyckerell Y, Bonenfant S, Fournier B. Utilisation d'une matrice emplois-exposition pour l'identification des expositions professionnelles à l'amiante. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2004; 52(1): 7-17.
77. Albin M, Magnani C, Krstev S, Rapiti E, Shefer I. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. *Environ Health Perspect*. 1999; 107 Suppl 2: 289-98.
78. Siemiatycki J, Dewar R, Richardson L. Costs and statistical power associated with five methods of collecting occupation exposure information for population-based case-control studies. *Am J Epidemiol*. 1989; 130(6): 1236-46.
79. Gramond C, Rolland P, Lacourt A, Ducamp S, Chamming's S, Creau Y, et al. Choice of rating method for assessment of occupational asbestos exposure; data from a case-control study in France. *Am J Ind Med*. 2010; Soumis.
80. Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, et al. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med*. 2002; 59(9): 575-93; discussion 94.
81. Neuhauser M, Becher H. Improved odds ratio estimation by post hoc stratification of case-control data. *Stat Med*. 1997; 16(9): 993-1004.
82. Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know? *Eur J Cancer Prev*. 2009.
83. Goldberg S, Rey G, Luce D, Gilg Soit Ilg A, 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): 417-21.
84. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, Brollo A, Ramani L, Zuch C. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev*. 1997; 6(2): 162-6.
85. Berry G, Pooley F, Gibbs A, Harris JM, McDonald JC. Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhal Toxicol*. 2009; 21(2): 168-72.

86. Newhouse ML, Berry G. Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med.* 1976; 33(3): 147-51.
87. Peto J, Doll R, Hermon C, Binns W, Clayton R, Goffe T. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg.* 1985; 29(3): 305-55.
88. Price B, Ware A. Mesothelioma: risk apportionment among asbestos exposure sources. *Risk Anal.* 2005; 25(4): 937-43.
89. Barone-Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B, et al. Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos: Possible role of asbestos clearance. *Int J Cancer.* 2008; 123(4): 912-6.
90. Berry G. Prediction of mesothelioma, lung cancer, and asbestosis in former Wittenoom asbestos workers. *Br J Ind Med.* 1991; 48(12): 793-802.
91. McDonald JC, Harris JM, Berry G. Sixty years on: the price of assembling military gas masks in 1940. *Occup Environ Med.* 2006; 63(12): 852-5.
92. Musk AW, De Klerk NH, Olsen N, Hansen J, Ambrosini G, Fritschi L, et al. Mortality in miners and millers of crocidolite in western Australia : follow-up to 1999. *Ann Occup Hyg.* 2002; 46(Supplement 1): 90-2.
93. Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Ann N Y Acad Sci.* 1991; 643: 1-14.
94. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med.* 2008; 65(3): 164-70.
95. Berry G. Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and the biopersistence of the fibers. *Inhal Toxicol.* 1999; 11(2): 111-30.
96. Pesch B, Taeger D, Johnen G, Gross IM, Weber DG, Gube M, et al. Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. *Int J Hyg Environ Health.* 2010; 213(1): 44-51.
97. Seidman H, Selikoff IJ, Gelb SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med.* 1986; 10(5-6): 479-514.
98. 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): 488-94.

99. 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): 760-5.
100. Finkelstein MM. The exposure-response relationship for mesothelioma among asbestos-cement factory workers. *Toxicol Ind Health*. 1990; 6(6): 623-7.
101. Frost G, Harding AH, Darnton A, McElvenny D, Morgan D. Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. *Br J Cancer*. 2008; 99(5): 822-9.
102. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, Palmas A, Turbiglio M, Negri E, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer*. 2005; 92(3): 580-6.
103. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, Negri E, Discalzi G, La Vecchia C. First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality. *Br J Cancer*. 2007.
104. Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, Dement JM. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med*. 2007; 64(9): 616-25.
105. Loomis D, Dement JM, Wolf SH, Richardson DB. Lung cancer mortality and fibre exposures among North Carolina asbestos textile workers. *Occup Environ Med*. 2009; 66(8): 535-42.
106. Greenland S. Problems in the average-risk interpretation of categorical dose-response analyses. *Epidemiology*. 1995; 6(5): 563-5.
107. Zhao LP, Kolonel LN. Efficiency loss from categorizing quantitative exposures into qualitative exposures in case-control studies. *Am J Epidemiol*. 1992; 136(4): 464-74.
108. Wartenberg D, Savitz DA. Evaluating exposure cutpoint bias in epidemiologic studies of electric and magnetic fields. *Bioelectromagnetics*. 1993; 14(3): 237-45.
109. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology*. 1995; 6(4): 356-65.
110. Smith PL. Splines as a useful and convenient statistical tool. *The American Statistician*. 1979; 33: 57-62.
111. Steenland K. Smoothing is soothing, and splines are fine. *Occup Environ Med*. 2005; 62(3): 141-2.
112. Schwartz J, Laden F, Zanobetti A. The concentration-response relation between PM(2.5) and daily deaths. *Environ Health Perspect*. 2002; 110(10): 1025-9.

113. Steenland K, Deddens JA. A practical guide to dose-response analyses and risk assessment in occupational epidemiology. *Epidemiology*. 2004; 15(1): 63-70.
114. Cheng H, Aylward L, Beall C, Starr TB, Brunet RC, Carrier G, et al. TCDD exposure-response analysis and risk assessment. *Risk Anal*. 2006; 26(4): 1059-71.
115. Brenner H, Blettner M. Controlling for continuous confounders in epidemiologic research. *Epidemiology*. 1997; 8(4): 429-34.
116. Albin M, Jakobsson K, Attewell R, Johansson L, Welinder H. Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents. *Br J Ind Med*. 1990; 47(9): 602-10.
117. De Klerk NH, Musk AW, Armstrong BK, Hobbs MST. Diseases in miners and millers of crocidolite from Wittenoom, Western Australia: a further follow-up to december 1986. *Ann Occup Hyg*. 1994; 38(Supp 1): 647-55.
118. Hughes JM, Weill H, Hammad YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med*. 1987; 44(3): 161-74.
119. McDonald AD, Case BW, Churg A, Dufresne A, Gibbs GW, Sebastien P, et al. Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers: epidemiology and aetiology. *Ann Occup Hyg*. 1997; 41(6): 707-19.
120. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, Negri E, Bilei T, La Vecchia C. Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med*. 2009; 66(12): 805-9.
121. Sluis-Cremer GK. Asbestos disease at low exposures after long residence times. *Ann N Y Acad Sci*. 1991; 643: 182-93.
122. Teschke K, Morgan MS, Checkoway H, Franklin G, Spinelli JJ, van Belle G, et al. Mesothelioma surveillance to locate sources of exposure to asbestos. *Can J Public Health*. 1997; 88(3): 163-8.
123. Hessel PA, Teta MJ, Goodman M, Lau E. Mesothelioma among brake mechanics: an expanded analysis of a case-control study. *Risk Anal*. 2004; 24(3): 547-52.
124. McDonald AD, McDonald JC. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer*. 1980; 46(7): 1650-6.
125. Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(8): 1019-25.

126. Muscat JE, Wynder EL. Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer Res.* 1991; 51(9): 2263-7.
127. Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: a case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect.* 2001; 109(9): 915-9.
128. Sinks T, Goodman MT, Kolonel LN, Anderson B. A case-control study of mesothelioma and employment in the Hawaii sugarcane industry. *Epidemiology.* 1994; 5(4): 466-8.
129. Finkelstein MM. Asbestos-associated cancers in the Ontario refinery and petrochemical sector. *Am J Ind Med.* 1996; 30(5): 610-5.
130. Goldberg M, Goldberg S, Luce D. Disparités régionales de la reconnaissance du mésothéliome de la plèvre comme maladie professionnelle en France (1986-1993). *Rev Epidemiol Sante Publique.* 1999; 47(5): 421-31.
131. Imbernon E. Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Rapport d'étude. Paris: InVS-DST; 2003.
132. Goldberg M, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Chamming's S, Ducamp S, Galateau-Salle F, et al. Le programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) : présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998-2004). Rapport d'étude. Paris: DST-InVS. Août 2006.

Liste des publications

Publications :

Lacourt A, Rolland P, Gramond C, Astoul P, Chamming's S, Ducamp S, et al. Attributable risk in men in two French case-control studies on mesothelioma and asbestos. Eur J Epidemiol. 2010.

Rolland P, Gramond C, Lacourt A, Astoul P, Chamming's S, Ducamp S, et al. Occupations and industries in France at high risk for pleural mesothelioma: A population-based case-control study (1998-2002). Am J Ind Med. 2010.

Lacourt A, Leffondré K, Gramond C, Ducamp S, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Houot M, Imbernon E, Févotte J, Goldberg M and Brochard P. Associations between temporal patterns of occupational asbestos exposure on risk of pleural mesothelioma: results from a french pooled case-control study. American journal of Epidemiology. (soumis).

Gramond C, Rolland P, Lacourt A, Ducamp S, Chamming's S, Creau Y, Hery M, Orłowski E, Paris C, Laureillard J, Mohammed-Brahim B, Pairon JC, Goldberg M and Brochard P for the PNSM Study Group. Choice of rating method for assessment of occupational asbestos exposure; data from a case-control study in France. American journal of Industrial Medicine (soumis).

Communications orales :

Brochard P, Briand A, Gramond C, Ducamp S, Audignon S, Galateau-Sallé F, Pairon JC, Astoul P, Chamming's, Gilg Soit Ilg A, Imbernon E, Goldberg M, Rolland P. Female pleural mesothelioma in a French population-based case-control study. ERS, Vienne, septembre 2009.

Florence Guida, Alexandra Papadopoulos, Sylvie Cénée), Diane Cyr, Farida Lamkarkach, Oumar Gaye, Aude Lacourt, Stéphane Ducamp, Patrick Brochard, Joëlle Févotte, Danièle

Luce, Isabelle Stücker. Fibres minérales artificielles et cancer du poumon : Une approche par matrice emplois-expositions dans l'étude ICARE. ADEREST, Pont à Mousson, Septembre 2010.

Communications affichées :

Lacourt A, Leffondré K, Gramond G, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Houot M, Imbernon E, Févotte J, Goldberg M, Chamming's S and Brochard P. Mésothéliome et amiante : étude des paramètres temporels d'exposition chez les hommes, France, 13ème colloque Aderest, Pont à Mousson, septembre 2010.

Lacourt A, Leffondré K, Gramond C, Imbernon E, Goldberg M et Brochard P. Mésothéliome et amiante : étude des paramètres temporels d'exposition professionnelle. Congrès international d'épidémiologie "du nord au sud" - ADEL-EPITER - actualité du Pharo, Marseille, septembre 2010.

Lacourt A, Leffondré K, Gramond C, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Chamming's S, Goldberg M, Imbernon E, Févotte J, Houot M and Brochard P. Estimation of the Effects of Temporal Patterns of Occupational Asbestos Exposure on Risk of Pleural Mesothelioma: Results From a French Pooled Case-Control Study. IMIG, Kyoto, septembre 2010.

Lacourt A, Leffondré K, Gramond C, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Chamming's S, Goldberg M, Imbernon E, Févotte J, Houot M, Iwatsubo Y, Brochard P. Mésothéliome et amiante : étiologie professionnelle chez les hommes. 31e congrès National de Médecine et Santé au Travail, Toulouse, juin 2010.

Chapitre de livre :

Brochard PB, Rinaldo M, Canal M, Briand A. Amiante et affections respiratoires non cancéreuses, in Traité de Pneumologie, Aubier M, Bruno C, Fournier M, Mal H, Editor. 2009, Flammarion : p. 834-840.

Autre :

Lacourt A. Pathologies professionnelles et environnementales liées à l'exposition à des fibres minérales artificielles. Bulletin de veille scientifique n°12. Afsset.

Annexes

Annexe 1 : le programme national de surveillance du mésothéliome : description générale

Annexe 2 : questionnaire administré dans l'étude cas-témoins réalisée entre 1987-1993

Annexe 3 : questionnaire administré pour l'enquête des cas enregistrés dans le PNSM

Annexe 4 : synthèse des études cas-témoins portant sur le mésothéliome pleural – document de travail

Annexe 5 : guide technique de la matrice emplois-exposition amiante « version 2007 »

Annexe 6 : document synthétique de la matrice emplois-exposition amiante « version 2007 »

Annexe 7 : articles publiés

Annexe 7.1 : Attributable risk in men in two French case-control studies on mesothelioma and asbestos

Annexe 7.2 : Occupations and Industries in France at High Risk for Pleural Mesothelioma: A Population-Based Case-Control Study (1998–2002)

Annexe 8 : manuscrits soumis

Annexe 8.1 : Association Between Temporal Patterns of Occupational Asbestos Exposure and the Risk of Pleural Mesothelioma: Results From a French Pooled Case-Control Study

Annexe 8.2 : Choice of rating method for assessment of occupational asbestos exposure; data from a case-control study in France

Annexe 1 : le programme national de surveillance du mésothéliome : description générale

Un des constats majeurs de l'Expertise collective de l'Inserm [11] était l'immense fossé séparant l'état des connaissances scientifiques acquises au cours des décennies de recherche internationales et celui des connaissances sur la situation française. En 1996, on ne disposait pas de données sur la fréquence des cancers occasionnés par l'amiante, sur leur évolution passée et les prévisions d'évolution future, sur les fractions de risque de mésothéliome attribuables à l'amiante, sur les groupes de population et notamment sur les métiers et les secteurs d'activité concernés, ou encore sur le fonctionnement des processus de reconnaissance de ces cancers au titre des maladies professionnelles.

A la demande de la Direction des relations du travail (DRT) et de la Direction générale de la santé (DGS), le PNSM qui associe plusieurs équipes aux compétences complémentaires coordonnées par le Département santé travail (DST) de l'Institut de veille sanitaire (InVS) a été mis en place en 1998. Le PNSM est un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française, à travers le suivi permanent du mésothéliome pleural. En effet, cette maladie est considérée comme étant un marqueur fiable de l'exposition à l'amiante au niveau populationnel et l'analyse du mésothéliome permet de juger indirectement de l'impact de l'exposition à l'amiante sur les populations.

Objectifs du PNSM

Le PNSM a donc pour but général de constituer un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française. De façon plus précise, les objectifs du PNSM sont les suivants :

- estimer l'incidence nationale du mésothéliome en France et son évolution : le diagnostic de mésothéliome pleural est difficile mais celui-ci tend à s'améliorer en raison d'une

meilleure attention des médecins soignants à cette maladie et des progrès des méthodes anatomopathologiques de diagnostic. De plus, il n'est pas possible de se reposer uniquement sur les données de mortalité par cause pour connaître avec fiabilité l'incidence de la maladie, en raison des imprécisions de la codification des décès pour cette cause. L'analyse de l'évolution dans le temps de l'incidence du mésothéliome nécessite donc des procédures spécifiques pour estimer de façon valide l'incidence sur une longue période. Les prévisions d'évolution à long terme pourront également être régulièrement affinées grâce à l'obtention de longues séries fiables ;

- contribuer à améliorer le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome : la standardisation des procédures de confirmation du diagnostic et le caractère extensif du PNSM permettent de centraliser de très nombreux cas qui font l'objet d'une procédure diagnostique homogène, bénéficiant constamment de l'amélioration des techniques anatomopathologiques et de la confrontation anatomoclinique ;
- contribuer à la recherche d'autres facteurs étiologiques potentiels : d'autres facteurs de risque du mésothéliome font l'objet d'hypothèses étiologiques. Le virus SV 40 et les radiations ionisantes sont soupçonnés de pouvoir induire des mésothéliomes. De plus, les fibres minérales artificielles présentent des caractéristiques faisant craindre un effet potentiel sur la survenue du mésothéliome. Enfin, il reste également à étudier le risque associé à des niveaux faibles d'exposition les effets cancérogènes à des niveaux faibles d'expositions expositions faibles ;
- décrire la distribution des mésothéliomes par profession et par secteur d'activité : la diminution progressive des niveaux d'exposition à l'amiante, l'évolution des métiers et des techniques nécessitent de suivre régulièrement la façon dont le mésothéliome pleural se distribue au sein des professions et des secteurs d'activités, dans l'optique d'une

meilleure organisation de la prévention et pour faciliter la prise en charge des maladies induites par l'amiante au titre des maladies professionnelles ;

- estimer la proportion de mésothéliomes en France attribuables aux différentes sources d'exposition à l'amiante : il est important de quantifier la fraction de risque attribuable à des expositions professionnelles afin d'en évaluer l'impact sur la santé de la population française ;
- évaluer les processus de reconnaissance du mésothéliome de la plèvre comme maladie professionnelle : une étude [130, 131] portant sur la période 1986 à 1993 avait estimé qu'en France, seulement 25 % des cas de mésothéliome pleural faisaient l'objet d'une indemnisation au titre des maladies professionnelles. Cette étude avait également mis en évidence d'importantes disparités géographiques d'indemnisation. Il est donc important d'analyser ces phénomènes de façon permanente afin de faciliter une meilleure prise en charge et de tenir compte des évolutions, notamment du fait de la mise en place récente du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva) qui modifie profondément les procédures d'indemnisation.

Organisation générale et valorisation du programme

Pour répondre à l'ensemble de ces objectifs, le PNSM est actuellement organisé autour de quatre volets principaux :

- un volet « incidence » sous la responsabilité du DST de l'InVS et en coopération avec le réseau Francim des Registres du cancer depuis 2004 ;
- un volet « confirmation anatomopathologique et clinique » pris en charge par le Laboratoire d'anatomie pathologique du CHU de Caen et le Groupe Mésopath, ainsi que par le Département des maladies respiratoires de l'Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille ;
- un volet « médico-social » pris en charge par l'Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris Île-de-France (IIMTPIF), Paris ;

- un volet « étiologie » sous la responsabilité du Laboratoire santé travail environnement (LSTE), Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement (Isped), Université Victor Segalen Bordeaux 2, Bordeaux.

D'autres structures ont été mises en place pour assurer le bon fonctionnement des volets du PNSM :

- des centres locaux qui prennent en charge le recueil de données individuelles dans les départements du PNSM ;
- un comité de coordination technique pris en charge par le DST de l'InVS ;
- un comité scientifique : ce comité indépendant a été établi lors de la mise en place du PNSM.

Les travaux de recherche réalisés à partir du PNSM n'ont pu commencer que de façon relativement récente, du fait des très longs délais qui ont été nécessaires pour mettre en place le PNSM de façon opérationnelle et pour obtenir des données consolidées. C'est pourquoi les publications dans des journaux scientifiques internationaux sont encore peu nombreuses. La principale publication est un article général publié dans une revue internationale [17] et présentant le PNSM dans son ensemble. Un rapport institutionnel présentant le PNSM [132] et faisant le bilan des premières années de fonctionnement a également été diffusé par le DST de l'InVS. D'autre part, les premiers résultats obtenus ont aussi été présentés dans divers congrès scientifiques et de santé publique.

La valorisation du volet « étiologie » est à son commencement. Un premier article ayant pour objectif de présenter de façon générale l'étude cas-témoins (descriptif complet des sujets et du risque par profession et par secteur d'activité) a été accepté à l'American journal of industrial medicine. Un autre article concernant la part attribuable à l'exposition à l'amiante (professionnelle et non professionnelle) est en cours de rédaction.

Annexe 2 : questionnaire administré dans l'étude cas-témoins réalisée entre 1987-1993

I. IDENTIFICATION

NUMERO DE DOSSIER

--	--	--	--	--

NUMERO D'ANONYMAT

--	--	--

NOM :

PRENOM :

SEXE :

CAS :

TEMOIN :

ETHNIE :

DATE DE NAISSANCE
(jour/mois/année)

LIEU DE NAISSANCE
(ville/département)

LIEU DE RESIDENCE
(ville/département)

ANAPATH

DATE DU DIAGNOSTIC

NOM DU LABORATOIRE

NOM DU MEDECIN ANAPATH

N° DE LAME

ENTRETIEN

COOPERATION DU MALADE :

BONNE

MOYENNE

MAUVAISE

DUREE DE L'ENTRETIEN :
(heure/minute)

DATE DE L'ENTRETIEN :
(jour/mois/année)

LIEU DE L'ENTRETIEN

COORDONNEES DU

MEDECIN

NOM DE L'ENQUETEUR

4 . Pour les sujets fumant le cigare ou le cigarillos :

Marques de cigares ou de cigarillos ?	de quelle taille ?	Combien par semaine	De quel âge à quel âge ?
.....	petit <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> gros <input type="checkbox"/>/sm	de.....ans à ans
.....	petit <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> gros <input type="checkbox"/>/sm	de.....ans à ans
.....	petit <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> gros <input type="checkbox"/>/sm	de.....ans à ans
.....	petit <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> gros <input type="checkbox"/>/sm	de.....ans à ans
.....	petit <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> gros <input type="checkbox"/>/sm	de.....ans à ans
.....	petit <input type="checkbox"/> moyen <input type="checkbox"/> gros <input type="checkbox"/>/sm	de.....ans à ans

5 . Pour les sujets fumant la pipe

quel tabac ?	Poids du paquet (gr) ?	Combien de paquet par mois ?	de quel âge à quel âge ?
.....gr/mois	de.....ans à ans
.....gr/mois	de.....ans à ans
.....gr/mois	de.....ans à ans
.....gr/mois	de.....ans à ans
.....gr/mois	de.....ans à ans
.....gr/mois	de.....ans à ans

6 . Nombre de PA :

7 . Vivez-vous ou avez-vous vécu avec des fumeurs ?

oui non

si oui, pendant combien d'années ? ans

8 . Travaillez-vous ou avez-vous travaillé dans un local avec des fumeurs ?

oui non

Si oui, pendant combien d'années ? ans

III - RENSEIGNEMENTS PROFESSIONNELS

N° d'anonymat

--	--	--

1 . A quel âge avez-vous quitté l'école ?

2 . Avec quel diplôme ?

3 . Avez-vous effectué une (ou plusieurs) périodes de formation professionnelle ?

oui non

de..... à

si oui, remplir une fiche.

4 . Avez-vous effectué votre service militaire ?

oui non

si oui, remplir une fiche.

5 . Avez-vous eu une activité militaire hors service national ?

oui non

si oui, remplir une fiche.

6 . Avez-vous eu une activité en tant que prisonnier ou STO ?

oui non

si oui, remplir une fiche.

Nous allons vous demander de nous décrire par ordre chronologique tous les métiers que vous avez exercés pendant plus de 6 mois au cours de votre vie professionnelle (vous considérez comme nouvel emploi tout changement d'entreprise, de lieu de travail, de fonction ou de poste de travail) incluez les périodes d'apprentissage et les périodes militaires.

emploi n°

année de début

année de fin

1 . Description de l'entreprise

- Nom et adresse de l'entreprise

.....

.....

- Activité principale de l'entreprise

.....

.....

- Taille de l'entreprise : salariés

- L'entreprise avait-elle d'autres activités ? oui non ne sait pas

si oui, lesquelles :

.....

.....

2 . Description de votre emploi

- Quelle était votre fonction ?

- Quel était votre niveau de qualification ?

- Etait ce un travail à : temps plein temps partiel

- Quels étaient vos horaires de travail?

- Dans quel département, atelier ou service étiez-vous ?

- Pourriez-vous nous décrire le lieu ? (local, bureau, atelier etc..., grandeur, nombre de personnes) : ...

.....

.....

- Cet emploi était-il purement de bureau ou administratif ? oui non

4 . Donnez les noms ou appellations des produits que vous utilisez, leurs marques:

.....
.....
.....

5 . Y avait-il des nuisances dans l'endroit où vous travailliez ? (poussières, fumées, émanations, odeurs etc...)

oui non

si oui, lesquelles ? de quelle origine ? dans quelles circonstances ?

.....
.....

6 . Environnement de votre poste de travail

. Y avait-il des installations de protection dans l'endroit où vous travailliez ? (cabine, capotage, aspiration, ventilation...)

.....
.....

. Portiez-vous un des éléments suivants ? rien , lunettes , masques , vêtements , casques , autre (préciser) :

Si oui, précisez en quoi et pourquoi :

.....
.....

. Quels travaux étaient effectués par les autres autour de vous ?

.....
.....

. Avez-vous déjà eu à remplacer quelqu'un d'autre ? si oui, quelles étaient vos tâches et à quelle fréquence ? :

.....
.....

7 . Appréciation de ce travail

. Votre activité professionnelle nécessitait elle un effort physique important, en particulier un port de charge important ?

oui non ne sait pas

QUESTIONNAIRE PROFESSIONNEL COMPLEMENTAIRE

Nous souhaiterions préciser certains détails de vos activités professionnelles aux postes que vous venez de mentionner (une fiche par emploi).

Emploi N° :

1. Avez-vous manipulé directement :

1. 1. de l'amiante ?

oui

non

si oui,

* Fréquence

* Sous quelle forme ?

1. 2. Des fibres minérales synthétiques (fibres de verre, laine de verre, et de roche, de laitiers, fibres de carbone, de zirconium) ?

oui

non

si oui,

* Fréquence

* Sous quelle forme ?

1. 3. Avez-vous porté régulièrement des vêtements de protection en amiante ?

oui

non

si oui,

* Fréquence

* Sous quelle forme ?

1. 4. Avez-vous travaillé dans des locaux floqués à l'amiante ?

oui

non

1. 5. Y avait-il dans votre lieu de travail des éléments recouverts d'amiante ?

oui

non

2. Y avait-il dans le voisinage immédiat de votre poste de travail, des collègues utilisant régulièrement (tous les jours) de l'amiante ? :

oui

non

si oui,

* Précisez

* Fréquence

3. Remarques particulières :

IV . ACTIVITES DE LOISIRS

N° d'anonymat

--	--	--

En dehors de votre activité professionnelle, avez-vous pratiqué régulièrement (chaque semaine ou chaque mois) l'une des activités suivantes. Les activités non déclarées font partie de cette rubrique.

1 . Utilisation (perçage, sciage) de panneaux ou tuyaux en fibrociment ?

oui non

(année) de à

Fréquence :

2 . Utilisation de matériaux d'isolation ou de couverture ?

oui non

(année) de à

Fréquence :

Avec quels matériaux ? :

3 . Travaux de calorifugeage (entretien de chaudière)

oui non

(année) de à

Fréquence :

4 . Soudure : type de soudure :

oui non

(année) de à

Fréquence :

5 . Réfection de freins et d'embrayages

oui non

(année) de à

Fréquence :

6 . Avez-vous déjà manipulé des matériaux à base d'amiante ?

oui non

(année) de à

Fréquence :

Avec quels matériaux ? :

7 . Avez-vous déjà manipulé des matériaux à base de fibres minérales synthétiques (fibre de verre, laine de verre et de roche, fibres de carbone, de zirconium) ?

oui non

(année) de à

Fréquence :

8 . Y-avait-il chez vous des éléments recouverts d'amiante (plaques protections, table à repasser etc...) ?

oui non

(année) de à

Fréquence :

9 . Remarques (pollution intérieure, autres expositions etc...)

oui non

(année) de à

Fréquence :

N.B. : Fréquence : (1) plus d'une fois par semaine

(2) moins d'une fois par semaine et plus d'une fois par mois

(3) moins d'une fois par mois

Habitez-vous ou avez-vous habité dans un pavillon ?

oui non

Si oui, à quelle période ?

5 . Parmi vos proches (parents, frères, et soeurs, enfants) une des maladies suivantes a t-elle été diagnostiquée ?

	oui	non	père	mère	frère	soeur	enfant(s)
Asthme	<input type="checkbox"/>						
Diabète	<input type="checkbox"/>						
Cancer*	<input type="checkbox"/>						
HTA	<input type="checkbox"/>						
Autre	<input type="checkbox"/>						

* Pouvez-vous préciser la localisation ?

.....

Remarques :

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Annexe 3 : questionnaire administré pour l'enquête des cas enregistrés dans le PNSM

ENQUÊTE NATIONALE SANTÉ ENVIRONNEMENT

IDENTIFIANT

N°PNSM :	
	Année d'incidence Dépt N° d'ordre

Comment remplir ce questionnaire ?

- Dans une première partie (volet blanc), indiquez la liste de tous les **EMPLOIS** que vous avez exercés au cours de votre vie professionnelle, en commençant par le dernier.
- Dans une deuxième partie (volet bleu), indiquez la liste de tous les **DOMICILES** où vous avez habité depuis votre naissance, en commençant par le dernier.
- Dans une troisième partie (volet jaune), indiquez la liste de tous les **ETABLISSEMENTS SCOLAIRES** (école, collège, lycée, université, ...) que vous avez fréquentés, en commençant par le dernier.

Une fois rempli, conservez ce questionnaire. Un enquêteur prendra contact avec vous dans les prochains jours et vous demandera de bien vouloir le lui remettre.

Si vous souhaitez des informations complémentaires concernant ce questionnaire, vous pouvez appeler dès à présent l'équipe de l'Enquête Nationale Santé Environnement au numéro suivant :

 _____

Merci de votre coopération.

LISTE DE VOS EMPLOIS

Indiquez la liste de tous vos emplois en commençant par le dernier (Emploi n°1).

N'oubliez pas d'inclure les périodes d'apprentissages et les périodes militaires.

Attention : Indiquez uniquement les emplois que vous avez exercés en totalité plus de 6 mois.

Vous pouvez indiquer jusqu'à 10 emplois.

Si vous avez exercé plus de 10 emplois, complétez sur papier blanc.

LISTE DE VOS DOMICILES

Indiquez la liste de tous vos domiciles en commençant par le dernier (Domicile n°1).

Attention : Indiquez uniquement les domiciles où vous avez habité en totalité plus de 6 mois.

Vous pouvez indiquer jusqu'à 10 domiciles.

Si vous avez habité plus de 10 domiciles, complétez sur papier blanc.

Domicile n°1

- Adresse _____

- Année de début dans ce domicile |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| • Année de fin dans ce domicile |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_|
- Quel type de logement était-ce ?
 maison appartement ou HLM maison de retraite
 hôtel établissement pénitentiaire foyer/centre social
 autre, précisez _____ ne sait pas
- En quelle année ce logement a-t-il été construit ?
 avant 1940 1940-50 1950-60 1960-70
 1970-80 1980-90 après 1990 ne sait pas
- Y avait-il une isolation contre le froid ou contre la chaleur ? oui non ne sait pas
- Y avait-il un système de ventilation ou de climatisation ? oui non ne sait pas
- Comment ce logement était-il chauffé ?
 radiateurs électriques chaudière cheminée cuisinière poêle
 air pulsé (soufflerie) autre, précisez _____ ne sait pas
- Y avait-il une cour ? oui non ne sait pas
- Y a-t-il eu des travaux de construction, démolition, rénovation, isolation, ventilation, chauffage ? oui non ne sait pas

Ne rien inscrire dans ce cadre

Ne rien inscrire dans ce cadre

LISTE DE VOS ÉTABLISSEMENTS SCOLAIRES

Indiquez la liste de tous vos établissements (école, collège, lycée, université...) en commençant par le dernier (Etablissement scolaire n°1).

Attention : Indiquez uniquement les établissements que vous avez fréquentés en totalité plus de 6 mois.

Vous pouvez indiquer jusqu'à 10 établissements scolaires.

Si vous avez fréquenté plus de 10 établissements scolaires, complétez sur papier blanc.

Etablissement Scolaire n°1

• Nom de l'établissement _____

|_|.|_|_|

• Adresse _____

|_|_|_|_|

• Année de début dans cet établissement |_|_|.|_|_|.|_|_|_|_| • Année de fin dans cet établissement |_|_|.|_|_|.|_|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

• Quel était le niveau d'études poursuivi ? primaire secondaire supérieur ne sait pas

|_|

• Etait-ce un établissement technique ? oui non ne sait pas

|_|

• Si oui, quelle formation avez-vous reçue ? _____

|_|_|_|

|_|_|_|

Ne rien inscrire dans ce cadre

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_|

|_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

|_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_| |_|_|_|

ENQUÊTE NATIONALE SANTÉ ENVIRONNEMENT

IDENTIFIANT

- 0.1 N°PNSM |__|__|__|.|.|__|__|.|.|__|__|__|__|
Année d'incidence Dépt N° d'ordre
- 0.2 Sexe (1 : masculin ; 2 : féminin) |__|
- 0.3 Date de naissance |__|__|.|.|__|__|.|.|__|__|__|__|
- 0.4 Département de naissance |__|__|__|
- 0.5 Commune de naissance Code postal : |__|__|.|.|__|__|__|
- 0.6 Commune de domicile actuel Code postal : |__|__|.|.|__|__|__|
- 0.7 Situation de famille actuelle (1 : célibataire ; 2 : marié(e) ou vivant maritalement ; 3 : séparé(e) ou divorcé(e) ; 4 : veuf/veuve) |__|
- 0.8 Niveau d'études (1 : pas de scolarité ; 2 : primaire, avec ou sans diplôme : CEP... ; 3 : secondaire court – collège, avec ou sans diplôme : BEPC, CAP, BEP... ; 4 : secondaire long - lycée, avec ou sans diplôme : Brevet supérieur, Bac... ; 5 : supérieur court - Bac+2, avec ou sans diplôme : DUT, BTS, DEUG... ; 6 : supérieur long - plus que Bac+2, avec ou sans diplôme) |__|
- 0.9 Indiquez le plus précisément possible la profession principale et l'activité de l'entreprise fréquentée : PCS |__|__|
- Conjoint |__|
- Père |__|
- Mère |__|

ENTRETIEN (à remplir en fin d'entretien)

- 0.10 Numéro d'identification de l'enquêteur |__|__|__|.|.|__|__|__|
- 0.11 Entretien
- Date |__|__|.|.|__|__|.|.|__|__|__|__|
- Durée minutes |__|__|__|
- Lieu (1 : domicile ; 2 : hôpital ; 3 : maison de retraite ; 4 : autre, précisez) |__|
- Sujet (1 : coopérant ; 2 : peu coopérant ; 3 : opposant) |__|

QR |__|
QI |__|

ACTIVITÉS SPECIFIQUES (0 : non, 1 : oui, 9 : ne sait pas ; si oui, se reporter à la page indiquée)

- 1.0** Avez-vous déjà travaillé, habité ou été à l'école dans un endroit :
- 1.1** situé à moins de 100 m d'un trafic routier important ? |__| p. 7
 - 1.2** situé à moins de 100 m d'une voie de chemin de fer très fréquentée ? |__| p. 7
 - 1.3** situé à moins d'1 km d'une usine ? |__| p. 7
 - 1.4** situé à moins d'1 km d'un chantier de bâtiments et travaux publics ? |__| p. 7
 - 1.5** où l'air était difficilement respirable en raison de la poussière par exemple ? |__| p. 7
- 2.0** Avez-vous déjà manipulé des **garnitures de freins ou d'embrayage** ? |__| p. 8
(ex. : sur des voitures, des trains, des presses, des treuils, des ponts roulants, des ascenseurs, des escalators, des moteurs)
- 2.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 8
- 3.0** Avez-vous déjà manipulé des **joints ou des garnitures d'étanchéité** ? |__| p. 9
(ex. : pour de la plomberie, du chauffage, de la réparation automobile, par ex. sur des tuyaux, des fours, des chaudières, des moteurs)
- 3.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 9
- 4.0** Avez-vous déjà manipulé des **filtres** (à l'exclusion des filtres à café, des filtres à air/à huile/à essence des véhicules) ? |__| p. 10
(ex. : pour filtrer des produits liquides, pour filtrer l'air ambiant ou de l'air issu de conduites, par ex. des filtres à base de papier, de poudre, de coton)
- 4.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 10
- 5.0** Avez-vous déjà manipulé des **enduits de jointage ou de ragréage** ? |__| p. 11
(ex. : pour des travaux d'aménagement, de rénovation de locaux, par ex. des enduits à base de plâtre, de mortier, de colle, de mastic)
- 5.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 11
- 6.0** Avez-vous déjà manipulé des **matériaux de revêtement de sol** ? |__| p. 12
(ex. : dalles vinyle, sous-couches de moquette)
- 6.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 12
- 7.0** Avez-vous déjà manipulé des **plaques ou des feuilles de carton** (à l'exclusion des cartons d'emballage) ? |__| p. 13
(ex. : - pour l'isolation thermique de cheminées, de fours, de chaudières, de radiateurs, d'appareils électroménagers
- pour la réalisation de faux-plafonds, de portes coupe-feu)
- 7.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 13

- 8.0** Avez-vous déjà manipulé des **tresses, des rubans ou des bandes de tissus** ? |__| p. 14
(ex. : pour l'étanchéité de fours, de chaudières, de canalisations ; pour l'isolation de gaines ; pour la confection de rideaux, de vêtements anti-feu)
- 8.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 14
- 9.0** Avez-vous déjà manipulé des **matériaux de construction en fibro-ciment** ? |__| p. 15
(ex. : - pour des travaux de toitures, de bardages, par ex. des plaques planes ou ondulées, des tuiles, des plaques de façade
- pour des travaux d'aménagement, par ex. des plaques et des panneaux de cloisons intérieures et de faux plafonds, des conduits de cheminée, des gaines de ventilation, des produits moulés [canalisations d'eau, bacs de jardin])
- 9.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 15
- 10.0** Etes-vous déjà intervenu sur du **flocage** ou en avez-vous déjà projeté ? |__| p. 16
(ex. : pour la protection anti-feu ou contre le bruit dans les bâtiments, par ex. sur des structures métalliques, des plafonds)
- 10.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 16
- 11.0** Avez-vous déjà manipulé du **calorifugeage** ? |__| p. 17
(ex. : sur des fours, des chaudières, des tuyaux, des gaines électriques, des chauffe-eau, des portes ou des cloisons coupe-feu, du matériel frigorifique, des navires, des voitures, des trains)
- 11.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 17
- 12.0** Avez-vous déjà réalisé des **travaux d'entretien ou de nettoyage industriel** (y compris sur des chantiers) ? |__| p. 18
(ex. : - nettoyage de hangars, de bureaux, de parkings couverts ou souterrains
- déblayage à l'occasion de démolition de bâtiments, de démontage de machines)
- 12.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 18
- 13.0** Avez-vous déjà **lavé ou repassé des vêtements de travail** ? |__| p. 19
(ex. : bleus de travail)
- 13.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 19
- 14.0** Avez-vous déjà **porté des vêtements destinés à vous protéger contre la chaleur ou contre le feu** ? |__| p. 20
(ex. : combinaison, tablier, cagoule, gants :
- pour de la soudure ou de la brasure, pour porter des objets chauds, pour l'entretien de fours
- pour l'extinction d'incendie, par ex. en tant que pompier volontaire)

FACTEURS SPECIFIQUES (0 : non, 1 : oui, 9 : ne sait pas ; si oui, se reporter à la page indiquée)

- 15.0** Avez-vous déjà été en contact avec une **source radioactive** ? |__| p. 21
(ex. : en manipulant des matériaux radioactifs ; en utilisant des appareils de mesure aux rayons x ; en étant présent sur des sites nucléaires)
- 16.0** Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant du **béryllium** ? |__| p. 22
- 16.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 22
- 17.0** Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibres de carbone** ? |__| p. 23
- 17.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 23
- 18.0** Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibres de kevlar** ? |__| p. 24
- 18.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 24
- 19.0** Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibres de céramique** ? |__| p. 25
- 19.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 25
- 20.0** Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibres ou laine de verre** ? |__| p. 26
- 20.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 26
- 21.0** Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibres ou laine de roche** ? |__| p. 27
- 21.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 27
- 22.0** Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de l'**amiante** ? |__| p. 28
- 22.1** Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ? |__| p. 28
- 23.0** Avez-vous déjà travaillé, habité ou été à l'école dans un endroit où les **locaux étaient floqués** ? |__| p. 29
(ex. : flochage en fibre de verre, en amiante)

SANTÉ

24.0 Avez-vous déjà **fumé** ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|

24.1 Si oui, quelle est ou a été votre consommation de tabac ? de l'âge de ... à l'âge de ... un nb de cigarettes / jour de ...
(indiquez les périodes par ordre chronologique)

|__|__| ans |__|__| ans |__|__|

|__|__| ans |__|__| ans |__|__|

|__|__| ans |__|__| ans |__|__|

Actuellement : |__|__|

25.0 Quel est votre **poids actuel** ? kg |__|__|__|

26.0 Quel est votre **poids habituel** ? kg |__|__|__|

27.0 Avez-vous déjà été **vacciné contre la polio** ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|

27.1 Si oui : - à l'âge de ... par injection ? (0 : non, 1 : oui, 9 : ne sait pas)

|__|__| ans |__|

|__|__| ans |__|

|__|__| ans |__|

28.0 Avez-vous déjà eu une **tuberculose** ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|

28.1 Si oui : - à l'âge de ans |__|__|

29.0 Avez-vous déjà passé une **artériographie, une phlébographie ou une angiographie** ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|
(i.e. examens radiologiques des artères, des veines)

29.1 Si oui : - à l'âge de ...

|__|__| ans

|__|__| ans

|__|__| ans

30.0 Avez-vous déjà passé des radios des poumons lors de visites médicales du travail ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|

- 30.1 Si oui :**
- la première radio, à l'âge de ans |__|
 - la dernière radio, à l'âge de ans |__|
 - avec une fréquence 1 : annuelle 2 : semestrielle 3 : variable 9 : ne sait pas |__|

NB |__|

31.0 En dehors des visites médicales du travail, avez-vous déjà passé des radios de la poitrine, du ventre ou du dos pour un problème de santé ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|
(ex. : pour un problème au cœur, aux poumons, à la thyroïde, aux seins, aux reins, ... ; pour un problème de colonne vertébrale, ...)

- 31.1 Si oui :**
- pour un problème de santé de |__|
à l'âge de ans |__|
un nombre total de radios de |__|
 - pour un problème de santé de |__|
à l'âge de ans |__|
un nombre total de radios de |__|

32.0 Avez-vous déjà été soigné par des séances de radiothérapie ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|

- 32.1 Si oui :**
- pour un problème de santé de |__|
à l'âge de ans |__|
un nombre total de séances de |__|

33.0 Dans votre famille, y-a-t'il eu des maladies graves ou encore des cancers ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|

- 33.1 Si oui :**
- une maladie de |__|
lien de parenté ? 1 : frères, sœurs 2 : parents 3 : grands-parents 4 : autre 5 : ne sait pas |__|
 - une maladie de |__|
lien de parenté ? 1 : frères, sœurs 2 : parents 3 : grands-parents 4 : autre 5 : ne sait pas |__|

34.0 Souhaitez-vous qu'un compte rendu de cet entretien soit adressé à votre médecin ? 0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas |__|
(*si oui, conservez les coordonnées du médecin à qui le sujet souhaite que le compte rendu soit adressé*)

- 1.0** Avez-vous déjà travaillé, habité ou été à l'école dans un endroit :
- 1.1** situé à moins de 100 m d'un trafic routier important ?
 - 1.2** situé à moins de 100 m d'une voie de chemin de fer très fréquentée ?
 - 1.3** situé à moins d'1 km d'une usine ?
 - 1.4** situé à moins d'1 km d'un chantier de bâtiments et travaux publics ?
 - 1.5** où l'air était difficilement respirable en raison de la poussière par exemple ?

Numéro de la question ? (1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5)			
Où ? (en clair)			
Précisions ? (en clair) - type de trafic routier (autoroute, carrefour ...) - type de chemin de fer (TGV, gare ...) - type d'usine (activité, produits fabriqués ...) - type de chantier (construction, démolition, ...) - type de poussière (nature, source émettrice) - ...			

(suite)

Numéro de la question ? (1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5)			
Où ? (en clair)			
Précisions ? (en clair) - type de trafic routier (autoroute, carrefour ...) - type de chemin de fer (TGV, gare ...) - type d'usine (activité, produits fabriqués ...) - type de chantier (construction, démolition, ...) - type de poussière (nature, source émettrice) - ...			

2.0 Avez-vous déjà manipulé des garnitures de freins ou d'embrayage ?

2.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (2.0, 2.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Montage ? _ _ _
Démontage ? nettoyage _ _ _
Production ? usinage, rectification _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des garnitures de freins ou d'embrayage - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

3.0 Avez-vous déjà manipulé des joints ou des garnitures d'étanchéité ?

3.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (3.0, 3.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Pose ? découpe, ponçage _ _ _
Dépose ? grattage, brossage _ _ _
Production ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des joints ou des garnitures d'étanchéité - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

4.0 Avez-vous déjà manipulé des **filtres** (à l'exclusion des filtres à café, des filtres à air/à huile/à essence des véhicules) ?

4.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (4.0, 4.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Mise en place ? pose _ _ _
Enlèvement ? nettoyage _ _ _
Production ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des filtres - conditions de travail -			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

5.0 Avez-vous déjà manipulé des enduits de jointage ou de ragréage ?

5.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (5.0, 5.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Pose ? préparation, mélange _ _ _
Enlèvement ? ponçage, nettoyage _ _ _
Production ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des enduits de jointage ou de ragréage - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

6.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux de revêtement de sol ?

6.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (6.0, 6.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Pose ? découpe _ _ _
Dépose ? ponçage, nettoyage _ _ _
Production ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des matériaux de revêtement de sol - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

7.0 Avez-vous déjà manipulé des plaques ou des feuilles de carton (à l'exclusion des cartons d'emballage) ?

7.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (7.0, 7.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Pose ? découpe, perçage _ _ _
Dépose ? ponçage, nettoyage _ _ _
Production ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des plaques ou des feuilles de carton - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

8.0 Avez-vous déjà manipulé des tresses, des rubans ou des bandes de tissus ?

8.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (8.0, 8.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Pose ? découpe _ _ _
Dépose ? arrachage, grattage _ _ _
Production ? tressage, tissage _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des tresses, des rubans ou des bandes de tissus - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

9.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux de construction en fibro-ciment ?

9.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (9.0, 9.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Pose ? découpe, perçage, ponçage _ _ _
Dépose ? démolition, nettoyage _ _ _
Production ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des matériaux en fibro-ciment - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

10.0 Etes-vous déjà intervenu sur du **flocage** ou en avez-vous déjà projeté ?

10.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (10.0, 10.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Projection ? préparation _ _ _
Enlèvement ? _ _ _
Intervention ? perçage, peinture _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition du flocage - conditions de travail -			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

11.0 Avez-vous déjà manipulé du **calorifugeage** ?

11.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (11.0, 11.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Pose ? _ _ _
Dépose ? réparation _ _ _
Production ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition du calorifugeage - conditions de travail -			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

12.0 Avez-vous déjà réalisé des travaux d'entretien ou de nettoyage industriel (y compris sur des chantiers) ?

12.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (12.0, 12.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Hangar ? atelier _ _ _
Bureaux ? _ _ _
Parking couvert ? souterrain _ _ _
Extérieur ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type de locaux, de sites nettoyés - type de matériaux ou de machines déblayés - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

13.0 Avez-vous déjà lavé ou repassé des vêtements de travail ?

13.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (13.0, 13.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Lavage ? _ _ _
Repassage ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type de vêtements de travail - professions ou activités des personnes à qui appartenait les vêtements - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

14.0 Avez-vous déjà porté des vêtements destinés à vous protéger contre la chaleur ou contre le feu ?

Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Combinaison ? tablier, cagoule _ _ _
Gants ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Activité de pompier volontaire ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type, composition des vêtements - tâches réalisées avec les vêtements - conditions de travail - ...			

15.0 Avez-vous déjà été en contact avec une source radioactive ?

Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Matériaux radioactifs ? _ _ _
Appareils émetteurs de rayons ? _ _ _
Présent sur sites nucléaires ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - type de matériaux, d'appareils - tâches réalisées - conditions de travail - ...			

16.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant du béryllium ?

16.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (16.0, 16.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Précisions ? (en clair) - type de matériaux - tâches réalisées - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

17.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibres de carbone** ?

17.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (17.0, 17.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Précisions ? (en clair) - type de matériaux - tâches réalisées - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

18.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la fibres de kevlar ?

18.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (18.0, 18.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ?..... _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Précisions ? (en clair) - type de matériaux - tâches réalisées - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

19.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibre de céramique** ?

19.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (19.0, 19.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Précisions ? (en clair) - type de matériaux - tâches réalisées - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

20.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la fibres ou laine de verre ?

20.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (20.0, 20.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Précisions ? (en clair) - type de matériaux - tâches réalisées - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

21.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de la **fibre ou laine de roche** ?

21.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (21.0, 21.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Précisions ? (en clair) - type de matériaux - tâches réalisées - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

22.0 Avez-vous déjà manipulé des matériaux contenant de l'amiante ?

22.1 Avez-vous déjà été à côté de quelqu'un qui était en train d'exercer cette activité ?

Numéro de la question ? (22.0, 22.1)			
Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Précisions ? (en clair) - type de matériaux - tâches réalisées - conditions de travail - ...			
Port d'un masque filtrant sans cartouche ? _ _ _
Port d'un masque filtrant avec cartouche ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			

23.0 Avez-vous déjà travaillé, habité ou été à l'école dans un endroit où les locaux étaient floqués ?

Où ? (en clair)			
Période ? . Année de début _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
. Année de fin _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _ _
Fréquence ? _ _ _
1 : tous les jours 2 : 1 fois/semaine 3 : 1 fois/mois 4 : 1 fois/an 5 : moins d'1 fois/an 6 : variable 9 : nsp	en clair :	en clair :	en clair :
Durée ? _ _ _
1 : quelques minutes 2 : quelques heures 3 : quelques jours 4 : variable 9 : ne sait pas	en clair :	en clair :	en clair :
Flocage en fibre de verre ? _ _ _
Flocage en amiante ? _ _ _
0 : non 1 : oui 9 : ne sait pas			
Précisions ? (en clair) - aspect, état du flocage - tâches réalisées dans ces locaux floqués - ...			

Annexe 4 : synthèse des études cas-témoins portant sur le mésothéliome pleural – document de travail

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Agudo 2000	Espagne (Barcelone, Cadiz)	N=132 Cas incidents (vivants ou décédés) Tous les services d'anatomopat hologie de la zone concernée ont participé à l'étude	N=257 Témoins hospitalier Appariement sur sexe, âge et hôpital	1993- 1996	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire / expertise panel hygiénistes industriels - Évaluation par emploi : <ul style="list-style-type: none"> • probabilité (non exposé, proba faible, possible très probable, certaine) • intensité (3 niveau d'intensité croissante obtenu à partir d'une estimation des concentrations de fibres dans certains secteurs et pour certaines tâches) - Évaluation par sujet : probabilité max et intensité max - Attribution d'un score à chaque emploi basé sur la probabilité défini par les experts <ul style="list-style-type: none"> • 0 (NE) / 1 (proba faible) / 2 (possible) / 3 (très probable) / 4 (certaine) • Score pour un emploi = moyenne des scores de chaque occurrence de l'emploi • Score ≥ 1 : emploi à risque d'une exposition à l'amiante 	<ul style="list-style-type: none"> - Professions significativement à risque (ISCO-3digit) <ul style="list-style-type: none"> • Compositeurs typographes : RC = 11,90 [1,41-101] • Ouvriers production nca (Cf. fabrication amiante-ciment) : RC = 3,89 [1,50-10,0] • Conducteurs d'engins de manutention et de terrassement, dockers et manutentionnaires : RC = 2,42 [1,36-4,28] - Secteurs significativement à risque (NACE-2 digit) <ul style="list-style-type: none"> • Industrie du caoutchouc et des plastiques : RC = 2,66 [1,11-6,39] • Fabrication d'autres produits minéraux non métalliques : RC = 2,26 [1,22-4,09] • Fabrication de matériel de transport : RC = 2,08 [1,08-4,00] • Autres industries manufacturières : RC = 2,47 [1,16-5,24] - Relation dose effet avec probabilité et intensité d'exposition et quand on combine les deux : RC = 27,1 [9,28-79,3] pour une proba max et une intensité max - Risque de méso = 2,59 [1,60-4,22] en ayant travaillé dans un emploi à risque d'être exposant à l'amiante (Cf. score) - FRA = 62 % [48,4-75,6] en prenant en compte les différents niveaux de proba - FRA = 37,1 % [28,1-46,1] en prenant en compte la proba certaine

Aguilar- Madrid 2010	Mexique	N=119 Cas incident Repérer sur la base des travailleurs (actif ou retraité ?) assuré par la sécu et pour lesquels il y a une suspicion de MP. Confirmation du diagnostic	N=353 3 témoins par cas Assortiment de fréquence : +/- 5 ans, même assurance (actif ou retraité) et même ville de résidence	2004- 2006	Amiante professionnelle (calcul ARp)	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire standardisé : aspect socio-économique, calendrier professionnel complet (+/- questions spécifiques), expo para-professionnelle et environnementale, tabac - Expertise par un hygiéniste industriel : probabilité : certain, probable, possible, ne 	<ul style="list-style-type: none"> - 80.6% des cas et 31.5% des témoins exposés au moins une fois dans leur vie professionnelle - probabilité : certain : OR=14.3 (8-26) ; probable : OR=3.7 (1.3-10.4) ; possible : OR=7.7 (2.8-21.2) - Fraction de risque attribuable chez les exposés : 83.2 % - Fraction de risque attribuable dans la population : 44 %
Ashcroft 1973	Royaume- Unis	N=41 (dont 6 Mpé) certificats de décès ou anapath du principal hôpital de Tyneside Cas vivant ou décédés	N=56 Même hôpital à partir des certificats de décès ou recevant un traitement Appariés pour tous les cas supérieurs à 1967 sur le sexe, l'âge,	1948- 1969	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Calendrier professionnel (proche ou cas lui-même, information sur les expos non professionnelles) - Analyse des tissus pulmonaires 	<ul style="list-style-type: none"> - 70 % des cas vs 21 % témoins avec expo certaine, 22 % vs 20 % avec expo probable et 8 % vs 59 % avec expo non connue (p < 0,001) - Fibres trouvées dans 92 % des cas - Pas de relation entre le temps de latence et la quantité de fibres dans les poumons - Association statistiquement significative entre méso et exposition à l'amiante

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Azuma	Japon				Amiante environnement		
Baumman n 2007	Nouvelle Calédonie	N=68 Registre cancer	N=136 Registre cancer (cancer autre que péritoine, plèvre et poumon) Appariement sur sexe, âge et date du diagnostic Évaluation exposition : probabilité : certaine / probable / non connue	1984- 2002	Environnemen- ta le (Cf. Pö)	- Questionnaire - Évaluation exposition pour chaque domicile • nombre de maison couverte avec Pö • niveau des activités minières : majeure ou mineure • teneur en amiante dans le sol en classe : attribution d'un grade pour chaque district du lieu de résidence : 0 (pas de serpentine) / 1 (serpentine à plus de 5 km des habitations) / 2 (serpentine à moins de 5 km d'une tribu) / 3 (serpentine à moins de 5 km de plusieurs tribus) - Pas de prise en compte des expositions professionnelles	- Risque significatif pour les mélanésiens : RC = 16,18 [5,68-49,64] avec un sexe ratio égal à 1,03 - Districts avec un risque significatif • Houailou : RC=119 [34-502] (40 habitations avec Pö, grade 3 et activité minière majeure) • Koné : RC=40 [6-196] (175 habitations avec Pö, grade 1 et activité minière majeure) • Touho : RC=33 [5-205] (24 habitations avec Pö, grade 2 et activité minière mineure) - Pas de relation significative entre Pö et méso - Pas de relation entre activité minière et méso - Association entre serpentine dans le sol et méso mais qu'avec modèle linéaire et pas avec modèle logistique - Sexe ratio proche de 1 et beaucoup de cas âgés de moins de 50 : hypothèse de l'exposition environnementale plausible

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Berry 1989	Australie et Royaume- Unis	- Australie : N=189 Pgm de surveillance du méso entre 1979- 1985 - RU 1976 N=86 Pathologistes - RU 1977 N=145 cas issus du panel des pneumoconio- ses (30% de méso), N=25 - EU et Canada (1976) N=99, pathologistes	- Australie : N=50, habitants âgés de 60- 79 ans - RU 1976 N=56 Dcd d'un carcinome bronchique ou d'une maladie vasculaire cérébrale - RU 1977 N=94 Dcd issus de 6 hôpitaux choisis pour leur zone très, moyenneme- nt, faiblement polluée - EU et Canada N=100	1979- 1985	Comparaison des différents types d'exposition par analyse des tissus pulmonaires	- Analyse des tissus pulmonaires - Résultats présentés pour amosite, crocidolite, et amosite + crocidolite combinés	- Séries Australienne : les cas exposés pro ont des niveaux de crocidolite et d'amosite les plus élevés, les cas exposés environnementalement contiennent légèrement plus de crocidolite que ceux pour lesquels aucune exposition n'a été retrouvée. Les cas non exposés ont des contenus en crocidolite et amosite similaire aux témoins. La médiane du contenu en crocidolite et amosite combiné est 5 fois plus élevée chez les cas avec une expo pro que celle des témoins. - Séries RU : les méso et les cas issus du panel de pneumoconioses ont plus de crocidolite et d'amosite que les témoins et la différence est plus grande que pour la série Australienne. - Séries EU et Canada : Plus d'amosite que de crocidolite par rapport aux 2 autres séries. Quantité d'amosite et de crocidolite plus faible dans cette série pour les cas et les témoins. - Poumons contenant plus d'1 million de fibres (amosite + crocidolite) par gramme de tissu sec vs les autres : Australie, OR=8,0 [3,1-21], RU, OR=7,4 [3,5-16], Eu et Canada, OR=3,8 [1,8-8,0]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Brooks 1992	États-Unis (Floride)	N= 44 Registre cancer Floride résidents dans un des quatre comtés : Palm Beach, Hendry, Martin, Glade 93 % des cas décédés	N=44 recrutés en population par une SAS Appariement sur l'âge, l'ethnie, période d'obtention des données	1989- 1990 (18 mois)	Culture et récolte de la canne à sucre	- Questionnaire par téléphone - Caractéristiques sociodémographiques, tabac, stade maladie, calendrier professionnel, antécédents médicaux, liste des domiciles - Évaluation exposition • détermination de la distance entre domicile et zone de culture de canne à sucre (\pm 20 miles car pas de sujets vivant à moins de 12 miles) • exposition pro : déclaration du sujet par rapport à divers facteurs dont amiante	- Pas de risque significatif avec le tabac - Pas d'augmentation du risque pour les sujets vivant à moins de 20 miles d'une zone de culture de canne à sucre - Exposition pro amiante : RC = 10,0 [2,3-78,9] - Pas d'augmentation du risque pour d'autres expos pro (radiation, arsenic, et autres cancérigènes potentiels) sauf pour les pesticides et la construction ou réparation automobile - 1 cas de méso et 0 témoins employait dans une industrie de canne à sucre - Modèle multi-variable : association significative avec exposition à l'amiante et scolarité < 12 ans
Case 2002	Québec	N=10 Femmes âgés de plus de 50 ans et résidant dans une des deux régions minières au moment du diagnostic	N=150 Sélectionné à partir de 817 femmes résidents dans une des deux régions minières et interrogés précédemmen t en 1989 (Cf. Camus et al, 1998) Appariement sur l'âge et la zone de résidence	1970- 1989	Amiante Environnemen ta le	- Questionnaire / expertise - Évaluation exposition • Exposition environnementale : définition de la concentration moyenne de fibre dans l'air par an (exprimé en f/ml) pour chaque zone par des experts (Cf. graphique camus avec variation par année) / pour chaque femme, calcul d'une intensité cumulée (durée d'expo \times intensité moy par an) • Exposition domestique (à expliquer) : en fibre/ml • Exposition professionnelle (à expliquer) : en fibre/ml • Indice d'exposition cumulé prenant en compte les trois types d'expositions	- Exposition pro : industrie de l'amiante : RC = 53,8 [6-470] - Exposition domestique : relation dose effet avec le nombre de personne travaillant dans une industrie de l'amiante dans le foyer non significative : • 1 ou 2 travailleurs : RC = 3,4 [0,4-30,8] • 3 ou plus : RC = 9,0 [0,9-87,4] - Nbre total d'année pendant lesquels il y avait un travailleur dans une industrie de l'amiante dans le foyer : relation dose- effet non significative : • 1-40 ans : RC = 3,9 [0,4-35] • plus de 40 ans : RC = 7,5 [0,8-72] - Moyenne de l'exposition cumulée (pro, domestique et environnementale en fibre/ml-années) estimée à 226,1 fibres/ml-années (84-525) chez les cas et à 84,1 fibres/ml- années (0-189) chez les témoins

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Cicioni 1991	États-Unis (Los Angeles)	N=143 Registre cancer Los Angeles	N=35 751(au tre que cancer du poumon) Ajustement sur l'âge et l'ethnie	1972- 1988	Amiante professionnelle	- Information du registre : site de la tumeur, histologie, date de naissance, âge au diagnostic, sexe, ethnie et secteur et profession au moment du diagnostic - Expertise vs Matrice • Matrice : probabilité d'exposition : 0 / > 0-0,1 / >0,1 • Expertise basé sur la probabilité et l'intensité de l'exposition. Classement des sujets en trois catégories : nulle / faible /élevée	- DM pour 42 cas et 13 484 témoins pour la matrice - Matrice • 33 cas sur 101 ont un emploi avec une probabilité supérieure à 0 • Classe de proba >0-0,1 : RC ajusté = 2,0 [1,2-3,3] • Classe de proba > 0,1 : RC ajusté = 2,4 [1,2-4,7] - Expertise • 51 cas sur 143 avec un emploi exposant • Catégorie d'exposition faible : RC ajusté = 1,6 [1,1-2,3] • Catégorie d'exposition élevée : RC ajusté = 6,4 [2,5-15,2] - Coefficient de corrélation de Spearman = 0,28 - 81 % des emplois non inclus dans la matrice concerne la construction navale
Chu 2009	États-Unis	N= Registre du cancer de New York Programme de surveillance du cancer de Los Angeles 39 grands hôpitaux	N= SAS à partir des certificats de décès (autre que cancer, maladie respiratoire, suicide ou violence) Ajustement sur l'âge, zone géographiqu e, tabac	1975- 1980	Amiante professionnelle		Article méthodo Impact des erreurs de classement (différentielle ou pas, indépendante ou pas) sur l'estimation de l'association entre exposition et maladie Étude de simulation et application aux données réelles

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Dianzani 2006	Italie (Casale Monferrato)	N=81 Tous les cas résidents à Casale	N=110 SAS à partir de la liste des résidents à Casale Appariement sur le sexe et l'âge	2001- 2004	Amiante environnementa le et interaction entre cette exposition et le polymorphisme génétique	- Questionnaire / expertise - Évaluation par type d'exposition à l'amiante (pro, domestique et environnementale) : probabilité, fréquence, intensité - Création d'un score par sujet : Expo pro certaine / probable /possible ; expo domestique ; expo environnementale ; NE - Analyse du polymorphisme génotypique	- Prise en compte de tous les sujets • pas d'association avec le polymorphisme (sauf pour XRCC3-T241M) • Pas d'association entre type histologique et polymorphisme - Chez les sujets exposés • augmentation du risque avec l'augmentation du nombre d'allèles XRCC1-R399Q ; RC=1,68 [1,02-2,75] • augmentation du risque avec l'augmentation du nombre d'allèles XRCC3-T241M pour les hétérozygotes ; RC=4,96 [1,46-16,82] - La fréquence d'aucun haplotype n'est significativement différente chez les cas et les témoins

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Dreassi 2008	Italie (Casale Monferrato, Piedmont)	N=102 Hôpitaux avec service d'anapathologi e (1987- 1993) Registre du cancer du Piedmont (1990-1993)	N=273 SAS à partir de la liste des résidents à Casale Appariement sur le sexe, la date de naissance, le statut vital et la date du décès (si Dcd)	1987- 1993	Amiante Environnementa le Domestique	- Questionnaire : caractéristiques socio- démographiques, tabac, traitement avec des radiations, parcours scolaire, calendrier professionnel, histoire des domiciles et description des habitations et de leur environnement, emplois des proches, questions spécifiques pour expo domestique - Expo pro à l'amiante : avoir travaillé dans l'usine d'amiante - Histoire des domiciles : adresse, description des bâtiments, environnement voisin puis codage SIG - Expo environnementale : Domicile le plus long et exclusion après avoir exclus les domiciles occupés ces 20 dernières années - Analyse statistique : modèle logistique additif et multiplicatif • Partie additive : sexe, age, expo domestique, expo pro des proches • Partie multiplicative : expo pro et effet de la distance entre domicile et usine	Comment modéliser l'exposition environnementale : test de plusieurs modèles Article plutôt méthodo

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Driscoll 1992	Australie	N=52 Programme national de surveillance du mésothéliome	N=52 Témoins hospitalier sans maladie du poumon Appariement sur l'âge, le sexe et le lieu de résidence	1980-1985	Différents types d'exposition à l'amiant Autres facteurs	- Questionnaire : histoire professionnelle, résidentielle et activités de loisir - Prise en compte de la déclaration du sujet pour les différentes expositions étudiées, pas d'expertise	- Exposition à l'amiant • Tous types d'expo : RC = 8,3 [3,5-20,0] • Expo pro : RC = 3,9 [1,5-9,9] • Expo Domestique : RC = 5,2 [1,8-15,4] - Charpentier (bricolage) : RC = 8,6 [1,7-43,4] - Histoire d'une maladie respiratoire significative : RC = 4,7 [1,4-16,0] (ajustement sur l'expo à l'amiant) - Poussière de fret : RC = 0,4 [0,2-0,9] - Poussière de maison : RC = 0,4 [0,1-1,2] - Protection contre la chaleur : RC = 0,9 [0,3-2,6] - Consommation de vin : RC = 0,7 [0,3-1,7] - Tabac : RC = 1,9 [0,6-5,9] - Histoire d'une maladie maligne chez l'un (ou les deux) des parents : RC = 1,0 [0,4-2,3] - Pas d'effet significatif pour le travail dans les usines suivantes : pièces détachées de voiture, ciment ou produits à base de ciment, vêtement de protection contre la chaleur, matériaux résistant à la chaleur, masque à gaz, réparation de voitures)
Elmes 1965	Royaume-Unis (Belfast)	N=42 Sujets vivants ou Dcd depuis moins de 15 ans	N=41 Sélection à partir des enregistrements du département de pathologie Appariement sur le sexe et l'âge et sélection du sujet ayant le nom le plus proche du cas sur le fichier	??	Amiant Professionnelle et type de fibres	- Interview en face en face (ou avec un proche) par un membre de l'équipe pour les histoires professionnelles et par 2 travailleurs sociaux pour le process industriel - Évaluation de l'exposition : expertise • Exposition forte : travail avec de l'amiant certain en continu pendant au moins 1 an • Exposition faible : travail avec de l'amiant en continu pendant moins d'un an ou en discontinu pendant plusieurs années (chaudronnier, plombier, tuyauteur avec une exposition intermittente) • Non exposé	- Plus de cas que de témoins avec une exposition forte (p<0,05) - Différence significative entre cas et témoins pour les corps asbestosiques dans les poumons

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Finkelstein 1990	Canada (Ontario)	N=45 (31 MPI et 14 Mpé) Identifié à partir de la cohorte des travailleurs dans l'industrie d'amiant ciment à Ontario	N=225 Appariement sur l'année de naissance	À partir de 1948	Amiant professionnelle	- Information Cf article Finkelstein 1982 - Niveau de fibre moyen : estimation de l'exposition cumulée par sujet divisée par la durée d'exposition	- Relation entre niveau d'exposition et méso moins que linéaire - Risque de méso proportionnel au niveau d'expo et à la durée - Pas d'effet de l'âge à la première exposition - Pas d'effet du tabac
Finkelstein 2008	Réanalyse de l'étude Butnor et al 2003	10 cas					

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Gaudichet 1988	France	N=20 Cas identifiés dans 2 hôpitaux de Nantes Même pathologiste qui a réalisé le diagnostic et qui a prélevé les échantillons de tissus pulmonaires (chirurgie + autopsie)	N=20 carcinome + 20 adénocarcinome + 20 métastase poumon + 20 maladie cardiovasculaire Pathologiste, échantillon provenant de la chirurgie ou d'autopsie 375 sujets identifiés parmi lesquels 20 pour chaque catégorie ont été choisis	1980-1982	Types de fibres	Analyse des tissus pulmonaires	<ul style="list-style-type: none"> - Concentration des corps asbestosique > à 1000 par gramme de tissu sec : 70 % des méso et 15% des 3 autres séries - Différence significative entre méso et témoins pour la moyenne des fibres d'amiante total, $p < 0,02$ et pour les fibres d'amphiboles, $p < 0,01$ - Pas de différences pour les fibres non amiante (artificielles ou naturelles) - Proportion de fibres de chrysotile identique dans toutes les séries tandis que dans la série des méso, les fibres d'amphibole prédominent - Pas possibilité de déterminer un index d'exposition
Goldberg 2006	France			1998-2002	Amiante Professionnelle		

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Heineman 1996	États-Unis	N=196 Registre du cancer de New York Programme de surveillance du cancer de Los Angeles 39 grands hôpitaux	N=511 SAS à partir des certificats de décès (autre que cancer, maladie respiratoire, suicide ou violence) Ajustement sur l'âge, zone géographique, tabac	1975-1980	ATCD familiaux	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire / interview des proches par téléphone : recueil des histoires professionnelles, histoire de la maladie, tabac, caractéristiques socio-démographiques - Évaluation de l'exposition directe à l'amiante <ul style="list-style-type: none"> • réponse positive à une question spécifique • emploi dans une des neuf professions ou activités prédéterminé comme étant exposante à l'amiante • application d'une matrice : probabilité d'exposition : < 10 % / 10-19 % / 20-49 % / ≥ 50 % ; synthèse au niveau du sujet : probabilité d'exposition max (sans prendre en compte la durée) - Évaluation de l'exposition indirecte <ul style="list-style-type: none"> • question spécifique sur les lieux de résidences • questions spécifiques sur les autres personnes du foyer - Expo pro non nulle si au moins une expo reportée par les cinq évaluations différentes - ATCD familiaux de cancers chez la mère, père, frères et sœurs, enfants rapportés par les proches 	<ul style="list-style-type: none"> - 30 % d'excès de risque de méso pour les sujets pour lesquels les proches ont rapporté un cancer chez les proches du premier degré - Chez les hommes exposés à l'amiante, augmentation du risque de méso lorsqu'il y a eu 2 ou plus cas de Kr familiaux (RC = 2,2 [1,1-4,4]) - Chez les hommes exposés à l'amiante, il n'y a que le Kr du foie qui est associé à une augmentation du risque de méso (RC = 5,1 [1,3-20,2]) - L'association entre amiante et méso est plus forte chez les hommes avec des ATCD familiaux que chez ceux qui n'en ont pas. (mais intervalle de confiance très large)

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Hessel 2004	États-Unis	N=208 (dont 25 Mpé) Registre du cancer de New York Programme de surveillance du cancer de Los Angeles 39 grands hôpitaux	N=533 SAS à partir des certificats de décès (autre que cancer, maladie respiratoire, suicide ou violence) Ajustement sur l'âge, zone géographique, tabac	1975-1980	Installation / réparation de freins	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire proche - Calendrier professionnel - information sur l'exposition à l'amiante en général et plus spécifiquement à propos de neuf activités : installation ou réparation de freins / installation ou réparation de chaudières ou de four / démolition de bâtiment / plombier chauffagiste / isolation / construction ou réparation navale / installation ou réparation de monte charge / industrie du textile / industrie du papier - Pour les cinq premières activités : différenciation entre expo pro ou non pro ou les deux 	<ul style="list-style-type: none"> - Modèle 1 complet (âge, frein pro, frein non pro, construction navale, isolation, une des 6 autres activités) <ul style="list-style-type: none"> • Association entre construction navale / isolation et risque de méso • pas d'association avec les freins pro ou non pro - Modèle 2 : freins pro et non pro confondu / frein pro (exclusion des freins non pro / freins non pro (exclusion des freins pro) <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'association avec les freins pour les 3 analyses même avec ajustement sur les autres activités confondantes - Modèle 3 : comparaison des sujets dans les groupes construction navale ou isolation en fonction du travail des freins <ul style="list-style-type: none"> • Groupe isolation : RC = 4,14 [2,55-6,77] pour les sujets sans histoire de travail des freins / RC = 1,74 [0,69-4,46] pour les sujets avec une histoire de travail des freins • Groupe construction navale : RC = 5,16 [2,94-9,23] pour les sujets sans histoire de travail des freins / RC = 4,36 [1,36-14,8] pour les sujets avec une histoire de travail des freins

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Howel 1997	Royaume-Unis (Yorkshire)	N=185 Registre national du mésothéliome, Registre du cancer du Yorkshire, Certificats de décès locaux Sujets décédés	N=159 Certificats de décès Appariement sur l'âge au décès, le sexe, et l'année du décès	1979-1991	Amiante Exposition pro / parapro / environnementale	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire proche / Expertise - Calendrier professionnel / histoire des domiciles - Pas de prise en compte des 15 dernières années, des expos pro et para pro inférieures à 1 mois et des expos environnementales inférieures à 1an - Évaluation expo pro <ul style="list-style-type: none"> • probabilité pour chaque emploi : très probable, possible, peu probable • synthèse sujet : proba max - Évaluation para pro : synthèse au niveau du sujet : proba max d'expo para pro (proba pro + autre code pour signifier para pro) - Évaluation expo environnementale <ul style="list-style-type: none"> • Distance entre chaque domicile et chaque source potentielle d'amiante • Proba max : très probable (a vécu à moins de 0,5 km d'une ou plusieurs sources d'émission / peu probable (pas de résidence connue à moins de 0,5 km d'au moins une source) • Analyse avec toutes les sources puis qu'avec le groupe 1 : industries de l'amiante 	<ul style="list-style-type: none"> - Expo pro <ul style="list-style-type: none"> • très probable vs possible et peu probable : RC = 9,1 [4,8-17,1] • très probable et possible vs peu probable : RC = 5,6 [3,1-10,1] - Expo para pro (sujets avec expo pro très probable ou possible exclus) <ul style="list-style-type: none"> • très probable vs possible et peu probable : RC = 61,7 [3,4-1104] • très probable et possible vs peu probable : RC = 5,8 [1,7-19,2] - Expo environnementale (exclusion des sujets avec expo pro ou para pro) <ul style="list-style-type: none"> • très probable vs peu probable (groupe 1) : RC = 6,6 [0,86-50] • très probable vs peu probable (toutes sources) RC = 2,3 [0,54-9,7]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Howel 1999	Royaume- Unis (Yorkshire)	N=147 Registre national du mésotéliome , Registre du cancer du Yorkshire, Certificats de décès locaux Sujets décédés	N=122 Certificats de décès Appariement sur l'âge au décès, le sexe, et l'année du décès	1979- 1991	Amiante type de fibres	- Évaluation exposition (Cf. Howel 1997) - Analyse minéralogique des tissus du poumon • exprimé en million de fibres par gramme de matière sèche (minimum détectable 0,1 /g) • fibres analysées : amosite, crocidolite, chrysotile, amphibole totale et fibres non asbestosiques • niveau élevé : concentration de fibre supérieure au quantile 66 %	- Comparaison des cas et des témoins pour des concentrations élevées • Tous sujets : Amosite : RC = 3,0 [1,4-6,5] / Crocidolite : RC = 13,9 [5,6-34] / Amphiboles totales : RC = 12,4 [5,2-29] • Sujets sans expo pro certaine : Crocidolite : RC = 16,3 [4,4-60] / Amphiboles totales : RC = 7,1 [2,3-22] • Sujets sans expo pro : Crocidolite : RC = 25,9 [1,9-352] / Amphiboles totales : RC = 17,4 [1,6-193] • Sujets sans expo pro ou para pro certaine : Crocidolite : RC = 16,4 [3,6-75] / Amphiboles totales : RC = 6,8 [1,9-25] - Relation faible mais tendance significative entre l'augmentation de la concentration en fibre et l'augmentation de la probabilité d'exposition pro pour les l'amosite et les amphiboles totales chez les cas et pour l'amosite chez les témoins. - Pas de différence significative de concentration en fibres en fonction de l'expo principale chez les cas et chez les témoins - courbes comparant la concentration en fibres des cas ayant une expo pro certaine et celle des témoins n'ayant pas d'expo par la fréquence cumulée : grande étendue des concentrations en fibres chez les cas et les témoins ne permettant pas de déterminer une limite naturelle pour les expositions professionnelles

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Huncharek 1996	États-Unis	N=39 Registre du cancer de l'hôpital général du Massachusetts (exclusion des patients vus seulement en consultation)	N=259 Assortiment de fréquence sur l'âge (±10 ans) des époux/amis de cas de cancer du poumon se présentant au service de chirurgie entre 1992- 1995	1978- 1994	Prédisposition génétique	- Questionnaire standardisé : caractéristiques socio- démographiques, antécédents de cancer chez les parents, exposition à l'amiante, tabac, date du diagnostic (information auprès du sujet pour les témoins et auprès des proches pour les cas) - Comparaison par test du chi- deux	- Pas de différence concernant le tabac - Cas plus exposés à l'amiante (82% vs 15%) - Pas de différence concernant le statut social - 71% des cas avec un parent ayant eu un Kr quelque soit le site contre 44 % des témoins (p<0,01) - Les tumeurs du tract gastro-intestinal représentent 40% des tumeurs des parents contre 25% chez les témoins (p<0,01) - Autres tumeurs les plus courantes et prédominant chez les cas : poumons, poitrine - une incidence des cancers plus élevée chez les parents des cas suggère que les mésotéliome se développent dans un contexte familial sujet à des cancers - Aucun ajustement + biais de mémorisation des proches

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Iwatsubo 1998	France	N=405 5 régions : IdF, PACA, Corse, Auvergne, Lorraine Service des maladies respiratoires, de chirurgie thoracique, et d'oncologie de tous les hôpitaux publics et des principales cliniques Volontariat	N=387 Témoins hospitalier Service de médecine interne, d'ophtalmologie et de chirurgie Appariement sur le sexe, l'âge, le département de domicile, l'ethnie	1987- 1993	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire / expertise - Paramètres d'exposition pour un emploi <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité : NE (0) / possible (0,5) / certain (1) • Fréquence : sporadique (moins de 5 % ; 0,025) / irrégulier (5-50 % ; 0,25) / continu (plus de 50 % ; 0,75) • Intensité : faible (moins de 1 f/ml ; 0,1) / moyenne (1-2 f/ml ; 1) / haute (2-10 f/ml ; 10) / très haute (>10 f/ml ; 100) • Pas de prise en compte des vingt dernières années - Synthèse sujet <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité, fréquence, intensité la plus élevée • Durée totale d'exposition • Index cumulé d'exposition : $\sum \text{proba} \times \text{fréq} \times \text{int} \times \text{durée}$ exprimé en f/ml-années • Age à la première exposition • Temps écoulé depuis la première exposition - analyse en fonction de la fréquence d'exposition (intermittente + sporadique + irrégulier et jamais avec une exposition continue) / continue (au moins un emploi avec une exposition continue)) 	<ul style="list-style-type: none"> - Relation dose effet chez les hommes avec : <ul style="list-style-type: none"> • proba max : RC = 1,2 [0,8-1,9] pour expo possible et RC = 3,6 [2,4-5,3] pour expo certaine • fréq max : RC = 1,0 [0,7-1,6] pour expo sporadique et RC = 5,7 [3,4-9,7] pour expo continue • int max : RC = 1,2 [0,8-1,9] pour int faible et RC = 7,1 [3,9-12,9] pour int élevée • durée d'expo : RC = 1,7 [1,1-2,6] pour expo entre 1 et 7 ans et RC = 5,4 [3,2-8,9] pour expo \geq 20 ans • ICE : RC = 1,2 [0,8-1,8] pour expo < 0,5 f/ml-années et RC = 8,7 [4,1-18,5] pour expo \geq 10 f/ml-années - Pas de relation dose effet mais RC significatif avec age à la première exposition et temps écoulé depuis la première exposition - Chez les femmes, RC significatif avec la proba (possible + certain) : RC = 18,8 [4,1-86,2] - Relation dose effet en considérant la fréquence d'exposition mais relation plus forte pour les expo continues <ul style="list-style-type: none"> • Expo intermittente : RC = 1,1 [0,8-1,7] pour expo < 0,5 f/ml-années et RC = 5,9 [2,1-16,7] pour expo \geq 10 f/ml-années • Expo continue : RC = 1,9 [0,8-4,8] pour expo < 0,5 f/ml-années et RC = 11,3 pour expo \geq 10 f/ml-années

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Luce 2000	Nouvelle Calédonie	N=15 Registre cancer Nouvelle Calédonie Sujet de plus de 18 ans et vivant en Nouvelle Calédonie depuis plus de 5 ans	N=305 SAS à partir des listes électorales assortiment de fréquence sur l'âge et le sexe	1993- 1995	Amiante Environnementale	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : ethnie, tabac, alcool, alimentation, histoire des domiciles, calendrier professionnel, questions spécifiques sur l'usage de Pö - Évaluation de l'exposition pro pour plus de 300 agents par un hygiéniste industriel <ul style="list-style-type: none"> • pour chaque emploi : probabilité (certaine, probable, possible) / fréquence (de 1 à 10) / concentration de produit dans l'environnement (de 1 à 10) - Évaluation de l'exposition au Pö : déclaration du sujet : exposé vs non exposé / quelque soit la source d'exposition (résidence ou préparation, application) / durée totale d'exposition / âge à la première exposition 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque de méso significativement associé à l'exposition au Pö <ul style="list-style-type: none"> • exposé vs non exposé : RC = 40,9 [5,15-325] • Durée d'exposition : <20 ans : RC = 22,2 [2,33-211] / \geq20 ans : RC = 65,1 [7,69-551] • Age à la première exposition : Naissance : RC = 52,8 [6,53-427] / \leq16 ans : RC = 20,0 [1,09-368] - Tous les cas mélanésiens ont été exposés au Pö, parmi eux pas d'association avec l'expo pro à des poussières
Madkour 2009	Egypte	Radio pulmonaire et biopsie pleurale pour les suspicions de cas chez 487 expo pro, 2913 expo env et 979 non expo Au total, 88 cas dont 87 dans le groupe exposé				Concentration des fibres d'amiante dans l'air déterminée pour chaque zone	Risque de mésothéliome plus élevé chez les expo env que les autres groupes et plus élevé chez les femmes que chez les hommes. La prévalence du mésothéliome augmente avec l'augmentation de la dose cumulée d'exposition

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Magnani 1997	Italie (Casale Monferrato, Piedmont)	N=92 Hôpitaux avec service d'anapathologie (1987- 1993) Registre du cancer du Piedmont (1990-1993)	N=303 SAS à partir de la liste des résidents à Casale Appariement sur le sexe, la date de naissance, le statut vital et la date du décès (si Dcd)	1987- 1993	Amiante Environnementale	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : Histoire des domiciles, calendrier professionnel, activités de loisirs, exposition professionnelle à l'amiante des autres personnes du foyer, tabac, ATCD de maladie des poumons ou de maladie professionnelle - Évaluation de la distance entre le lieu de résidence et l'industrie d'amiante ciment - Synthèse au niveau du sujet : résidence la plus proche de l'usine - Exposition professionnelle : considération que des expositions à l'amiante dans l'usine d'amiante ciment 	<ul style="list-style-type: none"> - Sujets employés à l'usine d'amiante ciment vs jamais employés : RC = 13,9 (p<0,001) - Exposition domestique (parents ayant travaillé à l'usine d'amiante ciment) : RC = 5,4 (p=0,018, ajusté sur l'exposition professionnelle) - Analyse des lieux de résidence sur le sous groupe des sujets sans exposition professionnelle directe dans la production d'amiante ciment (62 cas/233 témoins) <ul style="list-style-type: none"> • Toujours vécu près d'Eternit (moins de 1 km) : RC = 12,6 [4,5-34,9] • Près d'un dock : RC = 3,6 [0,9-14,6] • Quelque part dans Casale : RC = 3,8 [1,5-9,5] - Modèle de régression multivariées <ul style="list-style-type: none"> • Employé dans l'usine d'amiante ciment : RC= 39,3 [10,0-154,1] • Vécu près de Eternit (moins de 1 km) : RC = 11,9 [4,0-35,5] • Vécu près d'un dock : RC = 5,0 [1,1-21,8] • Quelque part dans Casale : RC = 3,6 [1,3-9,8] • Parents employés dans la production d'amiante ciment : RC = 6,2 [1,2-30,9]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Magnani 2000	Italie, Espagne, Suisse	N=215 Italie : Torino, Casale, Firenze, Prato / Espagne : Barcelone, Cadiz / Suisse : Genève Registre du cancer en population, sauf Espagne : système de surveillance des services d'anatomopathologie	N=448 SAS en population pour Italie et Suisse Espagne : Témoins hospitalier (Cf Agudo) Assortiment de fréquence sur l'âge et le sexe	1995- 1996 (+ 93-94 Barcelone et 97 Torino)	Amiante Environnementale Domestique	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : Caractéristique socio, tabac, traitement par des radiations, calendrier professionnel + questions spécifiques sur 33 secteurs et professions avec une possible utilisation d'amiante, emploi des proches, histoire des domiciles et description des habitations et de leur environnement - Évaluation exposition <ul style="list-style-type: none"> • expertise par hygiéniste industriel • probabilité et intensité pour expo pro, domestique et environnementale - Synthèse par sujet : pour chaque type d'expo, proba max et intensité max (intensité associé à la proba max), durée d'exposition, période de latence - Évaluation du risque pour les expos domestiques et environnementales chez les sujets sans expo pro 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition pro <ul style="list-style-type: none"> • probabilité faible : RC = 1,6 [0,9-2,9] • probabilité moyenne ou élevée : RC = 3,0 [1,8-5,1] • probabilité certaine : RC = 7,9 [4,8-13,1] - Exposition domestique (prise en compte des cas et témoins sans expo pro, 53 C/232 T) : relation avec la proba et l'intensité <ul style="list-style-type: none"> • RC = 2,05 [0,83-5,09] pour proba faible et RC = 4,81 [1,77-13,1] pour proba moyenne ou élevée • RC = 2,01 [0,84-5,06] pour intensité faible et RC = 7,83 [1,69-36,2] pour intensité élevée - Exposition environnementale (prise en compte des cas et témoins sans expo pro, 53 C/232 T) : relation avec la proba et l'intensité <ul style="list-style-type: none"> • RC = 2,70 [0,87-8,37] pour proba faible (entre 2 et 5 km d'une source d'amiante) et RC = 11,50 [3,47-38,2] pour proba élevée (moins de 2 km d'une source) • RC = 2,23 [0,65-7,64] pour intensité faible et RC = 45,00 [6,38-318,00] pour intensité élevée - Évaluation du risque combiné (exclusion des sujets pour lesquels il n'y a pas assez d'information pour leur attribuer une proba pour les deux types d'expo, 41 C/182 T) <ul style="list-style-type: none"> • Expo domestique seule : RC = 4,92 [1,78-13,6] • Expo environnementale seule : RC = 11,5 [2,83-46,5] • Expo domestique + environnementale (faible/faible, faible/élevée, moyenne/faible, élevée/faible) : RC = 9,56 [2,88-31,5] • Expo domestique + environnementale (élevée/élevée) : RC = 21,9 [4,21-114,1]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Magnani 2001	Italie (Casale Monferrato, Piedmont)	N=102 Hôpitaux avec service d'anapathologie (1987- 1993) Registre du cancer du Piedmont (1990-1993)	N=273 SAS à partir de la liste des résidents à Casale Appariement sur le sexe, la date de naissance, le statut vital et la date du décès (si Dcd)	1987- 1993	Amiante Environnementale Domestique	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : caractéristiques socio-démographiques, tabac, traitement avec des radiations, parcours scolaire, calendrier professionnel, histoire des domiciles et description des habitations et de leur environnement, emplois des proches, questions spécifiques pour expo domestique - Pas de prise en compte des vingt dernières années - Présentation des résultats en ajustant sur l'exposition dans l'industrie d'amiante ciment - Création d'une variable permettant d'analyser l'effet des expo pro et environnementales ensemble <ul style="list-style-type: none"> • Niveau le plus haut : pour les sujets ayant été employé dans l'usine d'amiante ciment • Niveau intermédiaire : pour les sujets ayant résidé à Casale (prise en compte du lieu de résidence le plus proche de l'usine) • Niveau bas : pour les sujets ayant vécu dans une autre ville que celles du canton de Casale - Synthèse sujet : évaluation de l'histoire professionnelle et du domicile le plus proche de l'usine d'amiante ciment 	<ul style="list-style-type: none"> - Expo pro : augmentation du risque pour l'industrie d'amiante ciment (RC = 7,3 [3,2-16,4], réduction du risque pour l'agriculture (RC = 0,4 [0,2-0,8]), tous les autres secteurs ou professions sont non significatifs - Risque lié à l'exposition d'un proche <ul style="list-style-type: none"> • Ajustement sur l'expo pro dans l'usine d'amiante ciment : RC = 3,3 [1,6-6,5] quand un proche a travaillé dans l'usine. RC = 4,6 [1,5-13,9] quand c'est la père ou la mère • Sujet sans expo pro dans l'usine d'amiante ciment : RC = 4,5 [1,8-11,1] quand un proche a travaillé dans l'usine. RC = 7,4 [1,9-28,1] quand c'est la père ou la mère - Pas de risque significatif pour les expositions domestiques - Augmentation du risque pour les sujets étant allé à l'école de Casale : RC = 3,3 [1,4-7,7] (chez les sujets non exposés dans l'usine) - Augmentation du risque avec la distance entre le lieu de résidence et l'usine : tendance avec la distance / RC = 20,6 [6,2-68,6] pour les sujets ayant vécu à Casale quelque soit la distance

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Maule 2007	Italie (Casale Monferrato, Piedmont)	N=102 Hôpitaux avec service d'anapathologie (1987- 1993) Registre du cancer du Piedmont (1990-1993)	N=272 SAS à partir de la liste des résidents à Casale Appariement sur le sexe, la date de naissance, le statut vital et la date du décès (si Dcd)	1987- 1993	Amiante Environnementale	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : caractéristiques socio-démographiques, tabac, traitement avec des radiations, parcours scolaire, calendrier professionnel, histoire des domiciles et description des habitations et de leur environnement, emplois des proches, questions spécifiques pour expo domestique - Vérification des informations fournies dans les différents registres de la ville - Prise en compte de l'expo environnementale par la distance entre le lieu de résidence et l'usine / expo pro dans l'usine d'amiante ciment / expo domestique / expo d'un proche dans l'usine d'amiante ciment (codage dichotomique pour les trois dernières variables) - Synthèse sujet : distance pour laquelle la durée d'habitation est la plus longue (pas de prise en compte des 20 dernières années) 	<ul style="list-style-type: none"> - Représentation graphique : Risque le plus élevé au entre de Casale au sud-ouest de l'usine et décroît petit à petit dans toutes les directions - Emploi d'ans l'usine d'amiante ciment : RC = 7,1 [3,5-14,3] / Exposition domestique : RC = 1,5 [0,9-2,4] / Expo du à l'emploi d'un proche dans l'usine : RC = 2,4 [1,2-4,8] - Expo environnementale : ajustement sur l'expo pro, l'expo domestique et l'emploi d'un proche dans l'usine : le risque diminue avec l'augmentation de la distance : RC = 5,1 [1,9-13,4] pour une distance < à 3 km / RC = 12,1 [3,9-37,9] pour une distance entre 3 et 5 km / RC = 0,9 [0,1-7,9] pour une distance entre 13 et 15 km (>15 km = grp de réf). Il n'y pas de modification du risque quand on ne considère pas les sujets exposés professionnellement dans l'usine d'amiante ciment. - Modèle mixte et multiplicatif : RC = 10,5 pou rune distance de 0 km et décroît de 60 % à 10 km avec un RC = 4,2 - Augmentation du risque quand on prend en compte la distance entre le lieu de résidence et l'usine <ul style="list-style-type: none"> • sans ajustement sur la distance, expo pro (emploi dans l'usine) : RC = 6,0 [2,9-13,0] • avec ajustement sur la distance, expo pro : RC = 27,5 [7,8-153,4] ---> Sous estimation du risque du à des expo pro quand on ne prend pas en compte les expo environnementale dans le modèle : facteur de confusion - Clusters spatiaux statistiquement significatif

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mc Donald 1970	Canada	N=113 PI, 45 Pé, 3 PI et Pé, 4 péricarde Envoie d'un courrier à 423 membres de l'association canadienne des pathologistes et à l'association québécoise des médecins de laboratoire Tous les cas décédés de mésotéliome de la plèvre ou péritoine diagnostiqué par autopsie ou biopsie depuis 1959	N=148 (II) + 143 (I) 2 témoins décédés : 1 Kr primitif poumon et l'autre Kr secondaire appariés sur le sexe, l'âge et la date du décès et sélectionnés à partir des enregistrements d'autopsie ou de biopsie	1959- 1967	Amiante professionnelle	- Témoins Kr primaire : le méso est-il lié au tabac autant que l'est le Kr du poumon ? - Témoins Kr secondaire : En quoi les méso différent-ils de la population générale concernant leur exposition à l'amiante ou autre chose ? (témoins malades pour essayer d'obtenir la même précision de l'information au niveau des proches --> être le plus comparable possible aux cas - Questionnaire : calendrier professionnel + questions spécifiques, domicile, exposition domestique indirecte, antécédents familiaux, tabac	- Exposition équivalente des 3 grp pour les poussières de bois mais plus d'hommes exposés pour les autres facteurs (caoutchouc, ciment, nickel, fibre de verre, cuivre) et un très large excès pour l'amiante - Probabilité d'exposition : plus de probable et de certain chez les cas (p< 0,001) mais pas de différence chez les possibles - 60% des cas classés en incertains - Exposition certaine ou probable : Mines amiante / textile amiante / freins / isolation / autres professions impliquant un contact avec des matériaux d'isolation / manutention des plaques et tuyaux en amiante / bourrer les masques à gaz avec du textile amiante - 45% des cas hommes et 38% des cas femmes ont passé leur enfance en zone rurale : équivalent chez les Kr II mais différence avec les Kr I (31% H, 28% F) - 1 cas, 3 KrII et 1 KrI vivant à moins de 20 miles d'une mine d'amiante - Après exclusion des certains et probables, 1 F avec expo domestique certaine et 1 H avec expo domestique probable / 14 cas, 6 Kr II et 6 KrI avec une exposition possible - Pas de différence sur les antécédents familiaux - Pas de différence sur le tabac entre cas et KrII mais beaucoup plus de KrI fumant - Chez les cas, sur le tabac, pas de différence significative entre les cas probables et certains et les cas non exposés

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mc Donald 1980	Canada Etats-Unis	N= 557 Envoie d'une lettre à toutes les sociétés de pathologistes du Canada en 1967 et à ceux des USA en 1973	N=490 Appariement sur le sexe, l'âge et l'année du décès Sélection d'un témoin dans le même hôpital que le cas avec une métastase pulmonaire provenant d'une tumeur maligne non pulmonaire	Canada - 1960- 1975 Etats- Unis - 1972	Amiante Différents types d'exposition Autres facteurs de risque	- Questionnaire : calendrier professionnel, histoire des domiciles et tabac. Pour chaque emploi, questions spécifiques sur les poussières de bois, de fibrociment, d'amiante, les fibres de verres, le caoutchouc, le cuivre ou le nickel. Questions spécifiques sur les vêtements de travail rapportés par les autres membres du foyer - Evaluation exposition amiante : détermination de la probabilité d'exposition à partir d'une liste d'emploi pré-établie • Certaine / Probable / possible / peu probable • Regroupement des emplois en 7 catégories principales : A-E : association des emplois avec le mésotéliome reconnue / F : Autres emplois pouvant entraîner une exposition à l'amiante / G : Emplois non listés ailleurs - Evaluation de l'exposition environnementale • Classement des lieux de résidence en Rural /Urbain • Lieux de résidence à plus ou moins 20 miles d'une mine d'amiante ou d'un dépôt de zéolite	- Risque par principales catégories • A : Isolation : RC = 46 • B : Production et Industrie de l'amiante : RC = 6,1 • C : "professionnel de la chaleur" (four, chaudières) : RC = 4,4 • D : Construction Navale : RC = 2,8 • E : BTP : RC = 2,6 - Exposition domestique par les vêtements de travail : Chi-deux = 3,03, p=0,08 - Expo environnementale : Risque pour résidence à moins de 20 miles d'un dépôt de zéolite : RC = 1,83 réduit à 1,60 [75 % : 0,58-4,93] quand ajustement sur l'expo pro - Risque significatif pour les fibres de verre (RC = 2,25 [1,14- 4,44] qui devient non significatif après ajustement sur l'amiante. - Pas d'autres facteurs de risque significatif - Pas d'association avec le tabac

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mc Donald 1982	Amérique du Nord (Canada)	N=99 hommes Sujets autopsiés et déclarés par des pathologistes	N=99 Sélection de témoins avec des métastases pulmonaires d'une tumeur primitive autre que poumon et appariés sur le sexe et l'âge	à partir de 1959 ?	Amiante type de fibres	- Analyse des tissus pulmonaires - interrogation des proches : histoire professionnelle	- Pas de différence significative entre les cas et les témoins sur la quantité de fibres de chrysotile - Plus de fibres d'amphiboles chez les cas que chez les témoins - Même quantité de chrysotile chez les cas et les témoins pour ceux qui ont des quantités d'amphiboles > à 1*10 ⁶ fibres par gramme de tissu sec

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mc Donald 1989	Canada	N=78 Registre des cancers (9/10)	N=78 Sélection à partir des registres d'autopsie. Cause du décès autre que maladie maligne ou respiratoire Appariement sur le sexe, la date du décès, le type de tissus disponibles et la date de naissance	1979- 1984	Amiante type de fibres	- Analyse des tissus pulmonaires	- Pas de différence significative entre les cas et les témoins sur le contenu des poumons sauf pour les fibres d'amiante - Différence significative pour les fibres longues et courtes d'amosite, de crocidolite et trémolite et différence moins importante pour les fibres d'anthophyllite et de chrysotile - En univarié, augmentation du risque avec l'augmentation de la concentration en fibres longues d'amphiboles (0,1-1 f/µg : RC = 1,4 / 1-10 f/µg : RC = 9,1) et de Chrysotile (0,1-1 f/µg : RC = 0,9 / 1-10 f/µg : RC = 1,5 / 10-100 f/µg : RC = 5,1) et en fibres courtes d'amphiboles (0,1-1 f/µg : RC = 2,0 / 1-10 f/µg : RC = 2,6). Relation moins évidente pour les fibres courtes de chrysotile (p<0,001 pour amphiboles et p<0,05 pour fibres longues de chrysotile) - En multivarié, Augmentation du risque pour les fibres longues et courtes d'amphiboles mais plus avec les fibres de chrysotile - RC très différents entre les différents types de fibres d'amphiboles - Le risque par unité de fibre ne dépend pas du sexe (résultats similaires chez les hommes et les femmes) - Augmentation du risque avec l'augmentation des corps ferrugineux - Proportion de fibres longues plus élevées pour les fibres d'amphiboles que pour le chrysotile

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mc Donald 1997	Québec Thetford mines	N=21 Cas témoins niché dans une cohorte d'homme nés entre 1891 et 1920 et ayant travaillé au moins 1 mois dans les mines de chrysotile du Québec	N=194 Hommes de la cohorte ayant survécu Appariement l'année de naissance, l'âge lors de l'embauche	date de point : fin 1992	Amiante professionnelle (chrysotile)	- 4 fois plus de fibres de trémolites de 5 µm ou plus de long dans la zone A (mines centrales) que dans la zone B (mines périphériques) et plus de chrysotile dans la zone B par rapport à la zone A - A partir de l'histoire professionnelle détaillée de chaque sujet, calcul de la durée d'emploi dans la zone A et dans la zone B - Pas de prise en compte des 10 dernières années - Ajustement sur la durée de travail de la semaine - Comparaison des cas et des témoins sur la durée d'emploi dans la zone A et dans la zone B	- Zone A : RC = 2,55 [1,52-4,27] - Zone B : RC = 1,11 [0,47-2,62] - Différence statistiquement significative (p ≈ 0,03)
Mc Donald 2001	Royaume- Uni	N=69 Signalé par les pneumologue s du schéma de surveillance des maladies professionnell es (SWORD) Cas décédés	N=57 Patients avec les même pathologistes que les cas et décédés d'un accident ou mort cardiaque soudaine et apparié sur le sexe, l'âge et la région	de plus loin possible et jusqu'en 1997	Amiante type de fibres	- Analyse des tissus pulmonaires	- Plus de quantité de toutes les fibres d'amiante, de toutes les amphiboles, des fibres de crocidolite et d'amosite et en moindre proportion de trémolite et chrysotile chez les cas que chez les témoins - Augmentation du risque avec le modèle linéaire plus forte avec le crocidolite (RC = 40,0 [2,6-388], les amphiboles totales (RC = 47,6 [6,0->999]) et non significatif pour les trémolites - La proportion de cas attribuable aux amphiboles est de 84 % - Les fibres courtes sont moins abondantes que les fibres longues - Augmentation du risque quelque soit la tailles des fibres : courtes : RC = 9,3 [1,1-77,9] / moyennes : RC = 116 [7,1->999] / longue : RC = 417 [15,8->999] - Pas d'association avec les autres fibres minérales

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mc Donald 2001	Royaume- Uni	N=140 Signalé par les pneumologue s du schéma de surveillance des maladies professionnell es (SWORD) Cas décédés	Utilisation de données du recensement de 1960, 1970, 1980 et 1990 pour calculer la distribution attendue des travailleurs par région et par secteur	1990- 1996	Amiante professionnelle	- calendrier professionnel - Calcul des personnes-années observées et attendues pour chaque emploi	- Sur 37 emplois étudiés, le risque est significatif pour 8, 5 dans le BTP (charpentier, RC = 8,9 [7,2-11,0] ; plombiers, RC = 8,1 [6,1-10,6], électriciens, RC = 5,0 [3,4-7,1], isolateur, RC = 3,4 [2,4-4,5], ouvrier non qualifié, RC = 1,9 [1,4-2,6]. Construction navale, RC = 6,3 [4,7-8,4], production ciment, RC = 5,7 [2,1- 12,5], fabrication prod minéraux non métalliques nca, RC = 2,8 [1,3-5,4] - Distribution de la quantité de fibres dans les poumons similaires entre les différents emplois pour le crocidolite et l'amosite mais avec des quantités plus grandes de crocidolite - Quantité de fibres plus élevée chez les cas que chez les témoins

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mc Ewen 1970	Royaume- Uni	N=80 (75 PI) Rapports de biopsie ou autopsie de toutes les universités et département d'anapat d'Écosse	N= 71 +72 - Témoins représentatif de la population générale vis- à-vis de l'exposition à l'amianté : maladie cardio- vasculaire - Témoins avec un carcinome du poumon ou gastrique Appariement avec la date la plus proche d'enregistre- ment dans les registres d'autopsie, l'âge et le sexe	1950- 1967	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire proche : Calendrier professionnel, domicile, tabac - Expo Pro : probabilité d'exposition <ul style="list-style-type: none"> • Certaine : information directe du proche disant que le cas a manipulé de l'amianté (et rarement le type) • Probable : Proche incertain des substance utilisées dans son travail mais son histoire pro suggère qu'il a été très probable que le cas utilise de l'amianté • Possible : Proche incertain des substance utilisées dans son travail mais son histoire pro suggère qu'il a travaillé à coté de personnes utilisant de l'amiantes ou qu'il en a rarement utilisé lui-même • Non expo : proche dit que le sujet n'a jamais utilisé d'amianté ou histoire pro qui ne suggère pas d'expo - Expo envi : Domicile à moins de 800 m d'une industrie amianté, chantier naval - Expo dom : utilisation d'amianté (bricolage) ou membre de la famille travaillant dans une profession ou secteur à risque 	<ul style="list-style-type: none"> - Tabac : différence significative à 1% - Plus de cas que de témoins avec une expo envi mais tous sauf un sont expo pro - Pas de différence significative pour l'expo dom - Profession à risque <ul style="list-style-type: none"> • Plus de cas que de témoins dans les chantiers navals (p<0,005) • Pas de différence pour les "autres industries lourdes" (p>0,75) • Différence significative sur la proba (p<0,005) quelque soit le groupe de témoin considéré • Différence significative entre les deux grp de témoins (p<0,005) • Plus de la moitié des sujets ont été exposés à l'amianté dans les chantiers navals puis par l'isolation

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mollo 1995	Multicentrique	Registre du cancer : Belgique, Danemark, Italie (Torino, Firenze), Suède, Suisse Système de surveillance du méso : Italie (Casale, Firenze) Autres sources (ex : services d'anapath) : Grèce, Espagne	SAS en population générale Assortiment de fréquence sur l'âge et le sexe	1995- 1996	Amiante Environnementale Domestique	<ul style="list-style-type: none"> - Tabac, histoire des domiciles, description des habitations et de leur environnement - Questions spécifiques sur l'expo domestique à l'amianté et aux FMA - Liste des écoles, calendrier professionnel - Questions spécifiques pour décrire l'environnement de travail - Questions spécifiques sur les activités de loisirs pouvant entraîner une expo à l'amianté ou à des FMA - Emplois des proches, liste des proches ayant eu un emploi avec une probabilité élevée d'exposition pro à l'amianté, description des emplois des proches ayant été exposés professionnellement à l'amianté et de leur habitudes vis à vis du lavage des vêtements de travail - Exposition aux rayonnements, ATCD de maladie des poumons ou de maladie professionnelle 	<ul style="list-style-type: none"> - Expertise / un ou plusieurs hygiénistes <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité • Fréquence • Intensité : échelle ordinale (ex : 1 f/ml, 10f/ml, ..., 1000 f/ml, 10000 f/ml) - Préparation d'une matrice pour aider les experts - Même procédure pour les expos environnementales

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mowé 1984	Norvège	N=73 Registre des cancers (5 cas <1970, 1971<53<1979, 15>1980)	N=36 28 appariés sur le sexe, l'âge et l'année de décès de 14 méso 8 autres témoins sélectionnés à partir des autopsies du département d'anapath	1978-1983	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse des tissus pulmonaires - Rapport d'autopsie, dossier médical. - Histoire professionnelle obtenue à partir du bureau local de sécurité sociale, dossier hospitalier, rapport d'autopsie, spécialiste des maladies professionnelles (11 cas), interview individuelle (7 cas) - Evaluation expo pro : 3 groupes <ul style="list-style-type: none"> • Groupe I : isolation, amiante ciment, produits chimiques avec une indication d'une forte expo pro au crocidolite et au chrysotile • Groupe II : Probabilité d'exposition très probable mais à des intensités moins importante que dans le groupe I (emploi pour lesquels une augmentation de l'incidence a déjà été décrite) • Groupe III : exposition très peu probable ou inconnue à l'amiante - Indicateur de la première année d'exposition = première année de travail dans un emploi avec une exposition certaine ou probable - Pour améliorer la validité de l'analyse temps de latence/concentration de fibres dans les poumons, analyse sur 42 cas pour lesquels l'expo pro est probable ou certaine 	<ul style="list-style-type: none"> - Différence significative pour la médiane de la concentration en fibre des tissus pulmonaires entre les groupes I et II et le groupe III et différence aussi significative entre le groupe III et les témoins ($p > 0,01$) - Pas de différence significative selon la concentration de fibres contenues dans les poumons pour le temps de latence, l'année de la première expo, l'âge à la première expo et l'âge au décès - Corrélation entre le temps de latence et l'âge à la première expo ($r = -0,9$, $p < 0,001$), et l'année à la première expo ($r = -0,65$, $p < 0,001$) - Pas de corrélation entre le temps de latence et la concentration en fibres dans les poumons

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Mowé 1985	Norvège (Hordaland)	N=14 Registre des cancers de Norvège (141 cas au total) Cas décédés résidents dans le comté d'Hordaland	N=28 Sélection à partir des fichiers d'autopsies Appariement sur le sexe, l'âge du décès, l'année du décès, et le comté de résidence au moment du décès. Exclusion des cas de cancers et des maladies pulmonaires non inflammatoires	1970-1979	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse des tissus pulmonaires - Obtention des histoires professionnelles à partir du bureau local de la protection sociale (détient les histoires professionnelles passées et récentes aussi bien pour les employeurs que pour les employés) - Evaluation de la probabilité d'exposition : <ul style="list-style-type: none"> • Certaine : isolation, amiante ciment • Probable : industrie de la construction, métiers avec chaleur ou atelier, chantier naval, équipage de la salle des machines • Possible : industries et professions diverses induisant une exposition à des poussières • Peu probable ou inconnue : pas d'indication d'une exposition professionnelle à l'amiante 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposition professionnelle probable : RC = 11 [2,6-46,4] - 85 % des cas vs 25 % des témoins ont une concentration de fibre d'amiante dans les poumons supérieure à 1 millions de fibres par gramme de tissu sec - concentration de fibre d'amiante dans les poumons supérieures ou égale à 1 millions de fibres par gramme de tissu sec : RC = 8,5 [2,3-31,1] ---> cette limite de 1 millions de fibres semble peut être défini comme un indicateur de la probabilité d'exposition

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Muscat 1991	Etats-Unis	N=124 Cas hospitalisés au centre du cancer de New York et dans d'autres hôpitaux avec un diagnostic initial de méso	N=267 Témoins hospitaliers sans maladie liée au tabac Appariement sur l'âge, l'ethnie et le mois de l'interview 2 témoins par cas pour les hommes et 4 témoins par cas pour les femmes	1981-1990	Amiante Tabac	<p>- Questionnaire : caractéristiques socio-démographiques, tabac, emploi et questions spécifiques sur l'expo pro à l'amiante, fibres, poussières de métal et de bois, matériaux d'isolation, substances chimiques et autres substances.</p> <p>- Entre 1985-1990, utilisation d'un questionnaire plus précis avec la durée et le type des 6 emplois les plus long ayant une durée d'au moins 1 ans.</p> <p>- Exposition professionnelle : Oui /non : sujets ayant travaillé dans une profession ou un secteur décrit dans la littérature comme ayant une probabilité probable ou certaine d'exposition à l'amiante.</p> <p>- Durée d'exposition à l'amiante ou aux autres substances obtenues quand l'exposition avait lieu au moins 8h par semaine pendant une année (pro ou loisir)</p>	<p>- Chez les hommes, emplois liés à une exposition à l'amiante : RC = 8,1 [4,9-13,5]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Construction navale : RC = 82,9 [25,2-269,1] • BTP : RC = 8,3 [4,6-14,8] • Autres emplois avec expo à l'amiante : RC = 3,2 [4,1-7,2] <p>- Chez les sujets n'ayant jamais travaillé dans la construction navale : augmentation du risque avec le nombre d'année de travail dans un emploi lié à une exposition à l'amiante</p> <p>- Chez les hommes, risque significatif en prenant en compte la déclaration du sujet par rapport à l'exposition à l'amiante : RC = 50,9 [21,7-119,8]</p> <p>- Risque pour les hommes ayant eu un emploi lié à une exposition à l'amiante et ayant déclaré avoir été exposé à l'amiante : RC = 13,2 [7,8-22,5]</p> <p>- Pas de risque significatif avec la consommation de tabac (chez les fumeurs, anciens fumeurs ou fumeurs de pipe et cigare)</p> <p>- Pas d'effet de synergie trouvé avec l'exposition à l'amiante et la consommation de tabac (il n'y a pas plus d'excès de risque chez les hommes exposés à l'amiante et étant fumeur que chez els non fumeurs)</p> <p>- Pas d'excès de risque significatif pour les autres substances quand ajusté sur l'exposition à l'amiante (à partir de la déclaration du sujet)</p>

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Muscat 1996	Etats-Unis	N=94 Centre du Kr, New York	N=64 Témoins hospitaliers sans maladie liée au tabac ou à des facteurs nutritionnels Assortiment de fréquence sur le sexe, l'âge, l'ethnie, et l'année du diagnostic Troubles musculo-squelettiques, infections aiguës, intervention chirurgicale mineure, tumeur bénigne	1985-1993	Facteurs nutritionnels et IMC	<p>- Questionnaire : caractéristiques socio-démographiques, tabac, consommation d'alcool, emplois et exposition professionnelle, atcd médicaux, questions spécifiques sur les habitudes alimentaires (fréquence de consommation de 35 items), poids 5 ans avant le diagnostic</p> <p>- Fumeur : sujet fumant au moins une cigarette, pipe, cigare par jour l'année avant le diagnostic</p> <p>- Exposition à l'amiante : si le sujet a déclaré être exposé au moins 8h par semaine pendant 1 an ou plus ou s'il a occupé un emplois entraînant une exposition à l'amiante pendant au moins 1 an</p> <p>- Obtention de la quantité en vitamine A et en β carotène consommées par chaque sujet en sommant la quantité contenue dans chaque item en considérant la portion médiane (déterminée à partir de tables)</p> <p>- Calcul de l'IMC avant le diagnostic et catégorisation en quartile sur la base de la distribution du groupe témoin</p>	<p>- Plus de cas que de témoins avec un emploi lié à une exposition à l'amiante</p> <p>- Réduction du risque non significative avec la consommation de tomates ou de jus de tomate</p> <p>- Réduction du risque significative avec la consommation de carottes</p> <p>- Pas d'association observée avec la consommation de melon, épinard, brocoli, patates douces, chou, chou-fleur, jus d'orange, viande rouge</p> <p>- Réduction du risque non significative avec la consommation de vitamine A ou de β carotène : pas de tendance avec ces indices</p> <p>- Pas de différence claire entre les cas et les témoins quand on compare l'IMC</p>

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Musti 2009	Bari Italie	N=48 Registre régional du méso d'Apulia Cas histologiquement confirmé et évaluation de l'expo pro, domestique, para pro et environnementale à partir d'un questionnaire standardisé (interview en face à face des cas ou des proches) Questionnaires : caract socio-démo, cal. Professionnel , liste de domiciles et description des habitations et de leur environnement Cas décédés sans expo pro, para pro ou domestique	N=273 SAS à partir des registres de naissance et de décès de la commune de Bari pendant la période considérée pour des causes de décès autres que mésotéliome Données sur le sexe, la date et le lieu de naissance, date, lieu et cause de décès. Liste des domiciles reconstituée à partir des registres municipaux. Pas de données sur l'expo pro, para pro et domestique à l'amiant Appariement sur la date de décès	1993- 2003	Amiante Environnementale (rôle de Fibronit)	- ajustement sur le sexe et la date de naissance car pas pris en compte dans l'appariement. - Liste complète des domiciles pour tous les sujets géocodée - Conversion des coordonnées géographiques en système métrique pour calculer des distances et pour les représentations graphiques - Sujets : • Lieu de domicile le plus long • Lieu de domicile le plus proche de l'usine de transformation de l'amiant - Utilisation du lieu de domicile le plus long dans les résultats de l'article pour minimiser le nombre de faux positifs - plan de la variation du risque de méso dans la zone considérée - recherche de clusters - estimation des risques par classe de distance	- Tendance non significative pour les cas à avoir résider plus près de l'usine que les témoins - Un cluster spatial majeur près de l'usine que l'on ne retrouve pas chez les témoins et un deuxième cluster mineur à l'est de l'usine : pas de significativité de tests - Classification des sujets par bandes concentriques croissante autour de l'usine : • < 500 m : RC=5,29 [1,18-23,74] • Pas d'autres RC significatifs Conclusion : indication de l'existence d'une relation entre exposition environnementale et risque de mésotéliome

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Nam 2005							
Newhouse 1965	Royaume- Uni (Londres)	N=83 Cas diagnostiqués dans l'hôpital de Londres pendant les 50 dernières années	N=76+17 1) Services de médecine et chirurgie de l'hôpital pendant l'été 1964, apparié sur le sexe et l'âge 2) cas exclus mésotéliome 3) troisième groupe apparié sur la date d'admission, la date de naissance et le sexe pour comparer les emplois et résidence avec autres témoins	pendant 47 ans jusqu'en 1964	Amiante Professionnelle domestique	- Information professionnelle : Dossier médical, médecin généraliste, dossier de l'industrie d'amiant dans la zone, questionnaire aux proches - Liste des domiciles	- Différence significative sur l'exposition à l'amiant ($p < 0,001$) et différence également significative quand on ne prend en compte que les cas exclus - Description des circonstances d'expo des cas et témoins - Expo environnementale : proportion des cas et des témoins vivant à proximité (moins 1/2 mile) de l'usine plus important (chez les non expo pro) ($p < 0,01$)

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Pan 2005	Etats-Unis Californie	N=2908 Registre des cancers de Californie Agé de plus de 35 ans	N=2908 SAS à partir du registre des cancers (Kp pancréatique) Assortiment de fréquence sur le sexe et l'âge	1988- 1997	Amiante Environnementale	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de questionnaire : utilisation des données du registre - Evaluation expo environnementale : calcul de la distance entre le domicile au moment du diagnostic initial et la source naturelle d'amiante la plus proche - Evaluation de l'exposition professionnelle : professions ou secteur le plus long enregistré par le registre <ul style="list-style-type: none"> • Expertise : probabilité d'exposition déterminée à partir du taux de mortalité par asbestose pour un emploi déterminé (PMR) • Probabilité élevée : PMR>15 / Probabilité moyenne : PMR entre 3 et 15 / Probabilité faible : PMR <3. Les travailleurs dans la construction navale ont une probabilité élevée et les professions sans source d'exposition à l'amiante reconnue ont une probabilité faible. • MEX : utilisation d'une matrice en plus car un PMR n'a pas été attribué à toutes les professions ou secteurs 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque par secteur et profession chez les hommes <ul style="list-style-type: none"> • Construction navale : RC = 12,2 [6,7-22,0] / Marine : 4,4 [2,9-6,8] / BTP : 1,8 [1,3-2,4] • Chaudronnier : RC = 23,0 [3,1-169] / Isolateur : RC = 11,4 [2,7-48,3] / Plombier-tuyauteur : RC = 4,9 [2,8-8,3] / travail du métal : RC = 4,8 [2,0-11,5] / Electricien : RC = 3,8 [2,0-7,1] / Peintre : RC = 2,6 [1,3-5,3] / Soudeur : RC = 1,9 [1,2-3,0] - Risque avec la probabilité d'expo pro chez les hommes <ul style="list-style-type: none"> • Proba faible : RC = 1,9 [1,6-2,3] / Proba moyenne : RC = 2,8 [2,3-3,4] / Proba élevée : RC = 14,2 [9,5-21,3] - Diminution de 6,3 % du risque de mésotéliome tous les 10 km [1,8 % - 10,5 %] - RC = 0,937 [0,895-0,982] avec la distance en continue : plus la distance augmente et plus le risque diminue

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Pintos 2009	Canada Montréal	Etude 1 : N=12 1979-1986 Etude 2 : N=23 1996-2001 Tous les cas incidents, histologiquement confirmés et identifiés à partir des principaux hôpitaux de Montréal et vivant à Montréal	Tirage au sort à partir de listes électorales qui sont mises à jour très régulièrement et couvrent bien toutes la population pour les deux études. assortiment de fréquence sur l'âge, le lieu de résidence Etude 1 : N=533 Tirage au sort d'un deuxième grp de témoins malade (cancer) dans le même hôpital que le cas et dans les même années Etude 2 : N=1024	1979- 1986 et 1996- 2001	Amiante et FMA Professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> -Évaluation des calendriers professionnels et des questionnaires par des chimistes et hygiénistes industriels pour identifier les expositions professionnelles à 294 agents dont l'amiante (ttes fibres, les amphiboles) et les fibres de verres et les laines minérales. -Évaluation par consensus - Par emploi : <ul style="list-style-type: none"> • Proba : poss/prob/certaine • Fréq : <5%/5%-30%/>30% • Int : faible/moyenne/élevée - Par sujet : <ul style="list-style-type: none"> • Niveau fort : intensité moyenne ou élevée, plus de 5% du temps et pendant plus de 5 ans • Niveau faible : le reste 	<ul style="list-style-type: none"> - La plupart des emplois des cas sont dans le secteur de la construction et notamment électriciens et plombiers - amiante : niv bas : RC=3,2 [1,4-7,1] / niv fort : RC=8,7 [2,3-33,6] - Amphiboles : niv bas : RC=4,6 [1,4-14,9] / niv fort : RC=21,6 [5,1-90,3] - FMA (RC ajusté sur l'amiante) : niv bas : RC=4,8 [1,9-11,9] / niv fort : RC=9,8 [2,5-38,2] - Analyse de sous groupes : <ul style="list-style-type: none"> • RC amiante + FMA : 8,0 [3,4-18,9] • RC amiante - FMA : 1,2 [0,3-4,3] • Analyse questionnaire car pas de quantification des expositions donc les groupes ne sont pas comparables

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Rake 2009	Royaume- Uni	N=622 (512 H + 110 F) Cas de méso nés depuis 1925 identifiés en Angleterre, écosses et pays de galles par les pneumologues, chirurgiens, infirmières, réseau national du cancer, registres hospitaliers anglais et écossais, registres cancers...	N=1420 (1112 H + 308 F) Sélection aléatoire à partir des registres des autorités sanitaires (primary care trust, 11 anglais, 3 pays de galles et 0 écosses) Assortiment de fréquence sur l'âge (+/- 5ans) et le sexe	2001- 2006	Amiante Professionnelle Environnementale	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : calendrier professionnel et liste des domiciles - Interview téléphone : tabac, activités de bricolage, possibles expo environnementales. Pour les cas, questions spécifiques sur leurs emplois et les expo à l'amiante. - Calendriers professionnels tronqués à partir de 1992 - classification des professions à partir des PMR (proportional mortality ratio) de méso : <ul style="list-style-type: none"> • professions à hauts risques (PMR > 200, hors construction) : travailleurs transfo amiante, calorifugeurs, travailleurs construction navale et dockers, personnel navigant et autres travailleurs de bord ; • pour la construction : charpentiers-menuisiers les plus à risques puis plombiers, électriciens et peintres et enfin, les autres travailleurs de la construction ; • professions à risques moyens (PMR > 100) : fabrication de matériel et machine divers, soudeurs, cheminots, experts, inspecteurs et scientifiques industriels ; • professions à faibles risques (PMR > 100) : mécaniciens, dessinateurs, manutentionnaires, conducteurs, opérateurs sur machine et forces armées. - Classification des sujets exclusivement dans les catégories ci-dessous à partir de l'emploi le plus exposant sans tenir compte de la durée : <ul style="list-style-type: none"> • cat 1 à 6 : Cf déf ci-dessus • cat 7 : Vit avec un proche professionnellement exposé • cat 8 : le reste sans aucunes des expositions ci-dessus. - Cat 6+7+8 = réf pour les analyses 	<p>Chez les hommes pour l'expo pro :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Professions à hauts risques : RC=16,8 [9,6-29,3] - Construction : <ul style="list-style-type: none"> • Charpentiers : RC=36,0 [19,2-67,3] • Plombiers, électriciens, peintres et déco : RC=14,6 [8,8-24,4] • Autres : RC=7,9 [4,7-13,3] - Professions à risques moyens : 5,2 [3,3-8,2] - Professions à faibles risques : 4,1 [2,6-6,4] - Professions à hauts risques avant l'âge de 20 ans et durée de l'emploi ≥ 20 ans : RC = 13,4 [9,2-19,6] - charpentiers avant l'âge de 20 ans et durée de l'emploi ≥ 20 ans : RC = 99,7 [43,7-227,5] - Augmentation du risque avec la durée pour les emplois à hauts risque et les charpentiers avant l'âge de 30 ans. - Risque non significatif pour les emplois à hauts risques occupés après l'âge de 30 ans et d'une durée < à 10 ans : RC=1,7 [0,7-3,9] - Emploi occupé avant 30 ans et durée d'emploi > à 10 ans : RC le plus élevé pour les charpentiers : 50,0 [25,8-96,8] <p>Chez les hommes et les femmes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Risque d'avoir vécu avec un proche exposé professionnellement avant l'âge de 30 ans : RC=2,0 [1,3-3,2] - Pas d'association pour avoir vécu à moins d'un mile d'une source potentielle de pollution - Exposition domestique : H : RC=2,1(1,0-4,5) / F : RC=1,9 [1,1-3,2] - FRA : <ul style="list-style-type: none"> • Expo pro : H : 85 % / F : 22 % • Expo parapro (proche) : H : 1,3 % / F : 16 % - Risque de mésotéliome prédit vie entière chez les hommes nés en 1940 ayant travaillé plus de 10 ans dans la profession considérée avant l'âge de 30 ans : <ul style="list-style-type: none"> • Charpentiers : 5,9 % • Plombiers, électriciens, peintres : 2,0 % • Autres professions de la construction : 0,8 % • Professions à hauts risques : 1,8 % - Tabac non significatif

VF-20100430

Page 39 sur 54

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Rees 1999	Afrique du Sud	N=123 Tous les hôpitaux à moins de 50 km des cinq villes principales incluses dans l'étude (greater bloemfontein, cape town, johannesburg, kimberley, port Elizabeth, Pretoria)	N=222 (119 Kr, 103 M) Témoins hospitaliers Un témoin avec Kr et l'autre maladie autre que liée à l'amiante appariés sur la couleur de peau, le sexe, l'âge	1988- 1990	Amiante Prof Environnementale Type de fibres	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : calendrier professionnel + questions spécifiques, histoire des domiciles + description environnement, expo domestiques (questions spécifiques), alimentation, tabac - Analyse des corps ferrugineux et des échantillons d'expectoration - Evaluation exposition <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité (tte expo) : certaine / probable / possible / peu probable (Cf tableau listant les différentes situations pour classer les sujets) • Période passée dans un des cinq districts d'Afrique du Sud • Type de fibres - Calcul du risque par fibres <ul style="list-style-type: none"> • Risque spécifique par district • Sujets exposés au crocidolite • Sujets exposés exclusivement dans les mines d'amiante - Nature de l'exposition : Pro (direct, indirect, "à haut risque", "à risque", incertain) / Environnementale (exploitation minière, autre : résidence à moins d'1 km d'une industrie d'amiante) / Domestique (vêtements de travail, utilisation de produits à base d'amiante) / Circonstancielle 	<ul style="list-style-type: none"> - Probabilité d'exposition : Possible : RC = 4,4 [0,96-20,5] / Probable : RC = 5,5 [1,4-22,5] / Certaine : RC = 58,7 [14,0-246] - Nature de l'expo : Pro : RC = 80,6 [15,7-414] / Envi (mines) : RC = 19,6 [3,7-105] / Professions à risque : RC = 15,9 [2,9-84,3] - Expo pro : Mines : RC = 85,5 [14,5-505] / Isolation : RC = 76,4 [14,4-406] / Amiante ciment : RC = 27,7 [4,9-154] - Expo envi : VW Cape : RC = 32,7 [8,1-131] / NE Transvaal : RC = 12,7 [1,9-84,7] / expo au crocidolite < 2 mois : RC = 20,7 [2,8-151] / expo au crocidolite tte durée : RC = 72,7 [14,5-365] - Risque globalement plus élevé chez les témoins autres maladie / aux témoins Kr

VF-20100430

Page 40 sur 54

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Rödelsperger 1999	Allemagne	N=66 7 centres : Hambourg, Heidelberg, Essen, Munich, Berlin 324 cas identifiés mais tissus de poumons disponibles pour 66 cas	N=66 Témoins hospitaliers (315) et en population (182) Appariement sur le sexe, l'âge et le lieu de résidence Sélection d'un sous échantillon à partir des 315 + 182 témoins	1988- 1991	Amiante Concentration d'amphibole dans les poumons	- Questionnaire : Calendrier professionnel - Analyse des tissus pulmonaires	- Fibres d'amphibole : concentration en fibre dépend du statut cas ou témoins mais pas du sexe et de la ville d'origine - Fibres de chrysotile : Pas de différence de concentration selon le statut cas ou témoins - Pas de tendance avec l'augmentation de l'âge - Fibres plus longue que 5 µm : Relation dose effet linéaire avec l'augmentation de la concentration en fibre d'amphibole (0,05- 0,1 f/µg : RC = 2,4 [0,8-7,6] / ≥ 0,5 : RC = 98,7 [11,8-826]) mais pas avec les fibres de chrysotile ou autres fibres minérales - Relation dose effet avec les fibres de moins de 5 µm plus faibles pour les amphiboles mais plus élevé pour chrysotile et autres fibres minérales

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Rödelsperger 2001	Allemagne	N=125 Etude restreinte aux cas de Hambourg (Cf étude 1999)	N=125 Population générale Appariement sur le sexe, l'année de naissance et le lieu de résidence	1988- 1991	Amiante professionnelle	- Questionnaire : calendrier professionnel, questions spécifiques sur les expo pro à l'amiante et aux FMA, tabac, expo environnementale, atcd médicaux, activités de loisirs, caractéristiques socio- démographiques - Evaluation de l'exposition professionnelle : pour les emplois d'au moins 12 mois, expertise <ul style="list-style-type: none"> • Temps écoulé depuis la première exposition à l'amiante • Durée totale d'exposition à l'amiante • Intensité d'exposition la plus élevée (f/ml) • Dose cumulée d'exposition à l'amiante et aux FMA (f/ml- années), pas de prise en compte des 10 /20 dernières années 	- Après 1950, la fréquence d'exposition et l'intensité moyenne d'exposition sont plus élevées chez les cas - RC significatif pour les travailleurs dans la production et la transformation du métal (RC=2,09), plombiers (RC=2,82), électriciens (RC=3,00), travailleurs dans le revêtement des sols et des murs (RC=3,67), conducteur de machines dont chaudières (RC=3,40), agent d'assurance (RC=0,38), personnel administratif (RC=0,57) - RC significatif pour les secteurs de la métallurgie (RC=3,20), la construction de véhicule et machine (RC=3,18) et installation (RC=4,00) - Relation dose effet avec l'expo pro à l'amiante avec la durée d'expo, l'intensité max, et la dose cumulée (>0-15 f/ml-a : RC = 9,2 [2,4-35,0] ; > 15 f/ml-a : RC = 43,8 [7,1-269]) - RC significatifs pour l'expo pro aux FMA avec la dose cumulée d'expo mais deviennent non significatifs quand ajustement sur l'expo pro à l'amiante - FMA exposé vs non exposé ajusté sur l'expo à l'amiante : RC = 3,08 [1,17-8,07] - Calcul des RC dans des sous groupes <ul style="list-style-type: none"> • Sujets exposés aux FMA mais pas amiante : RC = 15,1 [1,05-218] • Sujets exposés à l'amiante mais pas FMA : RC = 19,8 [4,7-83] • Sujets exposés à l'amiante et aux FMA : RC = 61,3 [12,9- 292]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Rogers 1991	Australie	N=221 Programme de surveillance du mésiothéliome	N=359 Échantillons de tissus pulmonaire provenant d'une autre étude réalisée à l'hôpital de Sydney pendant la même période Assortiment de fréquence sur l'âge et le sexe	1980-1985	Amiante Tissus pulmonaires, type et longueur	Analyse des tissus pulmonaires <ul style="list-style-type: none"> Type de fibres Longueur 	<ul style="list-style-type: none"> - Relation dose effet pour des fibres ayant une longueur $\geq 10 \mu\text{m}$: $>15\ 000\text{-}30\ 000 \text{ f/g}$: RC = 1,8 [0,9-3,4] ; $> 300\ 000$: RC = 67,4 [21,4-236] - Le risque est plus élevé avec des fibres dont la longueur est $\geq 10 \mu\text{m}$ pour le chrysotile, crocidolite et les amphiboles totales - Relation linéaire entre le log décimal de la concentration en fibre et les RC - Pour les Concentration supérieure à 300000 f/g : pas de témoins - Prise en compte des corrélations entre les variables explicatives pour la construction du modèle multivariable - Le RC pour une multiplication par 10 de la concentration en fibre est de 29,4 [3,6-241] pour le crocidolite $\geq 10 \mu\text{m}$; de 15,7 [6,1-40] pour le chrysotile $< 10 \mu\text{m}$; et de 2,3 [1,0-5,3] pour l'amosite $< 10 \mu\text{m}$
Rollison 2004	États-Unis	N=10 Cas témoins niché dans une cohorte Sujet étant entré dans l'armée américaine entre 1959 et 1961 entre 17 et 30 ans et ayant été traité pour un méso dans un hôpital militaire	N=221 Idem cas mais traité pour un cancer du poumon (114) ou du colon (107)	1969-1996	SV 40	Détermination de l'exposition au SV 40 à partir de différents fichiers et en faisant des recoupements avec les dates d'entrée dans l'armée	<ul style="list-style-type: none"> - Prévalence de l'exposition au vaccin de l'adénovirus (vaccin contaminé par le SV 40) similaire chez les cas et les témoins - RC = 1,49 [0,38-5,88]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Saarni 2002	Finlande	N=10 Cas témoins niché dans une cohorte de "travailleurs de la mer"	N=30 Sélection à partir de la même cohorte Appariement sur l'année de naissance et en vie et indemne des six cancers étudiés dans la cohorte au moment du diagnostic du cas	1967-1995	Relation entre différentes professions dans la marine et méso	<ul style="list-style-type: none"> - Calendrier professionnel (obtenus à partir de différents fichiers) - Classement des différentes professions dans la marine en différentes catégories : officier salle des machines / officier de pont / officier de radio / membre de l'équipage de pont / membre de l'équipage salle des machines / membre de l'équipage de la restauration - Type de bateaux : cargo / bateau citerne / bateau de passager / brise-glace / autres bateaux - Calcul de la durée d'emploi dans chaque catégorie de profession et dans chaque type de bateaux - Période de latence de 10 ans - Pas d'interview des proches pour avoir des infos complémentaires - Analyse en stratifiant sur la durée d'exposition : ≥ 1 mois - ≥ 3 ans 	<ul style="list-style-type: none"> - Risque significatif pour les membres de l'équipage de la salle des machines pour une durée d'exposition ≥ 1 mois : RC = 7,50 [1,56-36,7] (augmentation du risque quand on considère une période de latence de 20 ans : RC = 9,75 [1,88-50,6]). Ce risque devient non significatif lorsqu'on considère une durée d'exposition ≥ 3 ans : RC = 3,86 [0,64-23,4] - Pas d'autres risques significatifs
Sakai 1994	Japon	N=16 15 hôpitaux Dossier médical + échantillon de tissus pulmonaire	N=16 SAS à partir du fichier des autopsies de l'hôpital général de Kyoritsu Appariement sur le sexe, l'âge du décès et l'année du décès	1983-1990	Amiante et autres fibres contenus dans les poumons	<ul style="list-style-type: none"> - Calendrier professionnel - Probabilité d'exposition professionnelle <ul style="list-style-type: none"> • Groupe de sujets pour lesquels une expo est suspectée : Certaine, probable, possible • Groupe de sujets pour lesquels l'expo est inconnue : peu probable ou NE - Analyse des échantillons pulmonaires 	<ul style="list-style-type: none"> - Différence significative pour la moyenne du nombre de fibres (ts types de fibres d'amiante) dans les poumons entre les cas et les témoins ($p < 0,01$) - Le pourcentage de la moyenne de fibres d'amiante sur le total des fibres contenu dans les poumons est plus élevé chez les cas ($p < 0,01$), de même le pourcentage de la moyenne de fibres d'amphibole sur le total des fibres d'amiante est plus élevé chez les cas ($p < 0,01$) - Différence significative pour la moyenne du nombre de fibres autres que amiante (silice, caoutchouc, fer, titane) dans les poumons entre les cas et les témoins ($p < 0,01$) - Le rapport des autres fibres sur le total des fibres d'amiante est de 7,0 (0,25-24,0) chez les cas et de 17,3 (5,6-40,4) chez les témoins

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Schenker 1986	États-Unis	N=20 Liste des retraités des chemins de fer Cas décédés nés après 1900	N=200 SAS à partir de la liste des retraités des chemins de fer décédés pour une autre cause que tumeur maligne, accident ou suicide Appariement sur l'âge, la date de décès	1981- 1982	Amiante professionnelle	- Questionnaire envoyé aux proches (tabac) - Histoire professionnelle obtenu à partir du registre depuis 1959 et jusqu'à la retraite et revue des fichiers du registre pour obtenir les emplois des sujets avant 1959 pour tous les cas et pour 2 des 10 témoins - Évaluation de l'expo pro en fonction de la fréquence d'exposition : régulière / intermittente / NE - Synthèse sujet : premier emploi disponible	- Risque significatif avec l'expo pro à l'amiante • Régulière vs aucune : RC = 21,4 [8,7-??] • Intermittente vs aucune : RC = 2,3 [0,5-??] • Ttes expo vs aucune : RC = 7,2 [3,3-??] - Association de l'âge avec le taux d'incidence de méso : Le taux pour la classe 70-79 ans est 3 fois plus élevé que pour la classe 50-59

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Shiffman 1988	États-Unis Louisiane	N=37 Registre des cancers de Louisiane (1974-1977), registre des cancers de Bâton Rouge (1975-1978), Hôpitaux (1979-1982)	N=37 Certificat de décès ou même hôpital que le cas Appariement sur l'année du décès ou année du diagnostic, âge, sexe, ethnie, lieu de résidence	1974- 1982	Facteurs nutritionnels	- Questionnaire : caractéristique socio, tabac, calendrier professionnel, histoire des domiciles, questions concernant la fréquence de consommation de 58 items alimentaires, questions sur la préparation des aliments, la consommation de fruits ou légumes cultivés perso, question sur la suppléments vitaminique - Expo pro : expertise par un hygiéniste industriel, proba d'expo certaine ou incertaine - Expo environnementale : résidence à moins de 0,5 miles d'une source potentielle d'amiante - Combinaison des 59 items en grands groupes - Quantité de vitamine C et A obtenue à partir de l'estimation des quantités contenu dans les 59 items pour une portion normale	- Pas d'association avec le tabac - Probabilité certaine d'expo : RC = 5,6 [1,8-19] - Les cas consomment plus de légumes crucifères que les témoins (p=0,005) / l'index en carotène (équivalent rétinol par mois) est supérieur chez les cas (p=0,03) / les cas consomment plus de produits cultivés par eux même (p=0,005) - Diminution du risque avec l'augmentation de la quantité de légume consommé (non significatif) - Diminution du risque avec la consommation de légume crucifère, de produits cultivés eux même et l'index de carotène (risque non significatif mais test de tendance significatif respectivement p=0,007, p=0,029, p=0,013) - Augmentation du risque avec l'augmentation de la consommation en produit sucré (risque non significatif mais test tendance significatif, p=0,007) - Corrélation entre la consommation totale de légume et l'index de carotène et les légumes crucifères / corrélation entre la carotène et les légumes crucifères - Pas de corrélation entre les produits cultivés ou sucrés et les autres items

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Sinks 1994	Hawaï	N=93 Registre des cancers	N=281 SAS à partir du registre des cancers Assortiment de fréquence sur le sexe, la décennie du diagnostic et l'âge au moment du diagnostic	1960- 1987	Fibres de silice dans l'industrie de la canne à sucre	- Utilisation de trois sources d'information pour déterminer l'emploi dans une industrie de canne à sucre : certificats de décès, recensement de la population en 1942-43, liste de la population active et des retraités entre 1961-1988 - Exposition professionnelle à l'amiante : utilisation des certificats de décès et du recensement de 1942-43. Définition en exposés/ non exposés à partir d'une MEX - Analyse avec tous les témoins (281) puis en excluant ceux avec un cancer pouvant être associé à une exposition à l'amiante (207)	- Risque dans l'industrie de la canne à sucre quelque soit la source d'information : RC = 1,1 [0,4-2,9] quand on utilise tous les témoins / RC = 1,3 [0,4-3,8] quand on utilise les 207 - Risque du à une exposition à l'amiante quelque soit la source d'information : RC = 1,8 [1,0-3,1] quand on utilise tous les témoins / RC = 2,2 [1,2-4,2] quand on utilise les 207 - Risque pour les travailleurs de Pearl Harbour : RC = 8,2 [2,6- 30,3] / RC = 10,1 [2,6-56,6] - Risque pour le BTP : RC = 2,7 [1,3-8,7], construction de machine : RC = 7,1 [1,2-72,4], industries du transport : RC = 2,3 [1,2-4,7]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Spirtas 1994	États-Unis	N=208 (dont 25 Mpé) Registre du cancer de New York Programme de surveillance du cancer de Los Angeles 39 grands hôpitaux	N=533 SAS à partir des certificats de décès (autre que cancer, maladie respiratoire, suicide ou violence) Ajustement sur l'âge, zone géographiqu e, tabac	1975- 1980	Amiante Professionnelle Domestique Environneme ntale	- Questionnaire / interview des proches par téléphone : recueil des histoires professionnelles, histoire de la maladie, tabac, caractéristiques socio- démographiques - Évaluation de l'exposition directe à l'amiante • réponse positive à une question spécifique • emploi dans une des neuf professions ou activités prédéterminé comme étant exposante à l'amiante • application d'une matrice : probabilité d'exposition : < 10 % / 10-19 % / 20-49 % / ≥ 50 % ; synthèse au niveau du sujet : probabilité d'exposition max (sans prendre en compte la durée) - Évaluation de l'exposition indirecte • question spécifique sur les lieux de résidences • questions spécifiques sur les autres personnes du foyer	- Méso pleural chez les hommes toutes expo confondues : RC = 12,6 [5,4-31,1] - Méso pleural chez les hommes, exposition professionnelle • Déclaration du sujet : RC = 34,3 [13,5-91,8] • Emploi dans une des 9 activités : RC = 13,9 [5,8-34,7] • Matrice : proba 1-19% : RC = 9,2 [3,2-28,2] / proba 20- 99% : RC = 21,5 [8,0-60,9] - Méso pleural chez les hommes, exposition domestique • Déclaration du sujet : RC = 16,9 [3,9-79,7] • Emploi dans une des neuf activités : RC = 14,8 [5,0-46,4] - RC significatifs avec la durée d'exposition, la période de latence, l'âge à la première exposition, la décennie lors de la première exposition et la décennie lors de la dernière exposition avec les trois méthodes d'évaluation - FRA chez les hommes = 88 % toutes expos confondues / FRA = 18,2 % pour la classe d'expo 1-19 % avec la matrice / FRA = 30,1 % pour la classe d'expo 20-99 % avec la matrice - FRA chez les femmes = 22,5 % toutes expo confondues

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Teschke 1997	Canada	N=51 Registre du cancer de Colombie britannique	N=154 SAS à partir des listes électorales Assortiment de fréquence sur l'âge, le sexe	1990-1992	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : calendrier professionnel, tabac, ATCD médicaux, histoire des domiciles, histoire des expositions (aide à l'identification des expositions considérées comme connue ou probablement cancérigène par l'agence de recherche sur le cancer) - Codage avec classification canadienne - Création de 57 groupes de professions : classement de tous les emplois des sujets dans ces groupes (3951 emplois différents) - Méthode ever vs never - Pas de prise en compte des 20 dernières années 	<ul style="list-style-type: none"> - RC significatifs pour le travail du métal (RC = 9,6 [1,5-106]), les plombiers tuyauteurs (RC = 7,1 [1,2-75,1]), les travailleurs dans la construction navale (RC = 6,9 [1,5-37,1]). Risque plus élevé pour une durée d'exposition supérieure à 10 ans) - RC significatifs mais plus faible pour les travailleurs du BTP (RC = 4,5 [1,1-19,8]) et les conducteurs de machines (RC = 3,9 [1,1-14,2]) - Expo amiante : RC = 10,8 [4,4-28,6] - RC significatif pour construction navale (RC = 9,9 [3,5-21,0]), isolation (RC = 4,2 [1,3-14,4]), Plombier, tuyauteur, réparation de fours (RC = 7,0 [2,4-23,0]), installation-réparation de chaudières -RC = 4,5 [1,6-13,0]), rénovation-démolition de bâtiment (RC = 2,9 [1,1-7,9]). Dans la plupart des cas, risques plus élevés avec l'augmentation de la durée d'exposition - Installation-réparation de freins : RC = 0,3 [0,1-1,4] - Analyse quand on enlève les cas et les témoins ayant été employés au moins une fois dans un secteur ou une profession dont l'expo est certaine (19 cas et 128 témoins) <ul style="list-style-type: none"> • Risque significatif pour mineurs (RC = 9,6 [1,8-53,0]), Travailleurs du BTP (RC = 6,8 [1,2-38,6])

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Teta 1983	États-Unis	N=220 dont 137 PI Registre des tumeurs du Connecticut + Autopsie	N=604 SAS des certificats de décès (sujets âgés de 20 à 98 ans)	1955-1977	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Données démographique, médicale et professionnelle - Codage des emplois avec la nomenclature américaine à 3 digits - Analyse chez les hommes de plus de 30 ans et exclusion des témoins nés avant 1875 : 136 méso et 464 témoins - Ever vs never pour les professions et secteurs dans lesquels il y avait suffisamment de sujets - Probabilité d'exposition : probable/possible - Attribution d'un score comme indicateur de la durée et de la sévérité de l'exposition à l'amiante <ul style="list-style-type: none"> • 2 : probable • 1 : Possible • 0 : Peu probable • somme de ces scores pour tous les emplois-->index d'expo à 5 niveaux : 0 : index de 0 / 1 : index de 1 / 2 : index de 2 / 3 : index de 3 et 4 / 4 : index > à 4 - Ajustement sur l'âge, la date de naissance et la zone géographique 	<ul style="list-style-type: none"> - Témoins plus vieux au décès : 68 vs 64 pour les cas et cohorte de naissance plus vieille avec 91 % né avant 1910 - Ébéniste et charpentier : OR = 2,25 (1,13-4,48) - Plombiers et tuyauteurs : OR = 3,87 (1,38-10,82) - Excès de risque non significatif pour mécaniciens, maçons, électriciens, peintre et contremaitre - Excès de risque significatif dans la production de caoutchouc : OR = 5,08 (1,60-16,11) - Sur la base des intitulés des professions <ul style="list-style-type: none"> • Proba expo vs non expo : OR = 1,63 • Risque attribuable dans le grp des exposés = 39 % • Petite variation du risque géographique - Sur la base des intitulés des secteurs <ul style="list-style-type: none"> • Proba expo vs non expo : OR = 1,36 • Risque attribuable dans le grp des exposés = 26 % • Importante variation du pourcentage d'expo et de l'OR selon la zone géographique considérée - Sur la base de la profession ou du secteur <ul style="list-style-type: none"> • Proba expo vs non expo : OR = 1,57 • Risque attribuable dans le grp des exposés = 36 % - Variation du risque selon la cohorte de naissance - Augmentation du risque avec l'augmentation de l'index d'expo surtout pour les sujets les plus âgés : Niveau 1 : OR = 1,19 / 2 : OR = 1,34 / 3 : OR = 2,20 (p<0,005) / 4 : OR = 2,73 (p<0,001) / test de tendance significatif (p<0,0005)

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Tuomi 1991	Finlande	N=51 Hôpitaux d'Helsinki, Tampere et Turku	N=51 Témoins hospitalier (sarcoïdose) Appariement sur le sexe et l'âge	1985- 1988	Amiante professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : Calendrier professionnel, tabac, questions spécifiques sur l'exposition domestique et environnementale à l'amiante ou à d'autres facteurs potentiels comme les radiations - Expertise : probabilité d'exposition (prise en compte des expos d'au moins un mois) <ul style="list-style-type: none"> • Certaine : mine, industrie de transformation de l'amiante, industrie d'amiante ciment, travaux d'isolation avec de l'amiante, démolition de vieux bâtiments • Probable : construction navale, industrie de la construction, travail du métal • Possible : différents secteurs avec une exposition à des poussières • Peu probable - Prélèvement de tissus de poumons : compte du nombre de fibres par gramme de matières sèches <ul style="list-style-type: none"> • Indicateur d'exposition professionnelle : concentration > 1 million f/g de matières sèches 	<ul style="list-style-type: none"> - Probabilité d'exposition <ul style="list-style-type: none"> • Certaine : RC = =17,1 [3,4-253] • Probable : 3,0 [0,9-10,6] • Possible : 1,0 [0,4-2,7] - Concentration de fibres dans les poumons <ul style="list-style-type: none"> • Méso vs sujets autopsiés : ≥ 1 million f/g de matières sèches : RC = 14,4 [2,5-178] • Méso vs Kr du poumon : ≥ 1 million f/g de matières sèches : RC = 3,1 [1,3-75] • Méso vs Kr poumon : > 10 millions f/g matières sèches : RC = 7,2 [2,5-23,4]

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Vianna 1978	États-Unis (NY)	N=52 Femmes résidants dans l'état de New York âgées de 20 ans ou plus, histologiquement confirmées et décédées	N=52 Sélection à partir des certificats de décès la même année que le cas et décès pour une autre cause qu'un cancer Appariement sur l'année de décès, date de naissance, sexe, ethnie, et comté de résidence, statut marital au moment du diagnostic	1967- 1977	Amiante Autre que professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Questionnaire : histoire professionnelle des sujets, pères, mères et maris, ATCD médicaux personnels et familiaux, histoire des domiciles - Information complémentaire à partir du dossier médical, rapports industriels - Quand cela était possible, localisation du domicile des sujets au moment du diagnostic sur une carte représentant l'implantation des industries utilisant de l'amiante dans l'état de NY 	<ul style="list-style-type: none"> - Mari/père avec exposition professionnelle à l'amiante : RC = 10 [1,42-37,40] - Pas de différence significative sur l'ethnie, la religion, la durée de la vie maritale avant le décès, histoire personnelle, statut socio-économique et les maladies nécessitant une hospitalisation - Pas de différence significative sur l'histoire des cancers des maris entre les deux groupes - Pas d'évidence que les parents affectés avaient une exposition professionnelle à l'amiante

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Wagner 1988	Royaume- Unis (Londres)	N=36 (dont 9 méso pleural) Retraités décédés ayant travaillé dans une usine de l'Est de Londres (textile amiante, tuyaux amiante, autres produits à base d'amiante) avant l'introduction de la réglementation sur l'amiante en 1969	N=56 Patients opérés à l'hôpital de Londres entre 1983-84 pour des carcinomes du poumon Patients n'ayant jamais été exposés professionnellement à l'amiante et vivant à l'Est de Londres	1976- 1984	Amiante Professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse des tissus pulmonaires - Exposition professionnelle classée de 1 à 6 en fonction de l'intensité d'exposition aux poussières induite par un emploi particulier : <ul style="list-style-type: none"> • 6 : isolateur • 4-5 : ouvriers de production • 3 : manutentionnaire et conducteur d'engins • 1-2 : faible exposition : employés de cantine, de magasins - Calcul d'un index d'exposition en multipliant la classe d'exposition par le nombre de mois travaillé dans l'usine pour chaque sujet 	<ul style="list-style-type: none"> - Asbestose associée chaque type de cancer mais différence significative entre le degré de l'asbestose et le type de tumeur. Mésotéliome associé à un degré d'asbestose faible - La moyenne de la concentration en fibres retrouvées dans les poumons est plus faibles pour les méso que pour les carcinomes ou les asbestoses (mais plus élevé que pour les témoins) - Moins de 6 % de fibres d'amphiboles dans les poumons pour les témoins vs plus de 60 % pour les méso pleuraux - Plus grande proportion de fibres de Chrysotile retrouvée chez les témoins (au total 30 % de fibres d'amiante) - La proportion de fibres d'amphiboles augmente avec la sévérité de l'asbestose tandis que pour le chrysotile et les autres fibres les proportions diminuent - La proportion de fibres d'amphiboles augmente avec l'index d'exposition mais proportion la plus faible pour le chrysotile dans la classe d'exposition la plus élevée

Auteurs Année	Sélection sujet			Période	Exposition	Évaluation exposition/ Indicateurs d'exposition	Principaux résultats
	Lieu	Cas	Témoins				
Zielhuis 1975	Pays Bas	N=67 31 dans la zone de Rotterdam et 36 dans d'autres régions du pays (essentiellement à l'Est et au Nord du pays)	N=67 Témoins hospitalier avec maladie vasculaire Appariement sur le sexe, l'âge, statut vital, année de diagnostic, lieu de résidence	1969- 1972 ??	Amiante Professionnelle	<ul style="list-style-type: none"> - Interview par un médecin du travail - Calendrier professionnel, visite sur le lieu de travail, description tâche par le sujet - Paramètres d'exposition <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité : 0-NE / 1-Peu probable / 2-Incertain / 3-Probable / 4-Certain • Intensité : 1-Faible / 2-Élevé • Fréquence : 1-Régulière (tous les jours) / 2-Intermittente • Durée : 1-Moins d'un an / 2-1-10 ans / 3-Plus de 10 ans • Temps écoulé entre la première exposition et le diagnostic : 1-Moins de 10 ans / 2-11-20 ans / 3-21-30 ans / 4-31-40 ans / 5-Plus de 40 ans • Tabac : 0-Jamais fumé / 1-fumeur moyen / 2-Grand fumeur (plus de 20 cigarettes par jour) 	<ul style="list-style-type: none"> - Plus de cas avec une probabilité d'exposition certaine ou probable (p<0,0005) - Chez les sujets avec une probabilité d'exposition certaine ou probable, plus de cas avec une intensité élevée (p<0,0005) - Pas de différence significative quand on prend en compte la fréquence d'exposition, la durée d'exposition - Le temps écoulé depuis la première exposition ne dépend pas de l'intensité d'exposition chez les cas ayant une probabilité d'exposition certaine ou probable (p>0,25) - Pas de diminution de la période de latence observée avec l'augmentation de la durée d'exposition chez les cas ayant une probabilité d'exposition certaine ou probable (p>0,25) - Pas de différence significative entre les cas et les témoins quand on prend en compte le tabac (p>0,25)

Annexe 5 : guide technique de la matrice emplois- exposition amiante « version 2007 »

Santé travail

Matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante

Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante

Sommaire

1. L'amiante	2
1.1. Définitions.....	2
1.1.1 Fibres d'amiante	2
1.1.2 Propriétés de l'amiante	3
1.2. Production et utilisations de l'amiante.....	3
1.2.1 Production.....	3
1.2.2 Produits contenant de l'amiante	4
1.2.3 Secteurs et professions concernés.....	5
1.3. Effets sur la santé.....	6
1.3.1 Les pathologies bénignes	6
1.3.2 Les pathologies malignes	6
1.4. Règlementation	7
1.4.1 Évolution de la législation en France.....	7
1.4.2 Règlementation actuelle	8
2. La matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante	9
2.1. Périodes d'exposition retenues.....	9
2.2. Indices d'évaluation de l'exposition.....	9
2.2.1 Probabilité d'exposition.....	10
2.2.2 Fréquence d'exposition.....	10
2.2.3 Intensité d'exposition	11
2.3. Valeurs à affecter aux classes des différents indices d'évaluation de l'exposition	12
2.4. Nomenclatures utilisées.....	13
Références	15

Matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante

Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante

Document rédigé par Aude Lacourt^{a,b}, Patrick Brochard^{a,b}, Stéphane Ducamp^{b,c}
et validé par le groupe de travail Matgéné^c.

a/ Laboratoire santé travail environnement (LSTE), EA 3672, Isped, Université Victor Segalen
Bordeaux 2, Bordeaux, France

b/ Equipe aSsociée en Santé Travail (Essat) ; Laboratoire Santé Travail Environnement, Institut de
santé publique, d'épidémiologie et de développement, Bordeaux/DST-InVS, France

c/ Département santé travail (DST), Institut de veille sanitaire (InVS), Saint-Maurice, France

Ce guide a pour but de présenter la matrice emplois-expositions spécifique des fibres d'amiante développée par le DST-InVS et l'Essat, et de donner des éléments techniques sur l'exposition professionnelle à cette nuisance en France. Du fait de la taille de celle-ci, et contrairement aux autres matrices issues du programme Matgéné, sa version CITP 1968 x NAF 2000 est consultable sur le site internet Evalutil (<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/>) tandis que le document synthétique de présentation est consultable comme les autres documents du programme Matgéné sur le site Internet de l'InVS : (<http://www.invs.sante.fr/surveillance/matgene/default.htm>).

D'autre part, un document de synthèse, produit par le Département santé travail de l'InVS : « Des indicateurs en santé travail. N°1 Risques professionnels dus à l'amiante » est consultable à l'adresse suivante : XXXXXXXXXXXXXXX

1. L'amiante

1.1. DÉFINITIONS

Les fibres peuvent être définies comme des particules allongées dont le rapport longueur sur diamètre est au moins supérieur à 3. Seules les fibres fines dont le diamètre est inférieur à 3,5 microns ont la capacité d'atteindre la plèvre par inhalation.

Les fibres peuvent être classées selon leur nature chimique : organiques ou inorganiques et naturelles ou synthétiques. Nous nous intéressons ici aux fibres d'amiante qui sont des fibres inorganiques naturelles.

1.1.1 Fibres d'amiante

On regroupe sous le terme d'amiante ou asbeste une famille de minéraux fibreux et cristallins d'origine naturelle. Les fibres d'amiante sont des silicates hydratés de forme allongée. On distingue deux grandes classes minéralogiques : les serpentines et les amphiboles. Dans chaque famille, on distingue une ou plusieurs espèces ayant des caractéristiques physico-chimiques spécifiques. Le chrysotile, qui est un silicate de magnésium, est l'espèce la plus courante et la seule du groupe serpentine tandis que les amphiboles comprennent cinq espèces : l'amosite, le crocidolite, l'anthophyllite, l'actinolite et la trémolite.

Ces variétés d'amiante ont en commun d'être composées essentiellement d'atomes de silicium (Si) et d'oxygène (O) structurés en tétraèdres silicate (SiO_4). Plusieurs éléments peuvent ensuite se combiner avec les atomes d'oxygène : magnésium (Mg), fer (Fe), sodium (Na), etc.

Composition chimique typique des différentes variétés

Chrysotile (serpentine, couleur blanc) : $\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$

SiO_2 : 37 à 44 %

MgO : 39 à 44 %

H_2O : 12 à 15 %

Le chrysotile est souvent accompagné d'impuretés représentant parfois plus de 20 % de sa masse. Les impuretés les plus courantes sont le fer (Fe) et l'aluminium (Al), les autres étant le calcium (Ca), le chrome (Cr), le nickel (Ni), le manganèse (Mn), le sodium (Na) et le potassium (K).

Amosite (amphibole, couleur : gris clair à brun foncé) : $(\text{Fe},\text{Mg})_7\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

SiO_2 : 49 à 53 %

FeO : 34 à 44 %

MgO : 1 à 7 %

K_2O : 0 à 0,4 %

H_2O : 2,5 à 4,5 %

Na_2O : traces

Crocidolite (amphibole, couleur : bleu) : $\text{Na}_2\text{Fe}_2(\text{Fe},\text{Mg})_3\text{Si}_8\text{O}_{22}(\text{OH})_2$

SiO_2 : 49 à 53 %

FeO : 13 à 20 %

MgO : 0 à 3 %

CaO : 0,3 à 2,7 %

Fe_2O_3 : 17 à 20 %

Al_2O_3 : 0 à 0,2 %

K_2O : 0 à 0,4 %

Na_2O : 4 à 8,5 %

H_2O : 2,5 à 4,5 %

Anthophyllite (amphibole, couleur : blanc, brun, gris) : $Mg_7 Si_8 O_{22} (OH)_2$

SiO ₂ : 56 à 58 %	FeO : 3 à 12 %
MgO : 28 à 34 %	Al ₂ O ₃ : 0,5 à 1,5 %
H ₂ O : 1 à 6 %	

Actinolite (amphibole, couleur : vert) : $Ca_2(Mg,Fe)_5 Si_8 O_{22} (OH)_2$

SiO ₂ : 51 à 52 %	FeO : 5 à 15 %
MgO : 15 à 20 %	CaO : 10 à 12 %
Fe ₂ O ₃ : 0 à 3 %	Al ₂ O ₃ : 1,5 à 3 %
K ₂ O : 0 à 0,5 %	Na ₂ O : 0,5 à 1,5 %
H ₂ O : 1,5 à 2,5 %	

Trémolite (amphibole, couleur : blanc crème à vert foncé) : $Ca_2Mg_5 Si_8 O_{22} (OH)_2$

SiO ₂ : 55 à 60 %	FeO : 0 à 4 %
MgO : 21 à 26 %	CaO : 11 à 13 %
Fe ₂ O ₃ : 0 à 0,5 %	Al ₂ O ₃ : 0 à 2,5 %
K ₂ O : 0 à 0,6 %	Na ₂ O : 0 à 1,5 %
H ₂ O : 0,5 à 2,5 %	

1.1.2 Propriétés de l'amiante

L'amiante a été très utilisé pour les caractéristiques suivantes :

- Résistance au feu ;
- Faible conductivité thermique, acoustique et électrique ;
- Résistance mécanique (à la traction, à la flexion, à l'usure) ;
- Résistance aux agressions chimiques (à la corrosion) ;
- Élasticité ;
- Possibilité d'être filé et tissé ;
- Faible coût ;
- Imputrescibilité ;
- Affinité avec le ciment et d'autres liants minéraux et organiques.

Ces propriétés varient selon l'espèce considérée.

1.2. PRODUCTION ET UTILISATIONS DE L'AMIANTE

1.2.1 Production

L'extraction d'amiante s'est développée au XIXe siècle, avec la découverte de gisements considérables en Afrique du Sud, au Canada et en Russie. D'autres gisements d'importance se situent au Brésil, au Zimbabwe, en Chine, en Italie, en Colombie, en Grèce, en Inde, aux Etats-Unis, en Australie, en Allemagne et en France. L'exploitation d'amiante n'a cessé de croître pour atteindre son apogée en 1975. Début des années 2000, les plus gros producteurs sont, par ordre d'importance,

la Russie (39 % en 2004), la Chine (16 %), le Kazakhstan (15 %), le Canada (9 %), le Brésil (9 %) et le Zimbabwe (7 %).

En France, une mine d'amiante a été exploitée en Corse jusque dans les années 1965 sur la commune de Canari (Haute-Corse). En 1962, la production de ce gisement plaçait la France au septième rang des pays producteurs d'amiante.

1.2.2 Produits contenant de l'amiante

L'amiante a été utilisé à large échelle à des fins industrielles dès le début du XX^{ème} siècle. En France, la consommation d'amiante a atteint son apogée dans les années 70 avec 150 000 tonnes par an, avant son interdiction complète en 1997 (Tableau 1) [1-5].

Tableau 1 : consommation d'amiante brut en France par secteur d'activité - Moyennes quinquennales (1951-1975)

Produits contenant de l'amiante	Consommation moyenne par an en tonnes				
	1951-1955	1956-1960	1961-1965	1966-1970	1971-1975
Amiante-ciment	38 450	59 320	78 030	93 600	103 900
Revêtements de sol	1 830	5 060	8 060	9 190	12 140
Filature	1 970	3 440	3 060	3 670	4 160
Cartons/papiers	2 360	3 485	6 265	7 560	10 103
Joints	790	995	1 160	1 560	1 935
Garnitures de friction	645	1 175	2 055	2 970	4 180
Objets moulés et calorifuges	2 260	2 180	2 730	2 790	2 715
Autres	1 150	1 680	1 915	2 450	3 600
Total	49 455	77 335	103 275	123 790	142 733

Source : Association française de l'amiante (1996) ; citée par la cour des comptes dans le rapport d'information n°301 (2004-2005)

Les produits à base d'amiante se sont présentés sous différentes formes :

- amiante brut en vrac : isolation thermique en bourrage ou en flochage, projection, protection thermique et acoustique ;
- amiante tissé ou tressé : calorifugeage des chaudières, tuyaux et autres installations thermiques, équipements de protection individuelle (bandes textiles pour la protection contre la chaleur, couverture anti-feu ou pour soudage-chaudronnerie, rideaux coupe-feu, gants, tabliers...), isolation de câbles électriques... ;
- amiante sous forme de plaques de papier ou de carton d'épaisseurs variables (5 à 50 mm) : isolation thermique d'équipements chauffants, de faux plafonds, de joints... ;
- amiante sous forme de feutre : filtration pour liquide, air et gaz, carreaux de feutre (à base de latex), feutres bituminés, et cartons de remplissage de plafonds, cloisons et portes coupe feu ;
- amiante incorporé sous forme de poudre : mortiers à base de plâtre, mortiers-colles, colles, enduits de finition... ;
- amiante-ciment (composé d'environ 10 % de fibres et de 90 % de ciment) : plaques planes ou ondulées, tuiles et autres panneaux de toiture, appuis de fenêtre et plaques de façade, plaques et panneaux de cloisons intérieures et de faux plafonds, tuyaux de canalisations d'adduction et d'évacuation d'eau, clapets coupe-feu, panneaux ignifuges et éléments de jardin ;
- amiante comme charge minérale : incorporé à des peintures, des vernis, des mastics, des mousses d'isolation... ;

- amiante mélangé à des matières plastiques ou des élastomères : joints, dalles de revêtement de sol, ustensiles ménagers, garnitures de freins... ;
- amiante incorporé aux bitumes : toitures, revêtements routiers (teneur minimum en fibres de 2 %)...

L'amiante pouvait également se retrouver dans certains produits finis plus particuliers :

- des jouets ;
- des articles pour fumeurs tels que les pipes à tabac, les porte-cigarettes et les porte-cigares ;
- des tamis catalytiques et dispositifs d'isolation des appareils de chauffage utilisant du gaz liquéfié ;
- des filtres à usage médicaux, les diaphragmes des cellules d'électrolyse ;
- divers articles à usage domestique : tables et housses à repasser, grille-pains, panneaux isolants pour le bricolage, appareils de chauffage mobile.

1.2.3 Secteurs et professions concernés

Du fait de leurs nombreuses propriétés physico-chimiques, ces fibres ont été très largement utilisées dans diverses industries pendant de longues années. Les principaux secteurs d'activité concernés étaient [6-12] :

- la fabrication de matériaux contenant de l'amiante (MCA) : fibrociment, industrie textile de l'amiante ;
- la fabrication d'isolants électriques ;
- les centrales thermiques ;
- les raffineries ;
- l'industrie chimique ;
- la construction et la réparation navales ;
- la réparation d'automobiles et de poids lourds ;
- le secteur du bâtiment ;
- l'isolation thermique et phonique ;
- la sidérurgie (hauts fourneaux, cokeries, aciéries) ;
- l'industrie du verre ;
- l'installation de chaudières ;
- l'installation d'ascenseurs.

L'exposition professionnelle à l'amiante concernait donc les personnes qui, dans le cadre de leur activité professionnelle :

- produisaient l'amiante (extraction) ;
- transformaient l'amiante (textile, amiante-ciment, joints...) ;
- utilisaient ce matériau directement pour l'isolation thermique ou phonique notamment ;
- intervenaient sur des MCA ou sur l'amiante déjà en place.

Ainsi, l'amiante a été très utilisé par de nombreuses personnes aux professions diverses : tôliers-chaudronniers, soudeurs, ajusteurs, verriers, carrossiers, plombiers-tuyauteurs, charpentiers, électriciens, couvreurs, peintres, plâtriers, étanchéistes, ouvriers des chantiers navals, cheminots, conducteurs de chaudières, dockers, techniciens de laboratoires, décorateurs, bijoutiers...

Malgré l'interdiction de son utilisation en 1997, de nombreuses professions peuvent encore être exposées aux fibres d'amiante notamment du fait des travaux d'entretien réalisés sur des installations ou des bâtiments où il y a encore de l'amiante en place. Cela concerne plus particulièrement les professions du bâtiment et les ouvriers d'entretien et de maintenance.

1.3. EFFETS SUR LA SANTÉ

Les effets sur la santé de l'inhalation de fibres d'amiante peuvent être bénins ou malins. L'inhalation de ces fibres peut notamment provoquer deux processus pathologiques touchant gravement la fonction respiratoire : la fibrose qui se traduit par une affection pulmonaire appelée asbestose et par des atteintes pleurales, et les cancers : cancer bronchopulmonaire et mésothéliome [4].

1.3.1 *Les pathologies bénignes*

Parmi les pathologies bénignes dues à l'inhalation de fibres d'amiante, on peut distinguer les lésions bénignes de la plèvre qui sont les maladies liées à l'amiante le plus souvent observées et la fibrose pulmonaire ou asbestose :

- pleurésies asbestosiques bénignes : pleurésies exsudatives subaiguës asymptomatiques, peu fréquentes (5 % des travailleurs exposés à l'amiante) qui surviennent chez les sujets jeunes, 10 à 15 ans après le début de l'exposition à l'amiante ;
- épaissements pleuraux diffus : épaissement tissulaire non spécifique constitué de collagène dense et de cellules inflammatoires diverses, avec disparition du revêtement mésothélial. Ils succèdent habituellement à des pleurésies bénignes, peu abondantes et peu symptomatiques, et sont souvent associés à une fibrose parenchymateuse sous pleurale. Les symptômes cliniques les plus classiques sont douleurs et dyspnée, et la fonction respiratoire peut être altérée ;
- atelectasies par enroulement ou atelectasies rondes : opacité arrondie en contact avec un épaissement pleural, associée à une perte de volume du parenchyme pulmonaire adjacent ;
- plaques pleurales : lésions, le plus souvent asymptomatiques, de la plèvre pariétale qui apparaissent en général plus de 15 ans après la première exposition à l'amiante. Leur fréquence et leur densité radiologique augmentent avec le temps écoulé depuis le début de l'exposition. Leur évolutivité est lente ou nulle et ne semble pas constituer un facteur de risque supplémentaire d'asbestose, de cancer bronchopulmonaire ou de mésothéliome pleural ;
- asbestose : fibrose interstitielle diffuse et progressive qui provoque une sclérose du tissu pulmonaire. Elle est spécifique d'une exposition à l'amiante et apparaît en général 10 à 20 ans après le début de l'exposition. Initialement, l'asbestose est asymptomatique, puis des symptômes non spécifiques apparaissent progressivement : dyspnée progressive, d'abord limitée à l'effort, parfois accompagnée d'une toux, râles crépitants fins. Avec le temps, la capacité pulmonaire et la capacité de diffusion de l'oxyde de carbone sont réduites. L'asbestose peut être associée à d'autres maladies : des atteintes broncho-pulmonaires bénignes telles que des bronchites chroniques, des désordres immunologiques, voire une insuffisance cardiaque. Il n'existe pas de traitement susceptible de faire régresser le processus.

1.3.2 *Les pathologies malignes*

Les pathologies malignes causées par une exposition à l'amiante sont essentiellement de deux types :

- cancers bronchopulmonaires : ils représentent la première cause de mortalité des sujets ayant été exposés à l'amiante. Le temps de latence entre la première exposition et le développement de la maladie dépasse en général 20 ans. Aucune particularité clinique ou radiologique ne les distingue des

cancers bronchopulmonaires d'autres origines et leur développement est indépendant d'une fibrose pulmonaire. Il existe une relation dose-effet entre l'intensité de l'exposition à l'amiante et le risque de cancer bronchique, mais à ce jour, aucune valeur seuil n'a pu être définie ;

- mésothéliome : tumeur primitive agressive développée à partir des cellules mésothéliales, il atteint toutes les séreuses mais principalement la plèvre (90 %), puis le péritoine (10 %) et exceptionnellement le péricarde. La symptomatologie clinique associe des signes thoraciques (douleur, dyspnée et toux), liés au développement local de la maladie, et des signes généraux (amaigrissement, fièvre et sueurs) évoquant le plus souvent une maladie avancée. Les mésothéliomes pleuraux malins peuvent être classés en trois types histologiques principaux. La forme épithélioïde est la plus fréquente (70 % des cas). La forme sarcomateuse (10 %) inclut une sous variante de mauvais pronostic dite desmoplastique. Et la forme mixte, ou biphasique, associe les deux types précédents. Le mésothéliome pleural est considéré comme une tumeur très spécifique d'une exposition dans le passé à l'amiante. Typiquement, la période de latence entre exposition et maladie est longue, entre 15 et 40 ans (35 ans en moyenne).

1.4. RÈGLEMENTATION

La première mesure réglementaire au niveau mondial date de 1931 en Grande Bretagne. Elle visait à réduire les valeurs limites maximales d'exposition professionnelle. En 1946, l'American College of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) a émis la première réglementation aux Etats-Unis visant à limiter le risque d'asbestose et recommandait une valeur limite de 15 f/ml, puis de 6 f/ml en 1969. En 1972, l'Occupational Safety and Health Administration (OSHA) a réduit cette valeur à 5 f/ml puis à 2 f/ml en 1976. Enfin, en 1977, le Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) de l'OMS classait l'amiante dans la catégorie 1 des « cancérogènes pour l'homme » (IARC Monograph n°14 - 1977, Supplément 7 - 1987). Cette nouvelle classification sera un des éléments déclencheurs qui amènera la France, à son tour, à réglementer l'usage de l'amiante.

1.4.1 *Évolution de la législation en France*

Le premier texte réglementaire en France est l'arrêté du 29 juin 1977 interdisant les flocages à base d'amiante dans les locaux d'habitation. Il sera suivi le 17 août 1977 par un décret introduisant une valeur limite d'exposition sur 8h de travail (VLE) fixée à 2 f/ml. Cette VLE sera ensuite diminuée en 1987 à 1 f/ml pour toutes les variétés minéralogiques de l'amiante autres que la crocidolite : 0,5 f/ml lorsque la crocidolite est la seule variété d'amiante utilisée et 0,8 f/ml pour les mélanges contenant de la crocidolite. En 1992, elle est encore abaissée à 0,6 f/ml lorsque le chrysotile est la seule variété minéralogique d'amiante utilisée, et à 0,3 f/ml pour toutes les autres variétés minéralogiques de l'amiante, isolées ou en mélange, y compris lorsqu'il s'agit d'un mélange contenant du chrysotile. Enfin, le décret du 2 février 1996 abaisse les VLE à 0,3 f/ml lorsque le chrysotile est la seule variété minéralogique d'amiante présente (valeur modifiée à 0,1 f/ml par le décret du 24 décembre 1996) et 0,1 f/ml dans les situations résiduelles où d'autres variétés minéralogiques d'amiante sont présentes, sous forme isolée, ou en mélange, y compris lorsqu'il s'agit d'un mélange contenant du chrysotile.

Le décret 78-394 du 20 mars 1978 interdit d'utiliser des produits contenant plus de 1 % en masse d'amiante pour le flocage des bâtiments.

Le Décret 88-466 du 28 avril 1988 interdit certains produits contenant de l'amiante (matériaux destinés à être appliqués par flocage, jouets...) et réglemente l'étiquetage.

Le 26 juillet 1994, le décret 94-645 qui est une transposition de la directive européenne de 1991 interdit l'usage des amphiboles et le décret 96-1133 du 24 décembre 1996 interdit totalement l'usage de l'amiante au 1^{er} janvier 1997 sauf pour de rares exceptions (fin des exceptions en 2002).

1.4.2 Règlements actuels

1) Mesures de prévention des risques d'exposition à l'amiante

- Arrêté du 25 avril 2005 : formation à la prévention des risques liés à l'amiante ;
- Arrêté du 22 février 2007 : définition des travaux de confinement et de retrait de matériaux non friables contenant de l'amiante, présentant des risques particuliers ;
- Arrêté du 4 mai 2007 : mesure de la concentration en fibres d'amiante sur les lieux de travail et conditions d'accréditation des laboratoires.

2) Valeurs limites d'exposition professionnelle

- Article R.4412-104 du code du travail : la concentration moyenne en fibres d'amiante dans l'air inhalé par un travailleur ne doit pas dépasser la valeur limite de 0,1 fibre/ml sur une heure de travail.

3) Travaux interdits

- Article D 4153-28 du code du travail interdisant aux travailleurs de moins de 18 ans les activités de retrait ou de confinement d'amiante ou de MCA, les activités et interventions susceptibles de provoquer l'émission de fibres d'amiante, sur des flocages ou calorifugeages contenant de l'amiante ;
- Article D 4154-1 du code du travail interdisant aux travailleurs d'entreprises de travail temporaire les opérations d'entretien ou de maintenance sur des flocages ou calorifugeages, travaux de confinement, de retrait d'amiante ou/et de démolition.

4) Maladies professionnelles

- Article L 461-2 du code de la sécurité sociale : tableaux n°30 et 30 bis du régime général et tableaux n°47 et 47 bis pour le régime agricole ;
- Article L 461-4 du code de la sécurité sociale : déclaration obligatoire à la caisse primaire d'assurance maladie et à l'inspection du travail de procédés de travail susceptibles de provoquer une maladie professionnelle inscrite aux tableaux n°30 et 30 bis.

5) Surveillance médicale renforcée

- Arrêté du 11 juillet 1977 fixant la liste des travaux nécessitant une surveillance médicale spéciale ;
- Arrêté du 6 décembre 1996 : présentant l'attestation d'exposition à remplir par l'employeur et le médecin du travail ;
- Arrêté du 13 décembre 1996 déterminant les recommandations et fixant les instructions techniques aux médecins du travail assurant la surveillance des salariés exposés à l'amiante.

6) Surveillance médicale post-professionnelle

- Article D 461-25 du code de la sécurité sociale fixant le modèle type d'attestation d'exposition et les modalités d'examen dans le cadre du suivi post-professionnel des salariés ayant été exposés à des agents ou procédés cancérogènes.

7) Cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante

- Article 41 de la loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 créant une allocation de cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante pouvant être versée aux travailleurs de plus de 50 ans. Il est à ce titre créé un Fonds de cessation anticipée d'activité des travailleurs de l'amiante, chargé de financer cette allocation.

8) Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva)

- Loi n° 2000-1257 du 23 décembre 2000 de financement de la sécurité sociale pour 2001, article 53 et son décret d'application n° 2001-963 du 23 octobre 2001 portant création du Fonds d'indemnisation

des victimes de l'amiante (modifié par la loi 2002-1487 2002-12-20 art. 52 puis modifié par l'ordonnance n°2009-537 du 14 mai 2009 –art 18).

2. La matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante

La matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante concerne l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante quel que soit le type de fibres en présence. En effet, tous les types de fibres ont pu être utilisés en France pour les différents usages. Cette matrice recense tous les emplois exposés aux fibres d'amiante depuis 1945 jusqu'en 2007. Un emploi est défini comme une profession exercée dans un secteur d'activité ; les codes et intitulés des professions et des activités sont issus de nomenclatures nationale et internationale décrites dans le paragraphe 5.4. La matrice attribue à chaque emploi exposé des indices d'exposition définis au paragraphe 5.2 ci-après.

2.1. PÉRIODES D'EXPOSITION RETENUES

La matrice retrace les expositions survenues entre 1945 et 2007 et tient compte de l'évolution de la réglementation concernant l'usage de l'amiante et la protection des travailleurs. En effet, l'usage de l'amiante à des fins industrielles a beaucoup évolué depuis le début du XXème siècle : consommation massive jusque dans les années 70 et restriction de son usage jusqu'à la fin du siècle avant son interdiction totale en 1997. Ainsi, pour suivre au mieux l'évolution de l'usage de l'amiante, des dates permettant de définir des périodes d'exposition particulières ont été introduites dans la matrice. Quatre périodes ont été retenues : 1945-1977, 1978-1997, 1998-2000, 2001-2005 et après 2005.

- 1977 : première valeur limite d'exposition ; usage de l'amiante contrôlé et décroissant à partir de cette date. En effet, entre 1977 et 1997, les VLE ne cessent de diminuer, le flocage des bâtiments est réduit à partir de 1978, certains produits contenant de l'amiante sont interdits en 1988 et les amphiboles sont interdites en 1994 ;
- 1997 : interdiction totale de l'usage de l'amiante ;
- 2000 : cette date tient compte du caractère progressif du retrait des fibres d'amiante dans les installations et bâtiments ;
- 2005 : nous avons estimé qu'à partir de cette date, le retrait planifié des fibres d'amiante dans les installations et bâtiments était quasiment finalisé, ce qui n'empêche pas la présence résiduelle d'amiante dans certains bâtiments, en particulier privés.

Du fait de la fermeture en 1965 de l'exploitation minière d'amiante de Canari en Corse, cette date apparaît également dans la matrice pour le secteur de l'extraction.

2.2. INDICES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

L'exposition à l'amiante dans un emploi à une période donnée a été analysée à travers :

- des tâches spécifiques à la profession (quel que soit le secteur) ;
- de la nature des MCA qui sont susceptibles d'être manipulés : vrac, friable, autre ;
- de la fréquence de réalisation de ces gestes dans une année ;
- des expositions de voisinage liées à la co-activité ;
- des expositions diffuses liées à la contamination de l'atmosphère de travail dans l'entreprise.

En outre, la variabilité dans l'activité professionnelle au sein d'un même emploi est prise en compte à travers une probabilité de réalisation des tâches exposantes.

Au total, la matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante donne cinq paramètres d'exposition :

- une probabilité d'exposition. Elle correspond à la proportion moyenne de travailleurs exposés aux fibres d'amiante dans l'emploi concerné ;
- une fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques. Elle correspond à la fréquence des situations d'exposition liées aux gestes spécifiques de l'emploi. Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que l'opérateur passe à effectuer ces gestes spécifiques sur l'ensemble de son temps de travail au cours d'une journée de travail typique de 8h ;
- une fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail. Elle correspond à la fréquence de « l'exposition de fond ». Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que l'opérateur passe en présence de cette exposition de fond sur l'ensemble de son temps de travail au cours d'une journée de travail typique de 8h ;
- une intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques. Elle correspond à l'intensité estimée lors des situations d'exposition. Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis l'opérateur lors de la réalisation de ces gestes spécifiques ;
- une intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail. Elle correspond à l'intensité estimée lors de « l'exposition de fond ». Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis l'opérateur lors de cette exposition de fond.

2.2.1 Probabilité d'exposition

La probabilité d'exposition P correspond à la proportion moyenne de travailleurs exposés aux fibres d'amiante. La probabilité d'exposition d'un emploi donné dépend :

- de la probabilité que les entreprises du secteur utilisent des MCA ;
- de la proportion des entreprises utilisatrices de MCA dans le secteur considéré ;
- de la proportion des salariés concernés par les MCA dans les entreprises utilisatrices de MCA ;
- de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA dans les entreprises ;
- de la probabilité que la profession exercée soit à l'origine d'un contact avec des MCA ;
- du type de contact avec le MCA (direct ou indirect).

La probabilité d'exposition d'un emploi est définie en cinq classes :

- 0 : non exposé ;
- 1 : peu probable (de 1 à 5 %) ;
- 2 : possible (de 5 % à 30 %) ;
- 3 : probable (de 30 % à 70 %) ;
- 4 : très probable (> 70 %).

Lorsque la probabilité est inférieure à 1 %, les emplois sont considérés comme non exposés et la probabilité est égale à 0.

2.2.2 Fréquence d'exposition

La fréquence d'exposition d'un emploi donné est définie par : i) une fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, F_s ; et ii) une fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail, F_a . Elle donne une indication de la proportion du temps moyen que l'opérateur passe à effectuer les tâches spécifiques et/ou en présence de l'exposition de fond sur l'ensemble de son temps de travail au cours d'une journée de travail typique de 8h.

La fréquence d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, F_s dépend :

- de la fréquence d'utilisation des MCA dans les entreprises du secteur (occasionnelle / permanente) ;
- de la fréquence de contact direct ou indirect avec des MCA que la profession exercée occasionne (sporadique / occasionnelle / fréquente / permanente).

La fréquence d'exposition liée à l'ambiance de travail, F_a dépend :

- du statut de la profession : cadre, ouvrier, intermédiaire ;
- du type de contact avec les MCA de la profession : direct, indirect ;
- de la fréquence d'utilisation des MCA dans les entreprises du secteur (occasionnelle / permanente) ;
- de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA dans les entreprises ;

Les fréquences d'exposition liées aux tâches spécifiques F_s et à l'ambiance de travail F_a sont définies en cinq classes :

- 0 : non exposé (0 %)
- 1 : sporadique (> 0 à 5 %) ;
- 2 : occasionnelle (de 5 % à 30 %) ;
- 3 : fréquente (de 30 % à 70 %) ;
- 4 : permanente (> 70 %).

2.2.3 Intensité d'exposition

L'intensité d'exposition d'un emploi donné est définie par : i) une intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, I_s ; et ii) une intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail, I_a . Elle évalue la concentration moyenne à laquelle est soumis l'opérateur lors de la réalisation des tâches spécifiques et/ou de l'exposition de fond

Il n'y a pas d'influence du secteur d'activité sur l'intensité d'exposition liée aux tâches spécifiques de l'emploi, I_s . Elle ne dépend que de l'intensité liée à un contact direct ou indirect avec des MCA occasionné par la profession exercée.

L'intensité d'exposition liée à l'ambiance de travail de l'emploi, I_a dépend :

- du statut de la profession : cadre, ouvrier, intermédiaire ;
- de la quantité de MCA présente dans les entreprises du secteur ;
- de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA dans les entreprises ;
- du type de contact de la profession avec le MCA : direct, indirect.

Les intensités d'exposition liées aux tâches spécifiques I_s et à l'ambiance de travail I_a sont définies en six classes :

- 0 : non exposé (<0,0001 f/ml)
- 1 : très faible (de 0,0001 à 0,01 f/ml) ;
- 2 : faible (de 0,01 f/ml à 0,1 f/ml)
- 3 : moyenne (de 0,1 f/ml à 1 f/ml)
- 4 : forte (de 1 f/ml à 10 f/ml)
- 5 : très forte (> 10 f/ml)

Lorsque l'intensité est inférieure à 0,0001 f/ml, les emplois sont considérés comme non exposés et l'intensité d'exposition est égale à 0. En effet, ce niveau a été estimé comme étant le fond de pollution en France auquel toute la population est soumise [1].

N.B : Le type d'exposition majoritaire est également noté dans la matrice :

- 1 : exposition directe : le travailleur manipule le matériau,
- 2 : exposition indirecte : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau,
- 3 : exposition passive : le travailleur est exposé du fait de la contamination de l'atmosphère de travail par les MCA (il ne s'agit pas ici de la contamination par les MCA en place dans les bâtiments).

2.3. EXEMPLE D'UTILISATION PRATIQUE DES DIFFÉRENTS INDICES D'ÉVALUATION DE L'EXPOSITION

Pour obtenir une information résumée de l'exposition professionnelle à l'amiante au niveau du sujet, plusieurs indices d'exposition peuvent être calculés. Pour cela, il peut être nécessaire au préalable, d'affecter des valeurs correspondantes aux classes des cinq paramètres d'exposition fournis par la matrice.

Le tableau 2 propose des valeurs à affecter à la probabilité, la fréquence due aux tâches spécifiques, la fréquence due à l'ambiance de travail, l'intensité due aux tâches spécifiques et l'intensité due à l'ambiance de travail lors de l'analyse de calendriers professionnels. Chaque utilisateur de la matrice pourra bien évidemment affecter les valeurs qu'il souhaite mais celles proposées dans le tableau 2 sont considérées comme étant les plus raisonnables par les concepteurs de la matrice.

Tableau 2 : Définition des paramètres d'exposition et exemples de valeurs à affecter pour calculer des indices d'exposition, matrice amiante 2007

Paramètres	Définitions	Valeurs affectées		
Probabilité d'exposition	P en pourcent (%)			
0 : non exposé	P = 0	0		
1 : peu probable	0 < P ≤ 5	0,025		
2 : possible	5 < P ≤ 30	0,175		
3 : probable	30 < P ≤ 70	0,5		
4 : très probable	P > 70	0,85		
	F en pourcent (%)			
Fréquence d'exposition F _s et F _a	des jours travaillés			
0 : non exposé	F = 0	0		
1 : sporadique	0 < F ≤ 5	0,025		
2 : occasionnelle	5 < F ≤ 30	0,175		
3 : fréquente	30 < F ≤ 70	0,5		
4 : permanente	F > 70	0,85		
Intensité d'exposition I _s et I _a	I en fibres-millilitre (f/ml)	Type d'exposition*		
		Exposition d'ambiance		Exposition spécifique directe
		Passive	Indirecte	
0 : non exposé	I = 0	0	0	0
1 : très faible	0 < I ≤ 0,01	0,0005	0,0025	0,005
2 : faible	0,01 < I ≤ 0,1	0,005	0,025	0,05
3 : moyenne	0,1 < I ≤ 1	0,05	0,25	0,5
4 : forte	1 < I ≤ 10	0,5	2,5	5
5 : très forte	I > 10	2	10	20

* Il existe trois types d'exposition différents :

- Exposition passive : le travailleur est exposé du fait de la contamination diffuse des locaux ;
- Exposition indirecte : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau ;
- Exposition directe : le travailleur manipule le matériau.

Avec les valeurs proposées ici, et en utilisant les centres des classes pour les paramètres de fréquence et d'intensité, la matrice permet donc de repérer des travailleurs exposés aux fibres d'amiante à partir d'un niveau d'environ 10⁻⁵ f/ml.

2.4. NOMENCLATURES UTILISÉES

Les évaluations de l'exposition aux fibres d'amiante ont été réalisées pour des couples de professions et d'activités codés suivant la nomenclature nationale (NAF 2000) pour les activités [13] et la nomenclature internationale (CITP 1968) pour les professions [14]. C'est en effet dans ces versions que les intitulés de professions et de secteurs sont les plus précis et permettent ainsi une évaluation de l'exposition la plus fine. Un exemple de lignes de la matrice emplois-expositions amiante est présentée dans le tableau 3 ci-après.

Tableau 3 : Exemple de lignes de la matrice emplois-expositions amiante.

Libellé du code NAF	NAF	Libellé du code CIP	CIP	Probabilité	Fréquence spécifique	Fréquence d'ambiance	Intensité spécifique	Intensité d'ambiance	Type de contact	Début	Fin
Extraction de minerais de métaux non ferreux	13.2Z	Mineur en général	7-11.05	1	0	3	0	2	2	1945	2007
Fabrication de papier et de carton	21.1C	Ajusteur-électricien, en général	8-51.10	3	2	3	3	2	1	1945	1997
Fabrication de papier et de carton	21.1C	Ajusteur-électricien, en général	8-51.10	2	2	3	2	2	1	1998	2000
Fabrication de papier et de carton	21.1C	Ajusteur-électricien, en général	8-51.10	2	1	3	1	2	1	2001	2005
Fabrication de papier et de carton	21.1C	Ajusteur-électricien, en général	8-51.10	1	1	0	1	0	1	2006	2007
Raffinage de pétrole	23.2Z	Pompiste (raffinage pétrole)	7-45.30	1	0	2	0	2	2	1945	1997
Raffinage de pétrole	23.2Z	Pompiste (raffinage pétrole)	7-45.30	1	0	2	0	1	2	1998	2000
Raffinage de pétrole	23.2Z	Pompiste (raffinage pétrole)	7-45.30	1	0	1	0	1	2	2001	2005
Fabrication de savons, détergents et produits d'entretien	24.5A	Chimiste en général	0-11.10	1	2	0	1	0	1	1945	2007
Fabrication d'ouvrages en fibreciment	26.6J	Sténographe-dactylographe en général	3-21.10	2	0	2	0	2	3	1945	1977
Fabrication d'ouvrages en fibreciment	26.6J	Sténographe-dactylographe en général	3-21.10	1	0	2	0	1	3	1978	1997
Chaudronnerie-tuyauterie	28.3C	Tuyauteur, en général	8-71.10	4	2	3	3	2	1	1945	1997
Chaudronnerie-tuyauterie	28.3C	Tuyauteur, en général	8-71.10	4	2	3	2	2	1	1998	2000
Chaudronnerie-tuyauterie	28.3C	Tuyauteur, en général	8-71.10	3	1	3	1	2	1	2001	2005
Chaudronnerie-tuyauterie	28.3C	Tuyauteur, en général	8-71.10	2	1	0	1	0	1	2006	2007

Références

1. Assemblée nationale. Rapport n°2884 fait au nom de la mission d'information sur les risques et les conséquences de l'exposition à l'amiante.
2. Afsset. Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante. Réévaluation des données toxicologiques, métrologiques et épidémiologiques dans l'optique d'une évaluation des risques sanitaires en population générale et professionnelle. 2009.
3. Got C. Rapport sur la gestion politique et administrative du problème de santé publique posé par l'amiante en France. 1997.
4. INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris: INSERM. Collection expertises collectives. 1997.
5. Sénat. Session ordinaire de 2005-2006. Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur le bilan et les conséquences de la contamination par l'amiante. 2005.
6. Asbestos in public and commercial buildings: a literature review and synthesis of current knowledge. Cambridge: Health Effects Institute-Asbestos Research; 1991.
7. Corn M. Airborne concentrations of asbestos in non-occupational environments. *Ann Occup Hyg.* 1994; 38(4): 495-502, 410.
8. Essat. Evalutil. <http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/>. 2008.
9. Kauppinen T, Korhonen K. Exposure to asbestos during brake maintenance of automotive vehicles by different methods. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1987; 48(5): 499-504.
10. Paustenbach DJ, Richter RO, Finley BL, Sheehan PJ. An evaluation of the historical exposures of mechanics to asbestos in brake dust. *Appl Occup Environ Hyg.* 2003; 18(10): 786-804.
11. Perkins JL, Rose VE, Cleveland MS. Analyses of PCM asbestos air monitoring results for a major abatement project. *Appl Occup Environ Hyg.* 1992; 7: 27-32.
12. Williams PR, Phelka AD, Paustenbach DJ. A review of historical exposures to asbestos among skilled craftsmen (1940-2006). *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2007; 10(5): 319-77.
13. Nomenclature d'activités et de produits françaises NAF-CPF. Paris: Insee. 1999.
14. Classification internationale type des professions. Édition révisée. Genève: Organisation internationale du travail. 1968.

Matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante :
Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante.

Ce guide a pour but de présenter la matrice emplois-expositions spécifique aux fibres d'amiante développée par l'Essat (Equipe associée en santé travail ; InVS-DST/Isped-LSTE) et le Département santé travail (DST) de l'Institut de veille sanitaire (InVS), et de donner des éléments techniques sur l'exposition professionnelle à l'amiante en France. La matrice emplois-expositions fournit, pour l'ensemble des emplois considérés comme exposés en France, la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition.

La matrice relative aux fibres d'amiante est consultable sur le site internet Evalutil (<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/>) et sa plaquette synthétique de présentation est, quant à elle, consultable sur le site Internet de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr>).

Job-exposure matrix for asbestos fibers
Technical data on occupational exposure to asbestos fibers.

The aim of this guide is to present the specific job-exposure matrix for asbestos fibers that was developed by Essat (Equipe associée en santé travail; InVS-DST/Isped-LSTE) and the Occupational Health department at the French Institute for Public Health Surveillance (Institut de veille sanitaire, InVS). The guide provides technical data on occupational exposure to asbestos in France. For all of the jobs considered as exposed in France, the job-exposure matrix provides the probability, frequency and intensity of exposure to asbestos fibers.

The matrix for asbestos fibers is available for consultation on the Evalutil website (<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/>) and its presentation booklet is available for consultation on the InVS website (<http://www.invs.sante.fr>).

**Annexe 6 : document synthétique de la matrice emplois-
exposition amiante « version 2007 »**

Présentation d'une matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante

Quelques applications à un échantillon de population en France

Aude Lacourt, Patrick Brochard, Marie Houot et le Groupe de travail Matgéné

Département santé travail, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice ;
Université Victor Ségalen, LSTE, Isped, Bordeaux 2 ; Essat-Equipe aSsociée en Santé Travail (LSTE-Isped/DST-InVs)

Le programme Matgéné

Le Département santé travail a mis en place et coordonne un programme de réalisation de matrices emplois-expositions adaptées à la population générale française : le programme Matgéné.

Une matrice emplois-expositions peut être sommairement décrite comme un tableau donnant la correspondance entre des intitulés d'emplois et des indices d'exposition à une ou plusieurs nuisances. Les expositions peuvent ensuite être attribuées automatiquement aux individus en fonction de leurs intitulés d'emploi.

Les applications potentielles de ces matrices sont nombreuses. Elles permettent notamment d'estimer la prévalence d'expositions professionnelles dans la population et d'étudier les variations de cette prévalence en fonction du sexe, de l'âge, de la région, de la profession, du secteur d'activité et de la période. Elles peuvent également être utilisées pour évaluer les expositions professionnelles de sujets dans des études épidémiologiques, ou comme aide au repérage des expositions pour la prévention ou la prise en charge médico-sociale.

Les matrices réalisées sont spécifiques d'une substance ou d'un groupe de substances. Afin de pouvoir être utilisée de façon la plus large possible, chaque matrice comprend l'ensemble des professions et branches d'activité considérées comme pouvant générer une exposition, avec les codes correspondants dans plusieurs nomenclatures. Les professions et branches d'activité considérées comme non exposées ne sont pas présentées dans la matrice.

AMIANTE : DÉFINITIONS ET UTILISATIONS

Définitions

Le terme d'amiante ou asbeste regroupe une famille de minéraux fibreux et cristallins d'origine naturelle. Les fibres d'amiante sont des silicates hydratés de forme allongée dont le rapport longueur sur diamètre est égal ou supérieur à 3. On distingue deux grandes classes minéralogiques : les serpentines et les amphiboles. Dans chaque famille, on distingue une ou plusieurs espèces ayant des caractéristiques physico-chimiques spécifiques.

Le chrysotile, qui est un silicate de magnésium, est l'espèce la plus courante et la seule du groupe des serpentines tandis que les amphiboles comprennent cinq espèces : l'amosite, le crocidolite, l'anthophyllite, l'actinolite et la trémolite.

Utilisations

La production, la transformation et l'utilisation industrielle des fibres d'amiante ont commencé dès le début du XXème siècle. En France, avant son interdiction complète en 1997, la consommation d'amiante a atteint son apogée dans les années 70 avec 150 000 tonnes par an.

Présentant des propriétés physico-chimiques exceptionnelles, mais variables selon les espèces (résistances thermique, chimique et mécanique élevées, faibles conductivités thermique, acoustique et électrique, possibilité d'être filées et tissées), et ayant un faible coût, les fibres d'amiante ont été très largement utilisées dans diverses industries pendant de longues années.

Les secteurs d'activité concernés étaient notamment la construction navale, l'industrie pour le calorifugeage et l'étanchéité, l'industrie textile, l'industrie de l'automobile, et le bâtiment.

Les produits à base d'amiante comprenaient principalement :

- les produits en amiante-ciment (plaques ondulées, tuiles, ardoises de toiture, plaques et panneaux de cloisons intérieures, canalisations...),

- les produits textiles (cordes ou tresses, joints ou bourrelets d'étanchéité et de calorifugeage, vêtements de protection contre la chaleur, filtres...),

- les garnitures de friction (freins et embrayages de véhicules automobiles et ferroviaires, ascenseurs, moteurs et machines diverses),

- le papier-carton pour l'isolation thermique ou électrique,

- des produits divers (amiante en vrac pour le flocage, amiante imprégné de résines, compensateurs de dilatation, évaporateurs, diaphragmes pour électrolyse, revêtements de sols, composés bituminés...).

LA RÉGLEMENTATION

- Circ : groupe 1 : l'agent, le mélange ou le mode d'exposition est un cancérigène pour l'homme (IARC Monographs n° 4 - 1977, Supp. 7 - 1987),

- Directive 67/548/CEE : cancérigène de catégorie 1 : substance que l'on sait être cancérigène pour l'homme,

- Décret n°96-1133 du 24 décembre 1996 interdisant l'usage de l'amiante en France,

- Article R. 4412-104 du Code du travail fixant la valeur limite d'exposition professionnelle (VLE) à 0,1 f/ml sur 1h de travail,

Mémo :

- 1977 : VLE fixée à 2 f/ml sur 8h de travail,

- 1987 : VLE fixée à 1 f/ml pour toutes les variétés d'amiante autre que le crocidolite, 0,5 f/ml lorsque le crocidolite est la seule variété utilisée et 0,8 f/ml pour les mélanges contenant du crocidolite,

- 1992 : VLE fixée à 0,6 f/ml lorsque le chrysotile est la seule variété d'amiante utilisée et 0,3 f/ml pour les autres variétés soit isolées, soit en mélange même avec du chrysotile,

- 1996 : VLE fixée à 0,3 f/ml lorsque le chrysotile est la seule variété d'amiante utilisée et 0,1 f/ml pour les autres variétés soit isolées, soit en mélange même avec du chrysotile.

- Arrêté du 13 décembre 1996 déterminant les recommandations et fixant les instructions techniques aux médecins du travail assurant la surveillance des salariés exposés à l'amiante,
- Article D. 461-25 du Code de la sécurité sociale relatif à la surveillance médicale post-professionnelle,
- Décret n°99-247 du 29 mars 1999 relatif à l'allocation de cessation anticipée d'activité prévue à l'article 41 de la loi de financement de la sécurité sociale pour 1999,
- Article 53 de la loi n° 2000-1257 du 23 décembre 2000 : création du fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (Fiva),
- Tableaux des maladies professionnelles du régime général (n°30 et 30 bis) et du régime agricole (n°47 et 47 bis) de la sécurité sociale concernant les pathologies consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante (asbestose, lésions pleurales bénignes, mésothéliome malin primitif, cancer broncho-pulmonaire).

MATRICE EMPLOIS-EXPOSITIONS AUX FIBRES D'AMIANTE

Cette matrice comporte tous les emplois potentiellement exposés aux fibres d'amiante à une période donnée, un emploi étant défini par le croisement d'une profession et d'un secteur d'activité. Les codes et intitulés des professions sont issus de la nomenclature internationale (CITP 1968¹) et les codes et intitulés des secteurs d'activité sont issus de la nomenclature nationale (NAF 2000²).

La matrice retrace les expositions aux fibres d'amiante de 1945 jusqu'en 2007. Cinq périodes ont été retenues : 1945-1977, 1978-1997, 1998-2000, 2001-2005 et après 2005.

- 1977 : première valeur limite d'exposition professionnelle ; usage de l'amiante contrôlé et décroissant à partir de cette date ;
- 1997 : interdiction totale de l'usage de l'amiante ;
- 2000 : cette date tient compte du caractère progressif du retrait des fibres d'amiante dans les installations et bâtiments ;
- 2005 : nous avons estimé qu'à partir de cette date, le retrait planifié des fibres d'amiante dans les installations et bâtiments était quasiment finalisé.

Du fait de la fermeture en 1965 de l'exploitation minière d'amiante de Canari en Corse, cette date apparaît également dans la matrice pour le secteur de l'extraction.

Cinq indices d'exposition ont été utilisés pour évaluer l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante :

- **probabilité** : proportion de travailleurs de l'emploi concerné considérés comme exposés aux fibres d'amiante. Quatre classes sont utilisées :
 - 1 : de 1 à 5 %,
 - 2 : de 5 à 30 %,
 - 3 : de 30 à 70 %,
 - 4 : supérieure ou égale à 70 % ;

Lorsque la probabilité d'exposition est inférieure à 1 %, les emplois sont considérés comme non exposés et la probabilité est égale à 0.

• fréquence d'exposition définie par deux indices :

- fréquence liée aux tâches spécifiques : indication du temps que l'opérateur passe à effectuer des tâches exposantes sur l'ensemble de son temps de travail,
- fréquence liée à l'ambiance de travail : indication du temps où l'opérateur se trouve à proximité de la réalisation de tâches exposantes, sur l'ensemble de son temps de travail.

Quatre classes sont utilisées pour ces deux indices :

- 1 : sporadique (de 1 à 5 % du temps de travail),
- 2 : occasionnelle (de 5 à 30 % du temps de travail),
- 3 : fréquente (de 30 à 70 % du temps de travail),
- 4 : permanente (supérieure ou égale à 70 % du temps de travail) ;

• intensité d'exposition définie par deux indices :

- intensité liée aux tâches spécifiques : niveau d'exposition auquel est soumis l'opérateur pendant les tâches exposantes, en fonction de la nature des tâches,
- intensité liée à l'ambiance de travail : niveau d'exposition auquel est soumis l'opérateur lorsqu'il est à proximité d'un opérateur réalisant des tâches exposantes.

Cinq classes sont utilisées pour ces deux indices :

- 1 : de 0,0001 à 0,01 f/ml,
- 2 : de 0,01 à 0,1 f/ml,
- 3 : de 0,1 à 1 f/ml,
- 4 : de 1 à 10 f/ml,
- 5 : supérieure ou égale à 10 f/ml ;

Le type d'exposition majoritaire est également noté dans la matrice :

- 1 : directe : le travailleur manipule le matériau,
- 2 : indirecte : le travailleur est exposé via d'autres personnes manipulant le matériau,
- 3 : passive : le travailleur est exposé du fait de la contamination diffuse des locaux.

DESCRIPTION DE L'EXPOSITION AUX FIBRES D'AMIANTE EN FRANCE

La prévalence d'exposition (proportion d'exposés) aux fibres d'amiante a été estimée à partir d'un échantillon d'environ 10 000 sujets âgés de 25 à 74 ans pour lesquels on dispose, pour chaque emploi exercé pendant la vie active, de la profession et de la branche d'activité. L'échantillon est représentatif de la population française en 2007, en termes de sexe, d'âge, de région et de catégorie socioprofessionnelle. L'application de la matrice permet d'estimer la proportion d'exposés en 2007 et en transversal à d'autres périodes, aussi bien que sur la vie entière.

Les prévalences d'exposition ont été calculées en prenant en compte les probabilités d'exposition de chaque sujet (intervalle de confiance à 95 % calculé selon la méthode du bootstrap). L'intensité et la fréquence d'exposition étant évaluées séparément, un niveau moyen d'exposition sur la journée de travail a été calculé pour chaque sujet par la somme du produit [intensité x fréquence] lié aux tâches spécifiques et du produit [intensité x fréquence] lié à l'ambiance de travail.

¹ Classification internationale type des professions, édition révisée ed. Genève : Bureau international du travail ; 1968.

² Nomenclatures d'activités et de produits françaises NAF-CPF. Paris : Insee ; 1999.

En 2007, 1,1 % des hommes (0,5 % avec un niveau moyen supérieur à 0,1 f/ml) et 0,1 % des femmes (0,01 % avec un niveau moyen supérieur à 0,1 f/ml) étaient exposés à au moins 10^{-5} fibres d'amiante dans leur travail.

Quel que soit le sexe, les ouvriers et les artisans ont les prévalences d'exposition les plus élevées (chez les hommes, 2,5 % et 1,1 %, respectivement). La prévalence la plus faible est observée chez les cadres (0,1 % chez les hommes et 0,04 % chez les femmes) (Figure 1).

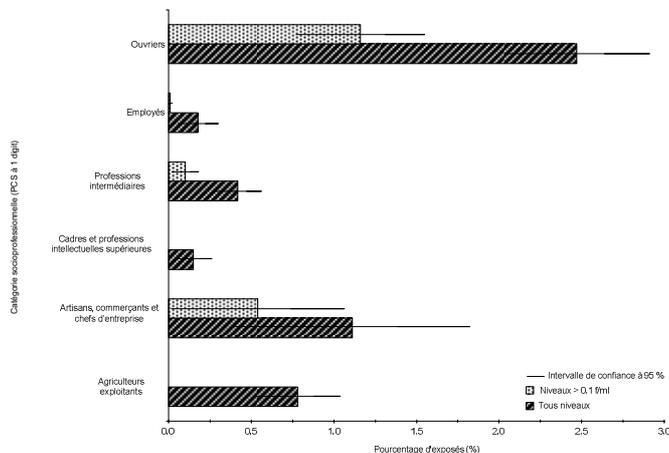


Figure 1 : prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon la catégorie socioprofessionnelle

En 2007, quel que soit le sexe, les proportions de sujets exposés pour les secteurs de la construction, du commerce et de la réparation automobile, de la fabrication d'autres produits minéraux non métalliques sont de 6,3 %, 3,1 % et 0,1 % respectivement (Figure 2).

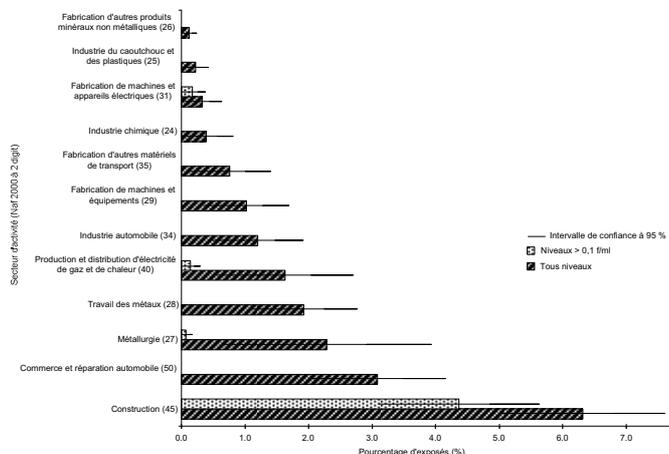


Figure 2 : prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 selon le secteur d'activité.

Si l'on considère la profession chez les hommes, 25,7 % des plombiers-tuyauteurs, 17,5 % des tôliers-chaudronniers et 19,2 % des soudeurs et oxycoupeurs étaient encore exposés aux fibres d'amiante en 2007 (Figure 3).

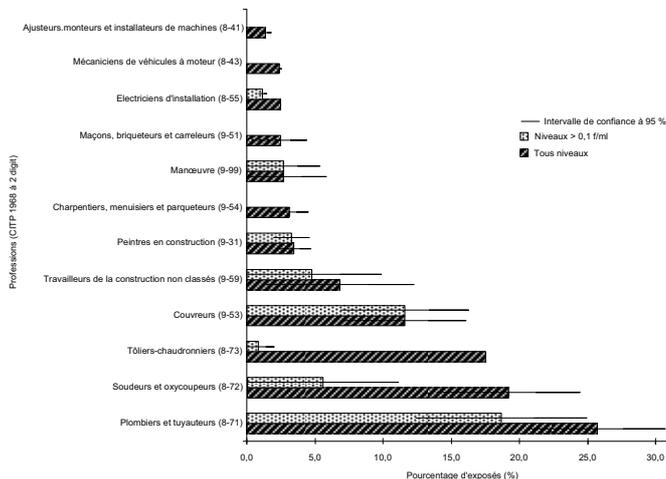


Figure 3 : prévalence d'exposition aux fibres d'amiante en 2007 chez les hommes selon la profession.

Lorsque l'on s'intéresse à la prévalence de l'exposition vie professionnelle entière, 26,7 % des hommes et 2,7 % des femmes ont été exposés aux fibres d'amiante au moins une fois dans leur vie. Il est à noter que près de 17,9 % des hommes et seulement 0,8 % des femmes ont été exposés à des niveaux supérieurs à 0,1 f/ml (Tableau 1).

Tableau 1 : Prévalence d'exposition vie professionnelle entière en fonction du niveau maximum atteint et selon le sexe.

Niveau* (f/ml)	Hommes		Femmes	
	p [†] (%)	IC 95 % [‡]	p (%)	IC 95 %
10^{-5} - 0,01	2,0	1,7-2,2	0,7	0,6-0,8
0,01-0,1	6,8	6,2-7,3	1,2	1,0-1,4
0,1-1	8,9	8,1-9,6	0,5	0,4-0,7
1-10	8,9	8,2-9,6	0,3	0,1-0,4
> 10	0,1	0,04-0,2	0,01	0,00-0,03

* niveau moyen/ 8h : Σ (intensitéⁱ * fréquence); i = spécifique, ambiance
[†] p : prévalence de l'exposition; [‡] IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %

La prévalence de l'exposition augmente avec l'âge : 10,0 % des hommes âgés de 25 à 29 ans ont été exposés au moins une fois dans leur vie aux fibres d'amiante contre 32,4 % de ceux âgés de 70 à 74 ans (Figure 4).

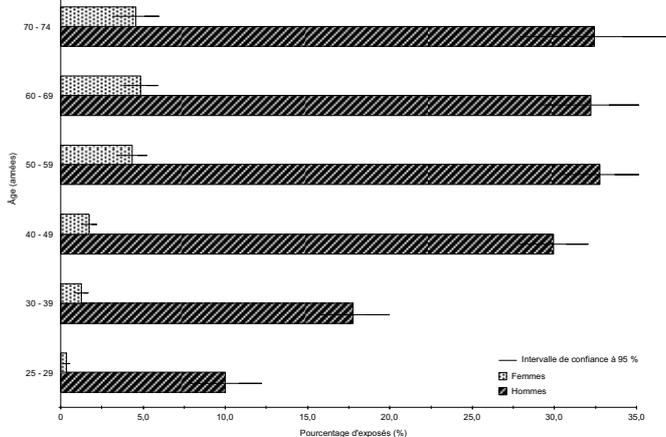


Figure 4 : prévalence d'exposition vie professionnelle entière selon l'âge et le sexe.

Pour une même catégorie socioprofessionnelle, la prévalence d'exposition vie entière varie considérablement selon le sexe. Les prévalences d'exposition vie entière les plus élevées chez les hommes et chez les femmes sont observées pour les ouvriers (respectivement 39,7 % et 8,3 %), les retraités (33,1 % et 5,2 %) et les artisans (31,5 % et 0,4 %) (Figure 5).

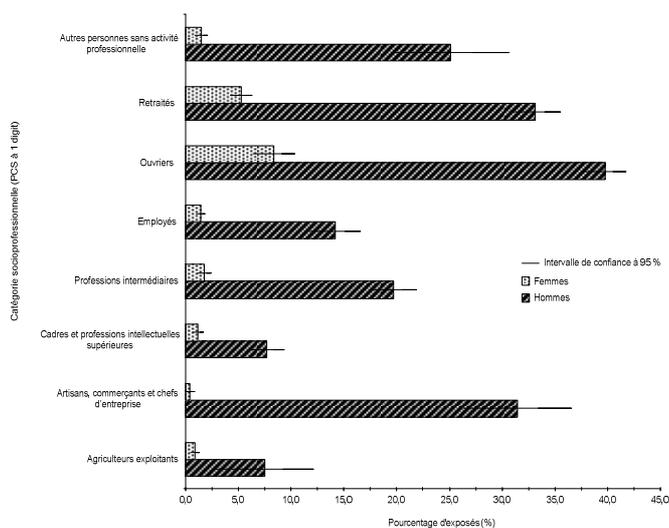


Figure 5 : prévalence d'exposition vie entière aux fibres d'amiante selon la catégorie socioprofessionnelle occupée en 2007.

Il est à noter que la figure 5 présente la prévalence de l'exposition vie entière selon la catégorie socioprofessionnelle occupée en 2007. Néanmoins, des changements de catégorie socioprofessionnelle pour un même sujet ont pu survenir au cours de sa carrière professionnelle.

Ainsi, en 2007, les cadres qui ont été exposés ont pu l'être, par exemple, à un moment de leur carrière où ils ont occupé un emploi d'ouvrier ou d'artisan.

REMARQUES GÉNÉRALES

La matrice emplois-expositions présentée dans ce document de synthèse concerne l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante, quelle que soit la nature de celles-ci, évaluée par matrice.

Les périodes définies dans la matrice tiennent compte de l'évolution de la réglementation concernant l'usage de l'amiante et de l'évolution des conditions de travail. Ces périodes restent cependant approximatives car il existe un décalage non mesurable entre l'évolution de la réglementation de l'amiante et de la protection des travailleurs et son application réelle en milieu du travail. D'autre part, il est assez difficile de connaître l'évolution réelle du retrait de l'amiante dans les installations industrielles et dans les bâtiments.

Malgré l'interdiction de l'amiante en 1997, le retrait de l'amiante a été progressif dans l'ensemble des secteurs exposés, c'est pourquoi les concepteurs de la matrice ont pris le parti de laisser un grand nombre de secteurs exposés après cette date. De ce fait, la proportion de sujets jeunes exposés est relativement élevée.

La probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition ont été évaluées sur la base d'échelles semi-quantitatives. Les valeurs indiquées permettent surtout de faire un classement relatif des emplois les uns par rapport aux autres.

En conclusion, l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante concerne majoritairement les hommes. En 2007, les prévalences d'exposition sont faibles (environ 1 % des hommes). Près de 27 % des hommes ont été exposés au moins une fois dans leur vie professionnelle aux fibres d'amiante, et pour 18 % d'entre eux à des niveaux supérieurs à 0,1 f/ml. Dans une étude antérieure en population générale, on avait estimé à 24,5 % la proportion d'hommes de la génération née entre 1930-1939 exposés au moins une fois à l'amiante durant leur carrière professionnelle¹. De même, chez les hommes retraités du régime général de la sécurité sociale, 27,6 % d'entre eux avaient été retrouvés comme étant exposés au moins une fois au cours de leur carrière professionnelle². Si l'on se réfère à la littérature internationale, la proportion d'hommes exposés au cours de leur carrière professionnelle est du même ordre de grandeur. En effet, elle varie de 13 % pour les hommes de plus de 30 ans en Finlande, à 30 % pour les hommes de plus de 60 ans en Suède et 36 % pour les hommes en Norvège³.

¹Goldberg et al. Past occupational exposure to asbestos among men in France. Scand J Work Environ Health 2000; 26: 52-61.

²Imbernon et al. Estimation de la prévalence de l'exposition professionnelle à l'amiante des retraités récents (1994-1996) du régime général de la Sécurité Sociale. BEH 1999 ;50 : 209-11.

³Albin M et al. Asbestos and cancer: An overview of current trends in Europe. Environ Health Perspect 1999; 107 Suppl 2: 289-98.

Sont consultables sur le site de l'Institut de veille sanitaire (<http://www.invs.sante.fr>):

- Dans le dossier thématique "Matrices emplois-expositions : le programme Matgéné" :
 - ✘ le document technique correspondant ;
 - ✘ le rapport "Le programme Matgéné : matrices emplois-expositions en population générale, état d'avancement septembre 2005", Institut de veille sanitaire, 2006.
- Mettre ici en ref le site du doc des indicateurs en santé travail. N°1 « Risques professionnels dus à l'amiante »

La matrice amiante dans sa version CIP 1968 x NAF 2000 est, quant à elle, consultable sur le site internet Evalutil (<http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/evalutil003/>)

Les fichiers informatiques pourront être mis à disposition sur demande (contacter A. Lacourt : Aude.lacourt@isped.u-bordeaux2.fr).

Équipe Matgéné (ordre alphabétique) : B. Dananché, L. Delabre, S. Ducamp, J. Févotte, L. Garras, M. Houot, D. Luce, C. Pilorget.

Institut de veille sanitaire,

12, rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice Cedex France –Tél. :33(0)1 41 79 67 00 – Fax :33(0)1 41 79 67 67

<http://www.invs.sante.fr> – ISBN : ...

Annexe 7 : articles publiés

Attributable risk in men in two French case-control studies on mesothelioma and asbestos

Aude Lacourt · Patrick Rolland · Céline Gramond · Philippe Astoul · Soizick Chamming's · Stéphane Ducamp · Catherine Frenay · Françoise Galateau-Sallé · Anabelle Gilg Soit Ilg · Ellen Imbernon · Nolwenn Le Stang · Jean Claude Paireon · Marcel Goldberg · Yuriko Iwatsubo · Louis-Rachid Salmi · Patrick Brochard

Received: 10 March 2010 / Accepted: 23 August 2010
© Springer Science+Business Media B.V. 2010

Abstract Pleural mesothelioma is a primary tumor of the pleura that is mainly due to asbestos exposure. To study the relationship between mesothelioma and occupational asbestos exposure in France, two case-control studies (A and B) were conducted. A substantial difference in the attributable risk in the population (AR_p) was observed among men: 44.5% (95% CI: [32.6–56.4]) in study A and 83.2% (95% CI: [76.8–89.6]) in study B. As different exposure assessment expert methods were used, the main objective of this work was to re-estimate the AR_p men in two case-control studies according to a common standardized exposure assessment by using a Job Exposure Matrix (JEM) and to assess the role of subjects' selection. The initial observed AR_p difference was maintained: 36.3% (95% CI: [24.3–50.3]) in study A and 69.7% (95%

CI: [51.7–83.2]) in study B. Further investigations highlighted the potential selection bias introduced in both studies, especially among controls. The AR_p could be underestimated in study A and overestimated in study B. After weighting subjects according to distribution of socio-economic status in the general population for controls and according to distribution of socio-economic status of cases registered by the French National Mesothelioma Surveillance Program, re-estimated AR_p values were 52.4% in study A and 70.2% in study B. These results provide additional information to describe the relationship between pleural mesothelioma and occupational asbestos exposure, but also confirm the importance of subjects' recruitment in case control studies, particularly control selection.

A. Lacourt (✉) · C. Gramond · P. Brochard
Laboratoire Santé Travail Environnement, EA 3672, Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 33076 Bordeaux, France
e-mail: aude.lacourt@isped.u-bordeaux2.fr

A. Lacourt · P. Rolland · C. Gramond · S. Ducamp · E. Imbernon · P. Brochard
Équipe Associée en Santé Travail - Essat (InVS/DST - LSTE/EA3672), 33076 Bordeaux, France

P. Astoul · C. Frenay
Service d'Oncologie Thoracique, Département des Maladies Respiratoires, Hôpital Sainte Marguerite, 13009 Marseille, France

S. Chamming's
Institut Interuniversitaire de Médecine du Travail de Paris Ile de France, 75270 Paris, France

F. Galateau-Sallé
Service d'Anatomie Pathologique, Hôpital de la Cote de Nacre, 14033 Caen, France

S. Ducamp · F. Galateau-Sallé · A. Gilg Soit Ilg · N. Le Stang
Registre Multicentrique à Vocation Nationale des Mésothéliomes Pleuraux (MESONAT), 14033 Caen, France

P. Rolland · S. Ducamp · A. Gilg Soit Ilg · E. Imbernon · M. Goldberg · Y. Iwatsubo
Département Santé Travail, Institut de Veille Sanitaire, 94415 Saint Maurice, France

J. C. Paireon
INSERM, U955, 94010 Créteil, France

J. C. Paireon
Faculté de Médecine, Université Paris-Est Créteil-Val de Marne, 94010 Créteil, France

L.-R. Salmi
Centre de recherche INSERM U897 'Épidémiologie et Biostatistique', Université Victor Segalen Bordeaux 2, 33076 Bordeaux, France

Keywords Asbestos · Attributable risk · Case–control study · Men · Mesothelioma · Occupational exposure

Abbreviations

AR _p	Attributable risk in the population
CEI	Cumulative exposure index
CI	Confidence interval
f/ml	Fibers per milliliter
f/ml-years	Fibers per milliliter years
ISCO	International standard classification of occupations edition 1968
ISIC	Industrial classification of all economic activities revision 2
JEM	Job exposure matrix
PNSM	French national mesothelioma surveillance program

Introduction

Pleural mesothelioma is a primary tumor of the pleura mainly due to asbestos exposure [1]. Exposure–response relationships mainly based on cohort studies demonstrate the general pattern of the relationship but with large differences from one study to another due to the type of industry or type of fibers [2]. As pleural mesothelioma is rare, case–control studies are a well-suited method for analyzing dose–response relationships between occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma. Case–control studies have been performed, but all encountered methodological difficulties in recruiting cases or controls and in assessing occupational asbestos exposure. To study the relationship between pleural mesothelioma and occupational asbestos exposure in France, two large case–control studies have been conducted. A first hospital-based case–control study was conducted between 1987 and 1993 (hereafter called “study A”) [3], and a second population-based study nested in the French National Mesothelioma Surveillance Program (PNSM) was performed between 1998 and 2002 (hereafter called study B) [4]. A substantial difference in the attributable risk in the male population (AR_p) was observed: 44.5% (95% CI: [32.6–56.4]) in study A and 83.2% (95% CI: [76.8–89.6]) in study B. The results were not comparable due to different methods of asbestos exposure assessment (assessment of individual job periods of subjects in study A and overall assessment of work history of subjects in study B). Furthermore, there was a slight difference in the proportion of exposed subjects (61.2% in study A and 67.5% in study B), maybe due to different population recruitment methods (hospital population in study A and general population in study B). Therefore, the large difference in the AR_p might be

explained by inadequate exposure assessment in one or other study, that could bias AR_p by inadequate exposure classification [5, 6], or by the population recruitment. This is especially so for recruitment of controls that could bias prevalence of exposure among controls and thus bias the odds ratio and AR_p.

To promote better occupational health and safety strategies, it is important to correctly estimate the AR_p related to occupational asbestos exposure. For this reason, it is essential to understand the major difference in AR_p between these studies. We made the hypothesis that one way to improve comparisons and to estimate the real difference in the AR_p between these two studies was to standardize the exposure assessment across both studies.

The main objectives of this work were to estimate the dose–response relationship between pleural mesothelioma and occupational asbestos exposure among men, to calculate the AR_p in the two case–control studies according to a common standardized exposure assessment through the use of a job exposure matrix, and to appreciate the role of subjects’ selection.

Population and methods

Studies A [3] and B [4] were multicenter case–control studies. Study A was a hospital-based case–control study where cases were selected in five French administrative regions. Case collection was passive through clinicians from public hospitals (departments of respiratory disease, chest surgery and oncology) and private clinics. Study B was a population-based case–control study nested within the French National Mesothelioma Surveillance Program (PNSM). Since 1998, the PNSM has recorded all incident pleural mesotheliomas in 21 French districts that cover a quarter of the French population. These districts were chosen as being representative of France with regard to the main demographic, occupational and economic characteristics. Recording of cases in study B was active and aimed at exhaustivity. Cases in both studies were alive at the time of interview. Study A and B included 460 and 371 male cases, respectively. Two controls matched for sex, age (± 5 years) and district of residence were randomly selected from the hospital population in study A and from the general population in study B using the voting rolls of the districts. In both studies, a standardized questionnaire was administered to each subject by a trained interviewer. Experts in industrial hygiene, five in study A and two in study B, assessed occupational asbestos exposure by consensus [7]. Expertise methods were different: in study A, experts assessed the subjects’ jobs sorted by industry, blinded to the full carrier of subjects [3], and in study B, experts assessed consecutively all the jobs of each subject

[4]. The socioeconomic category of the subject was determined by the last occupation and work sector before the interview and was coded using the major groups of the International Standard Classification of Occupations (ISCO edition 1968) [8] and the International Standard Industrial Classification of All Economic Activities (ISIC revision 2) [9], respectively. In addition, distribution of the economic status of the general population was obtained from the French national 1999 census in men older than 50 years, restricted to the same districts of studies A and B.

To standardize occupational exposure assessment to asbestos across both studies, we used a job exposure matrix (JEM) that includes a temporal weighting when exposure levels changed within the time-period of interest [10]. The JEM used was developed by French industrial hygienists and previously used in several studies [11, 12]. It was designed to estimate asbestos exposure in relevant jobs and includes three exposure parameters for each job: probability, frequency and intensity of exposure. Estimates of these parameters are semi-quantitative and based on the judgment of industrial hygienists. The probability of exposure was categorized as 'not exposed', 'possible' (where exposure might have occurred) and 'definite' (undoubted exposure or highly likely exposure). The frequency of exposure was defined as 'sporadic' (less than 5 percent of work time), 'irregular' (5–50 percent of work time) and 'continuous' (more than 50 percent of work time). The intensity of exposure (expressed in fibers per milliliter (f/ml)) was categorized as 'low' (less than 0.1 f/ml), 'medium' (0.1–1 f/ml), 'high' (1–10 f/ml) and 'very high' (>10 f/ml). Industries were classified according to the ISIC revision 2 [9] and occupations according to the ISCO edition 1968 [8]. In all, the JEM included 10,692 unique exposed industry/occupation combinations. It can be consulted through Internet on the Evalutil web site (Essat 2008) [13].

We linked all subjects' job histories to the JEM. A subject was defined as occupationally exposed to asbestos if the probability of exposure for at least one job was different from zero. We also characterized each subject's history by: the highest probability of any job period during lifetime work history; total duration of exposure (years); time since first exposure (latency period); age at first exposure (year); Cumulative Exposure Index (CEI) expressed in 'fibers/ml-years' (f/ml-years) and defined as the sum of the products of probability, frequency, intensity, and duration for each job period. To calculate the CEI, we attributed weighting factors used in a previous study [3] to each exposure category of these three parameters. Then, we categorized CEI as continuous variable in four CEI levels.

We estimated odds ratios and 95% confidence intervals (95% CI) by using conditional logistic regression matched for age and French districts. Because the latency period of

this disease is long, we did not take into account asbestos exposure during the 20 years before the diagnosis of mesothelioma. Therefore, we calculated AR_p according to all CEI levels [14] and confidence intervals were estimated using the bootstrap method with 500 replicates [15].

We further compared for socioeconomic status controls from both studies A and B with the general population and cases with cases registered by the PNSM until December 2009. We considered that cases registered by the PNSM were representative of all French cases of mesothelioma, because the PNSM records all incident pleural tumors in 21 French districts that are representative of France regarding the main demographic, occupational and economic characteristics [4]. Then, we estimated AR_p again according to all CEI levels, after adjusting the two samples by weighting subjects according to distribution of socio-economic status in the general population for controls and according to distribution of socio-economic status of cases registered by the PNSM. We conducted three different simulations to re-estimate the AR_p in the two studies. In simulation 1, we weighted only controls and a weight of 1 was given to cases. In simulation 2, we weighted only cases and a weight of 1 was given to controls. In simulation 3, we weighted cases and controls together. SAS 9.1[®] software was used for the analysis.

Results

Study A included 460 male cases and 421 controls and study B included 371 male cases and 732 controls. In each study, cases and controls were age-matched but study A subjects were significantly younger than study B subjects (Table 1). Among cases, subjects were on average 63.6 years old in study A and 68.4 years old in study B.

According to the last occupation held, cases and controls differed significantly in both studies with more blue-collar workers among cases and more professional, technical and related workers among controls. Overall, cases did not differ between studies. On the contrary, controls had more blue-collar workers in study A, and more professional, technical and related workers, and administrative and managerial workers, in study B. In addition, with regard to the last work sector, cases and controls differed significantly within each study with more cases in the manufacturing industry. Cases between both studies did not differ but there were more controls in the manufacturing industry in study A and more controls in agriculture, hunting, forestry and fishing in study B.

According to the different exposure parameters, exposure probability did not differ among cases ($P = 0.47$) but did differ among controls between both studies ($P = 0.01$). There were more unexposed controls in study B versus

Table 1 Demographic characteristics of subjects in two French case–control studies of occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma at the time of diagnosis/interview

	Study A				<i>P</i> *	Study B				<i>P</i> _{ca}	<i>P</i> _{co}	
	Cases (557)		Controls (515)			Cases (462)		Controls (897)				
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%			
Sex					0.72					0.56	0.35	0.95
Men	460	82.6	421	81.7		371	80.3	732	81.6			
Women	97	17.4	94	18.3		91	19.7	165	18.4			
Age (Men, year)												
Mean (SD)	63.6 (10.4)		64.0 (10.9)		0.57	68.4 (9.4)		67.4 (9.1)		0.10	<0.01	<0.01
Median	63		64			70		68				
Min–Max	25–88		29–93			42–93		42–89				
Last held occupation (ISCO ed 1968 major group)					0.03					<0.01	0.40	<0.01
0/1 Professional, technical and related workers	63	13.7	64	15.2		47	12.7	142	19.4			
2 Administrative and managerial workers	28	6.1	24	5.7		16	4.3	66	9.0			
3 Clerical and related worker	46	10.0	49	11.6		33	8.9	89	12.1			
4 Sales workers	37	8.0	36	8.6		23	6.2	73	10.0			
5 Service workers	26	5.7	40	9.5		20	5.4	59	8.1			
6 Agricultural, animal husbandry and forestry workers; fishermen; hunters	6	1.3	15	3.6		11	2.9	69	9.4			
7/8/9 Production and related workers, transport equipment operators and labourers	254	55.2	193	45.8		221	59.6	234	32.0			
Last held industry (ISIC rev. 2 major group)					<0.01					<0.01	0.14	<0.01
1 Agriculture, hunting, forestry and fishing	6	1.3	11	2.6		13	3.5	69	9.4			
2 Mining and quarrying	7	1.5	6	1.4		1	0.3	2	0.3			
3 Manufacturing	203	44.1	135	32.1		164	44.2	214	29.2			
4 Electricity, gas and water	12	2.6	3	0.7		11	3.0	14	1.9			
5 Construction	66	14.4	38	9.0		51	13.7	62	8.5			
6 Wholesale and retail trade and restaurants and hotels	37	8.1	59	14.0		18	4.8	75	10.2			
7 Transport, storage and communication	38	8.3	48	11.4		37	10.0	64	8.8			
8 Financing, insurance, real estate and business services	25	5.4	31	7.4		20	5.4	57	7.8			
9 Community, social and personal services	64	13.9	89	21.2		56	15.1	175	23.9			
0 Activities not adequately defined	2	0.4	1	0.2		–	–	–	–			

P *P*-value comparing cases and controls, *P*_{ca} *P*-value comparing cases of both studies, *P*_{co} *P*-value comparing controls of both studies, *SD* standard deviation, *Min–Max* minimum and maximum, *ISCO ed 1968* international standard classification of occupations, *ISIC rev 2* international standard Industrial classification of all economic activities

more exposed controls in study A (data not shown). Considering cumulative exposure (Table 2), cases between both studies differed significantly ($P < 0.01$), as there were more cases in the highest category of exposure in study B. The distribution was also different for controls within both studies ($P < 0.01$). There were more unexposed controls in study B than in study A.

The exposure–response relationship between mesothelioma and asbestos was confirmed in both studies but was more pronounced in study B (Table 3). Mesothelioma risk increased with the probability of exposure, duration of job exposure and cumulative exposure in both studies, and with time since first exposure only in study B. A trend was

observed only in study B with age at first exposure. There was a large difference between the studies with regard to the magnitude of the odds ratios for all exposure parameters. Odds ratios for possible exposure were 1.5 (95% CI: [1.1–2.1]) in study A and 3.4 (95% CI: [2.4–4.9]) in study B. For definite exposure, it was 2.9 (95% CI: [2.0–4.2]) in study A and 10.6 (95% CI: [7.2–15.6]) in study B. Odds ratios increased in both studies with cumulative exposure, but more than two-fold in study B (from 1.8 (95% CI: [1.2–2.9]) for subjects with less than 0.1 ‘f/ml-years’ to 19.6 (95% CI: [11.3–34.0]) for those with more than 10 ‘f/ml-years’) than in study A (from 1.3 (95% CI: [0.9–2.0]) for the lowest category to 5.3 (95% CI: [2.8–10.1]) for the highest).

Table 2 Cumulative asbestos exposure of subjects in two French case-control studies of occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma

Cumulative exposure (f/ml-years) (JEM)	Cases				P	Controls				
	Study A (460)		Study B (371)			Study A (421)		Study B (732)		
	n	%	n	%		n	%	n	%	
Not exposed	94	20.4	50	13.5	<0.01	135	32.1	326	44.5	<0.01
>0–0.1	82	17.8	42	11.3		93	22.1	154	21.1	
>0.1–1	129	28.1	93	25.1		119	28.2	132	18.0	
>1–10	100	21.7	116	31.3		58	13.8	94	12.8	
>10	55	12.0	70	18.8		16	3.8	26	3.6	

f/ml-years fibers per milliliter years, P P-value

Table 3 Dose response relation between pleural mesothelioma and occupational asbestos exposure parameters in men, 20 years of latency period, two French case-control studies of occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma

Occupational asbestos exposure parameters (JEM)		Study A				OR	95% CI	Study B					
		Cases (460)		Controls (421)				Cases (371)		Controls (732)			
		n	%	n	%			n	%	n	%		
Not exposed		94	20.4	135	32.1	1.0		50	13.5	326	44.5	1.0	
Highest probability of exposure	Possible	205	44.6	202	48.0	1.5	1.0–2.1	146	39.3	289	39.5	3.5	2.4–5.0
	Definite	161	35.0	84	19.9	2.8	1.9–4.2	175	47.2	117	16.0	11.2	7.5–16.7
Duration of exposed job (years)	1–10	114	24.8	127	30.1	1.3	0.9–1.9	62	16.7	141	19.3	3.0	1.9–4.6
	>10–20	100	21.7	64	15.2	2.2	1.4–3.4	66	17.8	96	13.1	4.6	3.0–7.3
	>20	152	33.1	95	22.6	2.4	1.6–3.6	193	52.0	169	23.1	8.6	5.8–12.6
Time since first exposure (years)	>19–40	106	23.1	92	21.8	1.6	1.0–2.4	55	14.8	111	15.2	3.0	1.9–5.0
	>40–50	133	28.9	91	21.6	2.0	1.3–3.0	100	27.0	117	16.0	6.3	4.1–9.6
	>50	127	27.6	103	24.5	2.0	1.3–3.1	166	44.7	178	24.3	6.8	4.6–10.1
Age at first exposure (years)	≤15	97	21.1	80	19.0	1.8	1.2–2.7	103	27.7	96	13.1	7.6	5.3–11.6
	>15–20	161	35.0	115	27.3	2.0	1.3–2.8	109	29.4	131	17.9	5.8	3.9–8.8
	>20	108	23.5	91	21.6	1.7	1.2–2.6	109	29.4	179	24.5	4.3	2.9–6.3
Cumulative exposure (f/ml-years)	>0–0.1	82	17.8	93	22.1	1.3	0.9–2.0	42	11.3	154	21.1	1.9	1.2–3.0
	>0.1–1	129	28.1	119	28.2	1.5	1.0–2.2	93	25.1	132	18.0	5.0	3.4–7.6
	>1–10	100	21.7	58	13.8	2.5	1.6–3.8	116	31.3	94	12.8	9.4	6.1–14.3
	>10	55	12.0	16	3.8	4.9	2.6–9.3	70	18.8	26	3.6	21.4	12.1–37.7
AR _p [95% CI]						36.8 [18.8–50.8]						72.3 [63.8–78.8]	

OR odds ratio matched for age and district, CI confidence interval, f/ml-years fibers per milliliter years, AR_p attributable risk in the population

The variation in AR_p initially observed between both studies remained. It was 36.8% (95% CI: [18.8–50.8]) in study A and 72.3% (95% CI: [63.8–78.8]) in study B, including all CEI categories (Table 3).

The two sets of controls differed from the general population with regard socioeconomic status (P < 0.01). In study A, there were 45.8% blue-collar workers compared to 35.0% in the general population, and 15.2% controls in the “professional, technical and related workers” category compared to 29.5% in the general population. In study B, there were 32.1% blue-collar workers in the controls versus 41.1% in the general

population. Cases from both studies and cases registered by the PNSM did not differ according to socioeconomic status (P > 0.05).

Re-estimated AR_p values were 50.1% (95% CI: [36.3–60.9]) in study A and 70.1% (95% CI: [60.6–77.3]) in study B according to simulation 1 (weighted controls). When only cases were weighted (simulation 2), AR_p values were 43.0% (95% CI: [24.8–56.7]) in study A and 70.7% (95% CI: [61.1–77.9]) in study B. When cases and controls together were weighted (simulation 3), values were 52.4% (95% CI: [37.9–63.5]) in study A and 70.2% (95% CI: [60.7–77.4]) in study B.

Discussion

The initial differences between studies still persisted after standardization of exposure assessment. AR_p for occupational asbestos exposure was 36.8% (95% CI: [18.8–50.8]) in study A and 72.3% (95% CI: [63.8–78.8]) in study B by using the JEM, so expert methods used primarily to assess occupational exposure to asbestos may not explain the variations in the AR_p .

We chose to estimate the exposure–response relationship and AR_p according to CEI levels of occupational asbestos exposure. Although this indicator is limited by retrospective exposure assessment [16], it was impossible to obtain retrospective quantitative asbestos exposure assessment in the context of case–control studies. We thought that using the CEI to assess semi-quantitative asbestos remained an acceptable approach so we cannot explain the difference observed for AR_p values.

Several biases in both studies A and B may explain this difference. The methods of asbestos exposure assessment cannot explain the differences in the findings either, since the assessment was performed with the same JEM in both studies. JEM inevitably produce misclassifications but non-differential, so odds ratios and AR_p were under-estimated similarly in both studies [17]. However, since exposure assessment by a JEM relies on the quality of job histories, we cannot rule out differences with regard to the validity and reliability of the job histories obtained from interviews, nor to their coding quality. Some studies found good validity and reliability of job histories obtained from interviews [18–23], and there is no evidence that the recall of occupations is influenced by disease status [18, 19]. A French study evaluated the quality of coding of job episodes collected by self-questionnaires among retired French men and found that the coding was satisfactory [24]. Despite potential differences in data collection and coding in both studies, such differences cannot explain such large differences in estimations of AR_p .

The most likely explanation is a selection bias due to recruitment of subjects and specially controls. According to the socioeconomic status, the distribution of the general population and the distribution of the controls in both studies are different. In study B, a complementary analysis was conducted in order to compare participant controls to eligible controls who refused to participate (data not shown). There was a significant difference between participating controls and refusing controls regarding the distribution of their socioeconomic status ($P < 0.01$). There were more blue-collar workers among refusing controls and more white-collar workers among participating controls. Therefore, participating controls may have been less exposed than the general population so the exposure–response relation and AR_p may be over-

estimated. Conversely, in study A, the controls seemed to be more exposed to asbestos than the general population. Indeed, study A controls were hospital controls, and even if subjects with asbestos-related disease were excluded, there were more blue-collars hospitalized, so the proportion of exposed subjects may be higher in hospital than in the general population. Thus, the exposure–response relation and AR_p may be under-estimated.

The cases in both studies seem to be equivalent with regard to probability of occupational asbestos exposure, but study A cases appear less exposed than study B cases considering cumulative occupational asbestos exposure. This can be explained by the geographical recruitment of the subjects. Study B cases were recruited in 21 French districts representative of France regarding the main demographic, occupational and economic characteristics, while study A cases were recruited in five regions with a large proportion in the region of Ile de France, which is a less industrialized region than the rest of France. Therefore, these differences in occupational exposure to asbestos may explain the significant difference observed for AR_p values.

The three simulations confirmed this hypothesis. Simulation 1 suggests that, controls seemed to play an important role in the difference observed in the AR_p due to the large under-estimation of AR_p in study A and the slight over-estimation in study B. In simulation 2, case recruitment seemed to play a smaller role in the difference observed. In simulation 3, the estimated AR_p were close to those estimated in simulation 1, thus reflecting more the weight of the controls than the cases. These findings illustrate the potential variations in AR_p due to the selection of controls, and may account for the results observed in both studies [25].

Whatever the simulation, the differences in the AR_p initially observed still persisted. Thus, there may have been confounding factors in both studies. Until now, asbestos is the only established risk factor for mesothelioma (except for erionite fibers but these are not present in France). However, in the two studies only occupational asbestos exposure were considered, and domestic or environmental asbestos exposure could have been a possible confounding factor [26].

To date, several studies have analyzed the exposure–response relation between occupational asbestos exposure and mesothelioma [27–32], yet few have estimated the AR_p . All these studies assessed exposure by expertise, except the work by Spirtas et al. [32] (JEM), and all showed an exposure–response relation, but the magnitude of the relation differed. The main methodological difference between these studies was the mode of recruitment (hospital vs. general population).

Table 4 summarizes the data of these studies. To be able to compare studies according to AR_p and mode of recruitment, we needed to estimate AR_p a posteriori from

Table 4 Summary of occupational asbestos exposure attributable risk in the population identified from several case-control studies

	Case-control studies name	Subject's recruitment		Exposure assessment	AR _p
		Cases	Controls		
AR _p attributable risk in the population, AR _p estimated a posteriori from data given in the text of article †AR _p estimated a posteriori from data given in the text of article	Agudo et al.	Population	Hospital	Expertise	62.0%
	Howel et al. [†]	Population	Population	Expertise	69.8%
	Rake et al.	Population	Population	Expertise	85.0%
	Rees et al. [†]	Hospital	Hospital	Expertise	90.5%
	Rödelsperger et al. [†]	Hospital	Population	Expertise	84.6%
	Spirtas et al.	Population	Population	JEM	88.0%

data given in the articles. AR_p closer to that in study B were those estimated in studies with the same design as study B, i.e. population-based case-control studies [28, 29, 32]. The AR_p values were 88% for overall exposure, 69.8%, 85% and 83.2% for occupational exposure in Spirtas et al. [32], Howel et al. [28], Rake et al. [29] and our study B, respectively. The Rödelsperger et al. study [31] gave the same results (84.6%) even if the cases were recruited from hospital records. This is in agreement with our findings in simulation 2, showing that hospital case recruitment had a lower impact on AR_p estimation. In Agudo et al. [27], where controls but not cases came from hospitals, they observed a lower AR_p of 62%. Rees et al. [30] used the same design as in our study A (hospital-based case-control study), but they found a higher AR_p close to those estimated in population-based case-control studies. This may be due to the geographical recruitment. Indeed, South Africa had mined, transported and used all varieties of asbestos fibers in large amounts. In that study, the proportion of exposed cases and controls was 96% and 60%, respectively. The proportion of exposed controls was close to that in study A and study B (68% and 57%, respectively) but the proportion of exposed cases was higher than in either study A or B (80% and 87%, respectively). This may account for the value of the estimated AR_p found in the study by Rees et al. [30] despite its design.

Finally, although the true AR_p cannot be precisely determinate from our data, results of different simulations give strong arguments to estimate that the AR_p should be closer to results obtained in study B than in study A. This is in agreement with majority of recent studies.

Conclusion

This work confirms the hypothesis that the difference in AR_p in the two French mesothelioma case-control studies is probably due to the recruitment of the subjects, and particularly to that of the controls. Despite exposure assessment standardization using a JEM, the initial differences remained, so we were able to focus on the selection of the controls. However, selection bias cannot explain the entire difference

and confounding by other type of asbestos exposure or other etiologic factor should be envisaged to explain the entire difference. Owing to the classic biases associated with hospital control selection and according the literature, the results in study B seem to be more reliable than those in study A. The dose-response relation in study A seems to be under-estimated due to over-exposure of the controls. This work throws new light on the relation between mesothelioma and asbestos exposure, and confirms the importance of subject selection and recruitment in case-control studies.

Acknowledgments The authors of this study thank the patients and their next of kin, the physicians and pathologists who made these two studies possible. They also thank R. Cooke for his careful reading of the manuscript.

References

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med.* 1960;17:260–71.
2. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg.* 2000;44(8):565–601.
3. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, et al. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 1998;148(2):133–42.
4. Goldberg M, Imbermon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Saves M, de Quillacq A, et al. The French national mesothelioma surveillance program. *Occup Environ Med.* 2006;63(6):390–5.
5. Hsieh CC, Walter SD. The effect of non-differential exposure misclassification on estimates of the attributable and prevented fraction. *Stat Med.* 1988;7(10):1073–85.
6. Wacholder S, Benichou J, Heineman EF, Hartge P, Hoover RN. Attributable risk: advantages of a broad definition of exposure. *Am J Epidemiol.* 1994;140(4):303–9.
7. Fritschi L, Nadon L, Benke G, Lakhani R, Latreille B, Parent ME, et al. Validation of expert assessment of occupational exposures. *Am J Ind Med.* 2003;43(5):519–22.
8. International Standard Classification of Occupations. Genève: International labour organization. 1968.
9. International Standard Industrial Classification of all Economic Activities (Revision 2). New york: United States. 1975.
10. Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, Fletcher AC, Gerin M, Glass DC, et al. Job exposure matrices in industry. *Int J Epidemiol.* 1993;22(Suppl 2):S10–5.

11. Imbernon E, Goldberg M, Spyckerell Y, Bonenfant S, Fournier B. Utilisation d'une matrice emplois-exposition pour l'identification des expositions professionnelles à l'amiante. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2004;52(1):7–17.
12. Orłowski E, Pohlabein H, Berrino F, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Grossgarten K, et al. Retrospective assessment of asbestos exposure—II. At the job level: complementarity of job-specific questionnaire and job exposure matrices. *Int J Epidemiol*. 1993; 22(Suppl 2):S96–105.
13. Audignon-Durand S, Rolland P, Orłowski E, Ducamp S, Brochard P, Goldberg M. Evalutil : une base de données d'évaluation des expositions professionnelles aux fibres. *Info Respir*. 2006;72: 15–6.
14. Bruzzi P, Green S, Byar D, Brinton L, Schairer C. Estimating the population attributable risk for multiple risk factors using case-control data. *Am J Epidemiol*. 1985;122(5):904–14.
15. Cox C. Model-based estimation of the attributable risk in case-control and cohort studies. *Stat Methods Med Res*. 2006;15(6): 611–25.
16. Siemiatycki J, Boffetta P. Invited commentary: is it possible to investigate the quantitative relation between asbestos and mesothelioma in a community-based study? *Am J Epidemiol*. 1998; 148(2):143–7.
17. Bouyer J, Dardenne J, Hemon D. Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors. *Scand J Work Environ Health*. 1995;21(4):265–71.
18. Baumgarten M, Siemiatycki J, Gibbs GW. Validity of work histories obtained by interview for epidemiologic purposes. *Am J Epidemiol*. 1983;118(4):583–91.
19. Bond GG, Bodner KM, Sobel W, Shellenberger RJ, Flores GH. Validation of work histories obtained from interviews. *Am J Epidemiol*. 1988;128(2):343–51.
20. Bourbonnais R, Meyer F, Theriault G. Validity of self reported work history. *Br J Ind Med*. 1988;45(1):29–32.
21. Eskenazi B, Pearson K. Validation of a self-administered questionnaire for assessing occupational and environmental exposures of pregnant women. *Am J Epidemiol*. 1988;128(5):1117–29.
22. Pershagen G, Axelson OA. A validation of questionnaire information on occupational exposure and smoking. *Scand J Work Environ Health*. 1982;8(1):24–8.
23. Stewart WF, Tonascia JA, Matanoski GM. The validity of questionnaire-reported work history in live respondents. *J Occup Med*. 1987;29(10):795–800.
24. Pilorget C, Imbernon E, Goldberg M, Bonenfant S, Spyckerelle Y, Fournier B, et al. Evaluation of the quality of coding of job episodes collected by self questionnaires among French retired men for use in a job-exposure matrix. *Occup Environ Med*. 2003; 60(6):438–43.
25. Ben-Shlomo Y, Markowe H, Shipley M, Marmot MG. Stroke risk from alcohol consumption using different control groups. *Stroke*. 1992;23(8):1093–8.
26. Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know? *Eur J Cancer Prev*. 2009. doi:10.1097/CEJ.0b013e32832f9bee.
27. Agudo A, Gonzalez CA, Bleda MJ, Ramirez J, Hernandez S, Lopez F, et al. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: a case-control study in Spain. *Am J Ind Med*. 2000;37(2):159–68.
28. Howel D, Arblaster L, Swinburne L, Schweiger M, Renvoize E, Hatton P. Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med*. 1997; 54(6):403–9.
29. Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer*. 2009; 100(7):1175–83.
30. Rees D, Goodman K, Fourie E, Chapman R, Blignaut C, Bachmann MO, et al. Asbestos exposure and mesothelioma in South Africa. *S Afr Med J*. 1999;89(6):627–34.
31. Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlabein H, Romer W, Weitowitz HJ. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med*. 2001;39(3):262–75.
32. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 1994;51(12):804–11.

Occupations and Industries in France at High Risk for Pleural Mesothelioma: A Population-Based Case–Control Study (1998–2002)

Patrick Rolland,^{1,2*} Celine Gramond,³ Aude Lacourt,³ Philippe Astoul, MD, PhD,⁴ Soizick Chamming's,⁵ Stephane Ducamp,^{1,2} Catherine Frenay, MD,⁴ Françoise Galateau-Salle, MD,^{2,6} Anabelle Gilg Soit Ilg, PhD,^{2,7} Ellen Imbernon, MD,^{1,7} Nolwenn Le Stang,² Jean Claude Pairon, MD, PhD,^{8,9} Marcel Goldberg, MD, PhD,⁷ and Patrick Brochard, MD³ for the PNSM Study Group

Background Occupational exposure to asbestos, widely used in various industries for decades, is the most important risk factor for pleural mesothelioma. We report here the ranking of occupations and industries in France at high risk for this cancer among men and women.

Methods A population-based case–control study, conducted from 1998 to 2002, included 462 cases (80.3% men) and 897 controls. Data were collected in face-to-face interviews with a standardized questionnaire. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated for each occupation and industry; subjects never employed in each category were the reference.

Results For men, risks were high for several occupations and industries. Besides the expected high risks for non-metallic mineral product makers and manufacturing asbestos products, occupations such as plumbers (OR = 5.57, 95% CI: 2.90–10.69), sheet-metal workers, welders, metal molders, coremakers, and cabinetmakers were also at high risk. Elevated risks were found in the industries of shipbuilding (OR = 9.13, 95% CI: 5.20–16.06) and construction, but also in the manufacturing of metal products, chemicals, and railroad and aircraft equipment. The results for women showed increased but not significant risks in several occupational activities.

Conclusions This report provides new insight into the epidemiology of mesothelioma, confirming risks for occupational activities reported earlier and pointing out risks in activities never previously reported. It offers guidance to authorities for the compensation of asbestos victims and for prevention in at-risk activities still involving asbestos-containing products. *Am. J. Ind. Med.* © 2010 Wiley-Liss, Inc.

¹Institut de Veille Sanitaire, Departement Sante Travail, Equipe Associee en Sante Travail, Bordeaux, France

²Hopital de la Cote de Nacre, Registre Multicentrique a Vocation Nationale des Mesotheliomes Pleuraux (MESONAT), Caen, France

³Universite de Bordeaux 2, Institut de Sante Publique d'Epidemiologie et de Developpement, Laboratoire Sante Travail Environnement EA3672, Equipe Associee en Sante Travail, Bordeaux, France

⁴Hopital Sainte Marguerite, Departement des Maladies Respiratoires, Service d'Oncologie Thoracique, Marseille, France

⁵Institut Interuniversitaire de Medecine du Travail de Paris Ile de France, Paris, France

⁶Hopital de la Cote de Nacre, Service d'Anatomie Pathologique, Caen, France

⁷Institut de Veille Sanitaire, Departement Sante Travail, Saint Maurice, France

⁸INSERM, U955, Creteil, France

⁹Universite Paris 12, Faculte de Medecine, Creteil, France

Members of the PNSM Study Group are listed in the Acknowledgment Section.

Contract grant sponsor: National Institute for Public Health Surveillance (InVS); Contract grant sponsor: Ministries of Labour and Health; Contract grant sponsor: Foundation for Medical Research (one-time grant).

*Correspondence to: Patrick Rolland, Institut de Santé Publique, D'épidémiologie et de Développement, Equipe associée en santé travail, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France. E-mail: patrick.rolland@isped.u-bordeaux2.fr

Accepted 28 July 2010

DOI 10.1002/ajim.20895. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com).

KEY WORDS: *pleural mesothelioma; occupational risk; case-control study; compensation; prevention; asbestos; France*

INTRODUCTION

Mesothelioma is a malignant tumor most often localized in the pleura, and its main cause is asbestos exposure [Wagner et al., 1960]. It generally occurs some 30–40 years after the onset of exposure [McDonald and McDonald, 1987, 1991]. Because of the intensification of asbestos use in various industries since the beginning of the 20th century, its incidence in industrialized countries began rising strongly in the 1950s [McDonald, 1993; Peto et al., 1999]. In 1997, a French expert group estimated the number of deaths from mesothelioma in France from 1965 to 2000 at 32,000–38,000 [INSERM, 1997]. A recent modeling exercise suggested that the incidence in France has leveled off in men since 2000 and continued to increase in women [Le Stang et al., 2009]. Occupational asbestos exposure remained extremely common until the end of the 1990s. It was not limited to the manufacture of asbestos products, but also involved shipbuilding, construction and related building trades, and many other occupations [Goldberg et al., 2000]. A French study estimated that 25% of retired men had been exposed to asbestos during their career [Imbernon et al., 2004].

The National Mesothelioma Surveillance Program (PNSM), coordinated by the French Institute for Public Health Surveillance (InVS), began in 1998 [Goldberg et al., 2006]. Conducted in collaboration with the FRANCIM network of French cancer registries [Belot et al., 2008], which has included the national MESONAT registry for pleural mesothelioma since 2006, the PNSM calls on specialists of various domains: epidemiology, respiratory and occupational medicine, pathology, oncology, and industrial hygiene. Its main objectives are to estimate the trends in pleural mesothelioma incidence in France, to improve the pathology diagnosis of this cancer, to assess its recognition as a compensable occupational disease, and to study its etiology in a population-based case-control study.

The purpose of this paper is to report the ranking of occupations and industries in France at high risk for pleural mesothelioma among men and women.

MATERIALS AND METHODS

Study Design

A multicenter population-based case-control study was nested within the PNSM from 1998 to 2002. The PNSM has been described elsewhere [Goldberg et al., 2006]. In 1998–2002, it included 19 of the 96 administrative districts in mainland France, covering about 15 million inhabitants, or 25% of the population.

Case patients lived in one of the PNSM districts and had a primary malignant pleural tumour diagnosed from 1998 to 2002. Each patient underwent a standardized procedure of pathological and clinical confirmation of the diagnosis. The national MESOPATH network of mesothelioma pathologists did the pathological confirmation [Galateau-Salle, 2006; Galateau-Salle et al., 2006]. When this confirmation was not possible, medical specialists (a chest physician, chest radiologist, and thoracic surgeon) conducted clinical assessments. Between 1998 and 2002, 750 patients were registered in the PNSM. A trained interviewer sought a face-to-face interview with each patient. In all, 61.6% (462) of the patients were interviewed, between 1998 and 2004. Of the 462 patients, 86.8% had a pathological confirmation (73.8% as epithelioid mesothelioma), and 13.2% had a clinical confirmation (72.1% as probable mesothelioma and 27.9% as possible mesothelioma).

We used a two-step random process to select two controls from the general population, matched to each case for sex, age (± 5 years), and district of residence. A city was first selected for each control from the 1999 census, weighted by age classes, and a list of 10 persons was selected from the voting rolls. A participation request was mailed to the first person on the list. A trained interviewer telephoned a few days later to ask for consent and to make an appointment for a face-to-face interview. In case of refusal, the second person on the list was contacted and so on. The overall participation rate was almost 50% (897 subjects from 1,800 requests). The interviews took place from 1998 to 2005.

In a two-step procedure, each subject (cases and controls) completed in writing and then orally a standardized questionnaire. Subjects first received a self-administered questionnaire by mail; it asked about lifetime residential, educational, and occupational history. During the face-to-face meeting, most often at the subject's home, the interviewer supplemented it with questions about job tasks and do-it-yourself home repair. A second questionnaire asked about specific lifetime situations that might have involved occupational and non-occupational exposure to asbestos (e.g., brake and clutch repairs, working on asbestos-cement, spraying fibers) or to other suspected causal factors (e.g., insulation with man-made mineral fibers or exposure to ionizing radiation). Additional questions concerned demographic characteristics, previous respiratory diseases, occupations of spouse and parents, and family cancer history.

Industrial hygienists blinded to subjects' case-control status coded lifetime occupational histories, including all jobs held for at least 6 months, according to standard international and national classifications: for occupations, the International Standard Classification of Occupations

(ISCO, Edition 1968) [ILO, 1968], and the French Occupation Classification (PCS, Edition 1994) [INSEE, 1994]; for industries, the International Standard Industrial Classification of All Economic Activities (ISIC, Revision 2) [UNSO 1968], and the French Industry Classification (NAF, 1992) [INSEE, 1992].

Statistical Analysis

Analyses were performed separately for men and women. Risks were first explored separately for occupations and industries. Those in this report are based on the ISCO (minor groups, three-digit codes) and ISIC (groups, four-digit codes) international classifications. As the ISIC does not clearly identify the manufacture of asbestos products, this industry was defined by the combination of ISIC code 3699 (non-metallic mineral products n.e.c., i.e., not elsewhere classified) and NAF codes 26.6J (fiber cement products), 26.8A (abrasive products), or 26.8C (other non-metallic mineral products n.e.c.), and limited to asbestos-containing products, as defined by the industrial hygienists.

Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) were calculated for all occupational and industry codes, but we show results here only for those with at least 20 subjects. For each code, subjects who held a job in the occupation or industry were classified as “ever employed” and were compared with “never employed” subjects (reference category), that is, subjects who never held a job in that occupation or industry. Further investigations were conducted for the “high-risk” occupations and industries defined by ORs significantly >1 . Risks were assessed for jobs involving high-risk occupations in high-risk industries. All ORs were calculated with conditional logistic regression models.

RESULTS

Subjects' Characteristics

This study included 462 cases (371 men; 91 women) and 897 controls (732 men; 165 women). Figure 1 depicts their geographic distribution throughout France. Cases and controls differed for several social and demographic characteristics (Table I). Cases were slightly older than controls (mean age of 68.4 vs. 67.4 years for men, and 68.1 vs. 66.4 years for women). Cases, both men and women, had substantially lower educational attainment and a slightly earlier mean first year of employment than controls. Duration of lifetime employment was quite similar for cases and controls (around 41 years among men on average and 29 years among women). Socioeconomic status, defined by the last occupation and industry, also differed between cases and controls. In men, more blue-collar workers (ISCO 7/8/9) and more workers from manufacturing industries were

observed among cases than controls (59.6% vs. 32.1%, and 44.2% vs. 29.1%, respectively). In women, clerical and related workers accounted for a larger percentage of the last occupation among cases than controls (40.4% vs. 29.5%).

Occupational Risks Among Men

Figure 2 shows the results among men for occupations (39 codes), which are ranked in decreasing order of OR value. Eleven occupations had a significantly elevated OR, with the highest risks for plumbers and pipe fitters (OR = 5.57, 95% CI: 2.90–10.69), structural metal preparers and erectors (OR = 5.01, 95% CI: 1.92–13.18), and sheet-metal workers (OR = 5.00, 95% CI: 3.01–8.33). On the other hand, eight occupations had an OR significantly lower than 1. Due to the paucity of subjects (<20), some occupations with significantly elevated ORs are not shown in the figure: non-metallic mineral—including asbestos—product makers (10 cases, 1 control; OR = 20.88, 95% CI: 2.64–165.00), wood-working machine operators (5 cases, 1 control; OR = 11.09, 95% CI: 1.26–97.28), insulators (8 cases, 2 controls; OR = 6.36, 95% CI: 1.32–30.56), metal molders and core-makers (7 cases, 4 controls; OR = 4.58, 95% CI: 1.17–18.00), and cabinetmakers (11 cases, 8 controls; OR = 2.95, 95% CI: 1.16–7.47).

Of the 36 industry codes, nine had a significantly increased OR among men (Fig. 3). The manufacture of asbestos products was associated with the highest risk (OR = 11.41, 95% CI: 3.80–34.30), followed by the industry of shipbuilding and repairing (OR = 9.13, 95% CI: 5.20–16.06). Seven industries with a significantly elevated risk are not shown because they involve fewer than 20 subjects: the manufacture of synthetic resins, plastic materials, and man-made fibers except glass (6 cases, 1 control; OR = 12.23, 95% CI: 1.47–102.14), food products n.e.c. (6 cases, 1 control; OR = 9.68, 95% CI: 1.12–83.91), fertilizers and pesticides (5 cases, 1 control; OR = 8.73, 95% CI: 1.01–76.13), metal and wood-working machinery (8 cases, 2 controls; OR = 6.65, 95% CI: 1.38–32.02), ocean and coastal water transport (8 cases, 3 controls; OR = 4.88, 95% CI: 1.29–18.50), supporting services to water transport (7 cases, 3 controls; OR = 4.19, 95% CI: 1.07–16.47), and special industrial machinery and equipment except metal and woodworking machinery (9 cases, 6 controls; OR = 3.39, 95% CI: 1.15–10.05). Only four industries were associated with an OR significantly lower than 1.

Table II shows the results of the analysis among men who held jobs involving high-risk occupations in high-risk industries. The highest ORs were observed in the shipbuilding and repairing industry (for sheet-metal workers, plumbers and pipe fitters, welders and flame-cutters, and carpenters, joiners, and parquetry workers), in the manufacture of structural metal products (for plumbers and pipe fitters, sheet-metal workers, and welders and flame-cutters),

TABLE I. Main Characteristics of Subjects: 462 Cases (371 Men; 91 Women) and 897 Controls (732 Men; 165 Women), French Case–Control Study 1998–2002

	Men (1,103)				Women (257)			
	Cases (371)		Controls (732)		Cases (91)		Controls (165)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Age (years)								
Mean (SD)	68.4 (9.4)		67.4 (9.1)		68.1 (9.2)		66.4 (8.9)	
Range	42–93		42–89		41–92		41–90	
<50	16	4.3	37	5.1	2	2.2	5	3.0
50–54	21	5.7	39	5.3	5	5.5	13	7.9
55–59	32	8.6	70	9.6	12	13.2	24	14.6
60–64	52	14.0	115	15.7	13	14.3	25	15.2
65–69	70	18.9	154	21.0	18	19.8	35	21.2
70–74	92	24.8	163	22.3	22	24.1	34	20.6
75–79	57	15.4	118	16.1	11	12.1	23	13.9
≥80	31	8.3	36	4.9	8	8.8	6	3.6
Educational attainment								
Primary school	191	51.5	279	38.1	41	45.1	64	38.8
Secondary school or beyond	180	48.5	453	61.9	50	54.9	101	61.2
First year of employment								
Mean (SD)	1948 (10.3)		1950 (10.4)		1950 (11.0)		1953 (10.6)	
Range	1921–1979		1923–1978		1915–1989		1922–1982	
Lifetime employment duration (years) ^a								
Mean (SD)	41.2 (6.3)		41.5 (6.9)		28.9 (14.3)		28.6 (13.7)	
Range	10–63		12–65		0–66		0–58	
Last occupation held (ISCO Edition 1968 major group)								
0/1 Professional, technical and related workers	49	13.2	147	20.1	6	6.7	35	22.0
2 Administrative and managerial workers	16	4.3	68	9.3	3	3.4	2	1.3
3 Clerical and related workers	35	9.4	92	12.6	36	40.4	47	29.5
4 Sales workers	23	6.2	73	10.0	7	7.9	13	8.2
5 Service workers	16	4.3	48	6.5	22	24.7	37	23.3
6 Agricultural, animal husbandry and forestry workers; fishermen; hunters	11	3.0	69	9.4	3	3.4	4	2.5
7/8/9 Production and related workers, transport equipment operators and laborers	221	59.6	235	32.1	12	13.5	21	13.2
Last industry (ISIC Revision 2 major division)								
1 Agriculture, hunting, forestry, and fishing	13	3.5	69	9.4	4	4.5	4	2.5
2 Mining and quarrying	1	0.3	2	0.3	0	0.0	0	0.0
3 Manufacturing	164	44.2	213	29.1	23	25.8	34	21.4
4 Electricity, gas, and water	11	3.0	14	1.9	3	3.4	0	0.0
5 Construction	51	13.7	63	8.6	3	3.4	3	1.9
6 Wholesale and retail trade and restaurants and hotels	18	4.8	75	10.3	14	15.7	20	12.6
7 Transport, storage, and communication	37	10.0	64	8.7	4	4.5	5	3.1
8 Financing, insurance, real estate, and business services	20	5.4	56	7.7	9	10.1	12	7.5
9 Community, social and personal services	56	15.1	176	24.0	29	32.6	81	51.0

SD, standard deviation.

^aAmong women, 2 cases and 6 controls never worked.

and in construction (for plumbers and pipe fitters, and laborers n.e.c.). Risks for the manufacture of asbestos products could not be computed because of the absence of controls in the high-risk occupations.

Occupational Risks Among Women

Figures 4 and 5 summarize the results for women. The risk of pleural mesothelioma is shown for seven occupations

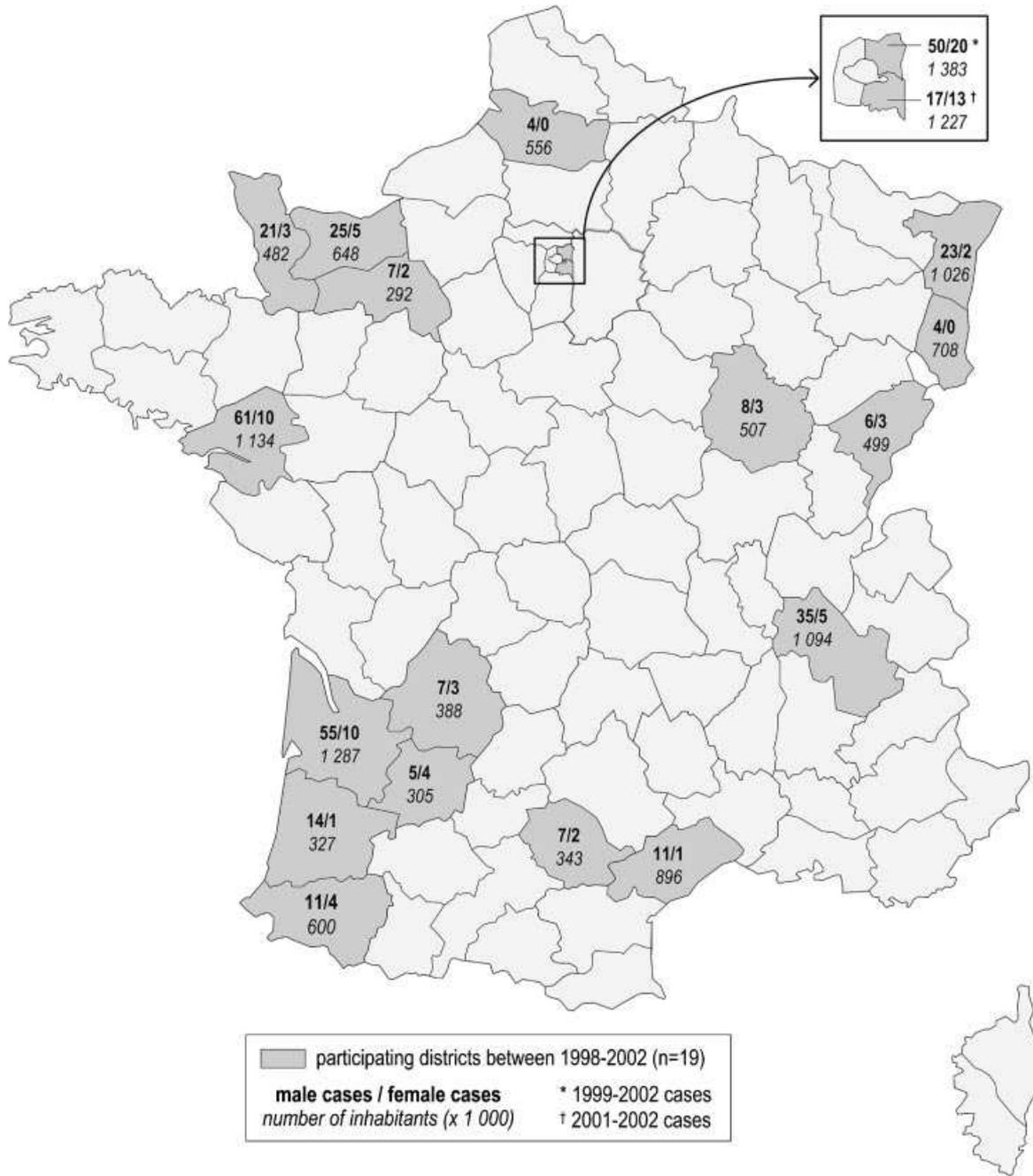


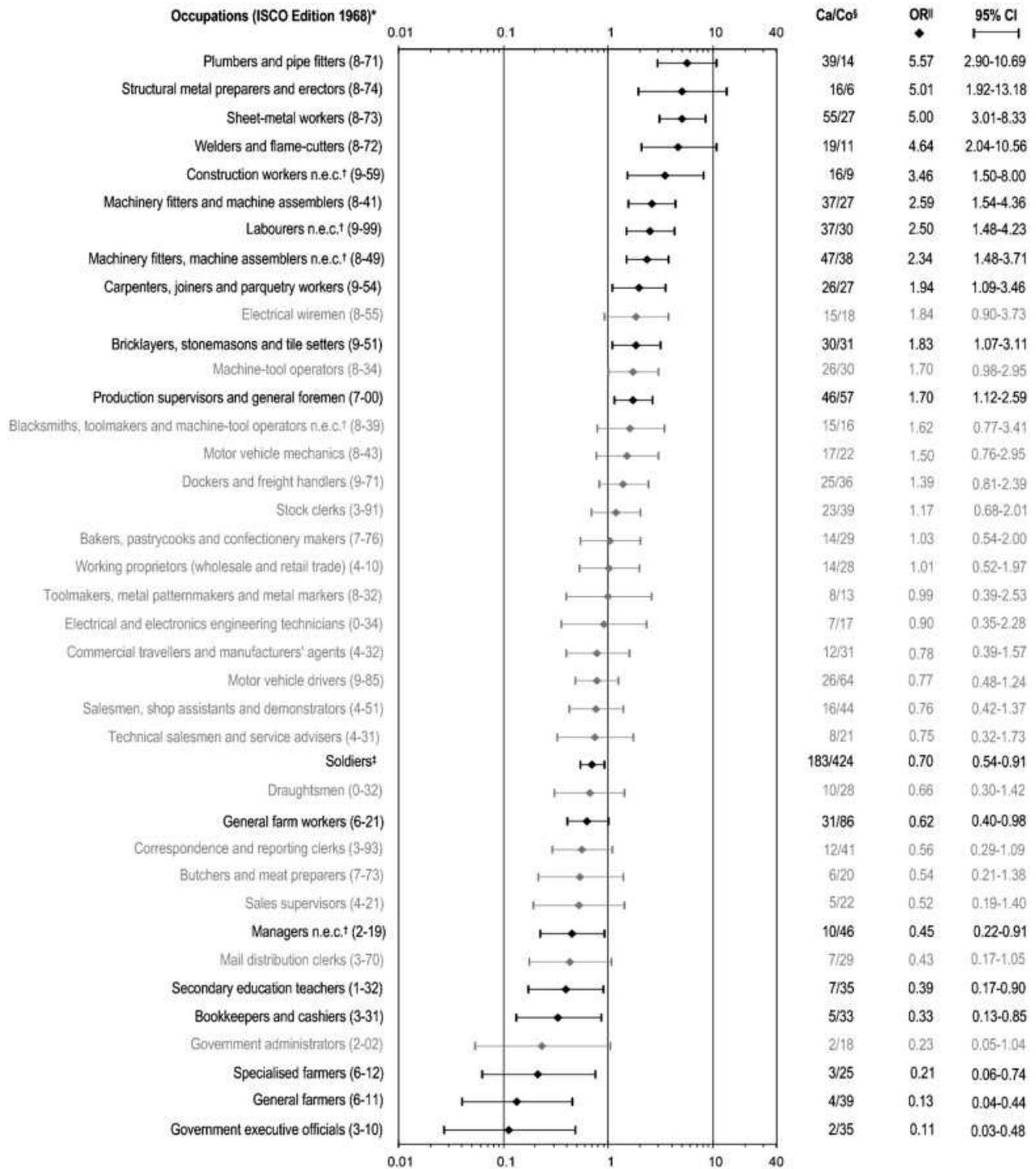
FIGURE 1. Number of cases by participating district: 462 cases (371 men; 91 women), French case-control study 1998-2002.

and seven industries. Increased ORs were seen for several occupations and industries, but none significant. A significantly decreased OR was observed for educational services (OR = 0.27, 95% CI: 0.10-0.75). For industries with fewer than 20 subjects, only the industry of “other financial institutions” was associated with a significant excess risk (7 cases, 4 controls; OR = 5.51, 95% CI: 1.38-22.05); jobs held by the cases belonged to the following occupational groups: government executive officials, stenographers, typists and

teletypists, bookkeepers, cashiers and related workers, automatic data processing machine operators, and waiters, bartenders, and related workers.

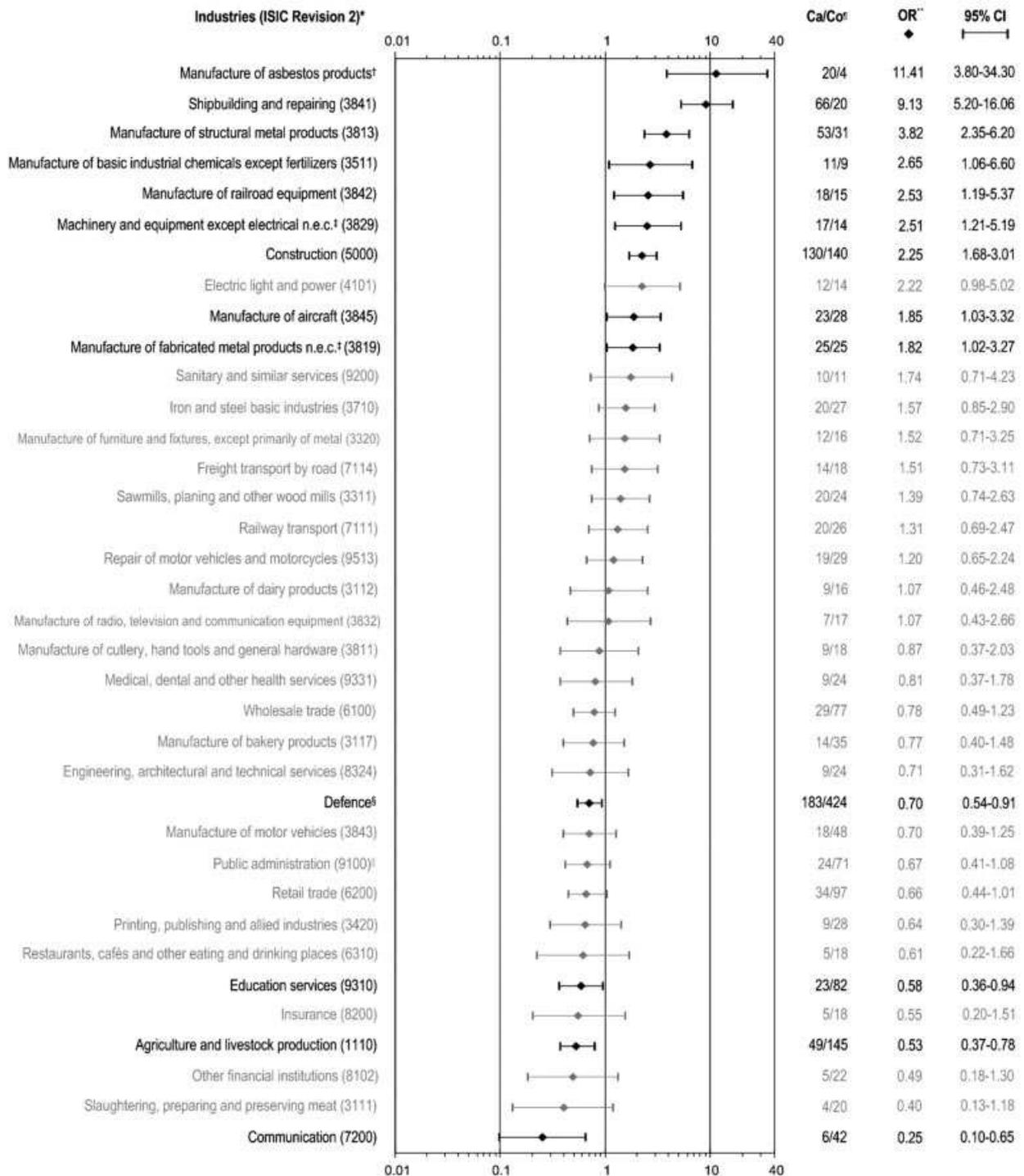
DISCUSSION

This study reports results of a large population-based case-control study of pleural mesothelioma, and it details the occupations and industries in France at high risk for this



* ISCO codes with at least 20 subjects (cases and controls); † n.e.c.: not elsewhere classified; ‡ NAF code 75.2C
[‡]Ca/Co: numbers of cases and controls who held a job in the occupation (job coded with a minimum of 6 months duration)
[§]Matched for age and district; reference category defined by cases and controls who never held a job in that occupation

FIGURE 2. Pleural mesothelioma among men: odds ratios in occupations (ISCO Edition 1968), 1,103 subjects (371 cases; 732 controls), French case-control study 1998–2002.



* ISIC codes with at least 20 subjects (cases and controls); † Combination: ISIC code 3699 and NAF codes 26.6J/26.8A/26.8C (combination limited to asbestos-containing products); ‡ n.e.c.: not elsewhere classified; † Combination: ISIC code 9100 and NAF code 75.2C; † Except Defence
 † Ca/Co: numbers of cases and controls who held a job in the industry (job defined with a minimum of 6 months duration)
 ** Matched for age and district; reference category defined cases and controls who never held a job in that industry

FIGURE 3. Pleural mesothelioma among men: odds ratios in industries (ISIC Revision 2), 1,103 subjects (371 cases; 732 controls), French case-control study 1998-2002.

TABLE II. Pleural Mesothelioma Among Men: Odds Ratios for Jobs Involving High-Risk Occupations in High-Risk Industries, 1,103 Subjects (371 Cases; 732 Controls), French Case–Control Study 1998–2002

High-risk occupations (ISCO Edition 1968) ^a	High-risk industries (ISIC Revision 2) ^b									
	Manufacture of asbestos products ^c	Shipbuilding and repairing (3841)	Manufacture of structural metal products (3813)	Manufacture of basic industrial chemicals except fertilizers (3511)	Manufacture of railroad equipment (3842)	Machinery and equipment except electrical n.e.c. (3829)	Construction (5000)	Manufacture of aircraft (3845)	Manufacture of fabricated metal products n.e.c. (3819)	Others industries
Plumbers and pipe fitters (8-71)	0/0	8/1 16.11 [1.96–132.75]	7/1 12.90 [1.54–107.80]	2/0	1/1 2.20 [0.14–35.35]	0/1	25/8 5.37 [2.38–12.13]	0/0	0/0	15/2 14.02 [3.14–62.65]
Structural metal preparers and erectors (8-74)	0/0	4/5 1.62 [0.42–6.22]	4/1 7.52 [0.83–67.78]	0/0	2/0	0/0	7/0	0/0	0/1	1/0
Sheet-metal workers (8-73)	0/0	23/3 16.16 [4.72–55.29]	25/7 8.52 [3.41–21.31]	0/0	1/2 1.08 [0.09–13.19]	4/2 3.82 [0.69–21.28]	2/0	2/2 2.63 [0.36–19.29]	1/3 0.56 [0.06–5.55]	24/19 2.76 [1.45–5.23]
Welders and flame-cutters (8-72)	0/0	6/2 6.43 [1.24–33.26]	5/4 5.87 [1.10–31.29]	0/0	4/0	0/0	4/0	1/1 1.56 [0.10–25.53]	2/1 3.54 [0.31–40.51]	6/5 2.58 [0.75–8.83]
Construction workers n.e.c. (9-59)	0/0	0/0	0/1	0/0	0/0	1/0	7/6 2.33 [0.76–7.13]	0/0	0/0	8/3 5.32 [1.39–20.45]
Machinery fitters and machine assemblers (8-41)	1/0	5/2 3.83 [0.73–20.21]	1/2 1.02 [0.09–11.89]	0/0	2/3 1.30 [0.22–7.85]	3/3 2.00 [0.39–10.29]	1/4 0.37 [0.04–3.38]	8/9 2.03 [0.76–5.41]	2/0	18/13 2.62 [1.25–5.47]
Labourers n.e.c. (9-99)	0/0	1/0	1/0	0/0	0/0	0/0	26/16 3.15 [1.64–6.06]	1/0	1/0	11/16 1.38 [0.61–3.13]
Machinery fitters, machine assemblers n.e.c. (8-49)	0/0	2/0	3/0	2/0	5/5 1.57 [0.41–5.98]	2/1 4.24 [0.38–48.80]	2/1 3.10 [0.28–35.00]	1/0	3/0	32/31 1.81 [1.07–3.07]
Carpenters, joiners and parquetry workers (9-54)	0/0	8/3 5.06 [1.28–20.08]	0/1	0/0	1/0	0/0	10/11 2.11 [0.87–5.09]	1/0	0/1	19/18 1.97 [0.99–3.91]
Bricklayers, stonemasons and tile setters (9-51)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	27/31 1.67 [0.97–2.89]	0/0	0/0	4/2 3.64 [0.62–21.27]
Production supervisors and general foremen (7-00)	1/0	2/3 1.07 [0.18–6.57]	3/6 1.03 [0.25–4.21]	0/1	2/1 1.67 [0.10–27.80]	4/0	10/12 1.73 [0.73–4.08]	1/1 2.00 [0.13–31.97]	2/1 4.56 [0.41–50.92]	22/39 1.20 [0.69–2.09]
Others occupations	18/4 9.83 [3.25–29.75]	26/9 6.71 [3.01–14.95]	17/16 1.80 [0.87–3.71]	8/8 2.14 [0.77–5.92]	6/7 1.84 [0.58–5.83]	10/11 1.95 [0.82–4.67]	54/83 1.41 [0.97–2.06]	11/17 1.40 [0.64–3.04]	17/19 1.63 [0.82–3.24]	

n.e.c., not elsewhere classified.

In italic type: Numbers of cases and controls who held the job (job coded with a minimum 6 months of duration). In bold: Odds ratio (OR) matched for age and district with 95% confidence interval in parentheses; reference category defined by cases and controls who never held that job.

^aSee Figure 2: ISCO codes with significant OR > 1.

^bSee Figure 3: ISIC codes with significant OR > 1.

^cCombination: ISIC code 3699 and NAF codes 26.6J/26.8A/26.8C (combination limited to asbestos-containing products).

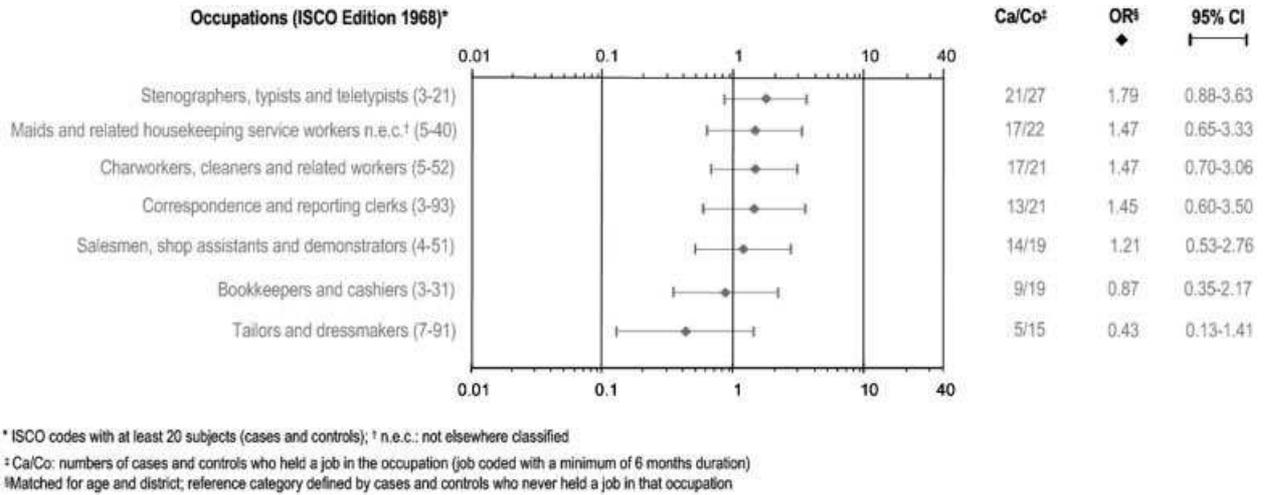


FIGURE 4. Pleural mesothelioma among women: odds ratios in occupations (ISCO Edition 1968), 256 subjects (91 cases; 165 controls), French case-control study 1998–2002.

cancer. The French National Institute for Research and Safety (INRS) considers asbestos activity to be definite or probable in all the high-risk occupational activities we identified [INRS, 1997]. Nearly, all male cases were end-users of asbestos-containing materials, especially insulation products, in several occupations or industries at risk. In contrast, as reported elsewhere [Teschke et al., 1997; Agudo et al., 2000], occupational activities involving asbestos friction products (repair of motor vehicles and motorcycles) were not associated with a significantly high risk of mesothelioma. Among women, the occupations most frequently observed in our dataset are not usually associated with direct asbestos exposure.

Some limitations of our study must be discussed. First, the diagnosis of pleural mesothelioma is difficult and subject

to misclassification [Siemiatycki and Boffetta, 1998]. The pathological and clinical review procedure of the PNSM excluded about 10% of the reported cases [Goldberg et al., 2006; Galateau-Salle et al., 2007]; this suggests that diagnostic misclassification was not a serious concern in this study. However, under-diagnosis cannot be excluded, especially among the elderly, who may have less frequent thorough medical work-ups [Monnet et al., 1998]. This under-diagnosis results in a lack of information in this study about the risks by occupation and industry for the oldest jobs, before 1950.

Around 60% of cases registered in the PNSM from 1998 to 2002 were interviewed while alive and are included in this study (462 subjects; 80.3% men; aged 68.3 on average). Of the cases not interviewed (288 subjects; 79.5% men; aged

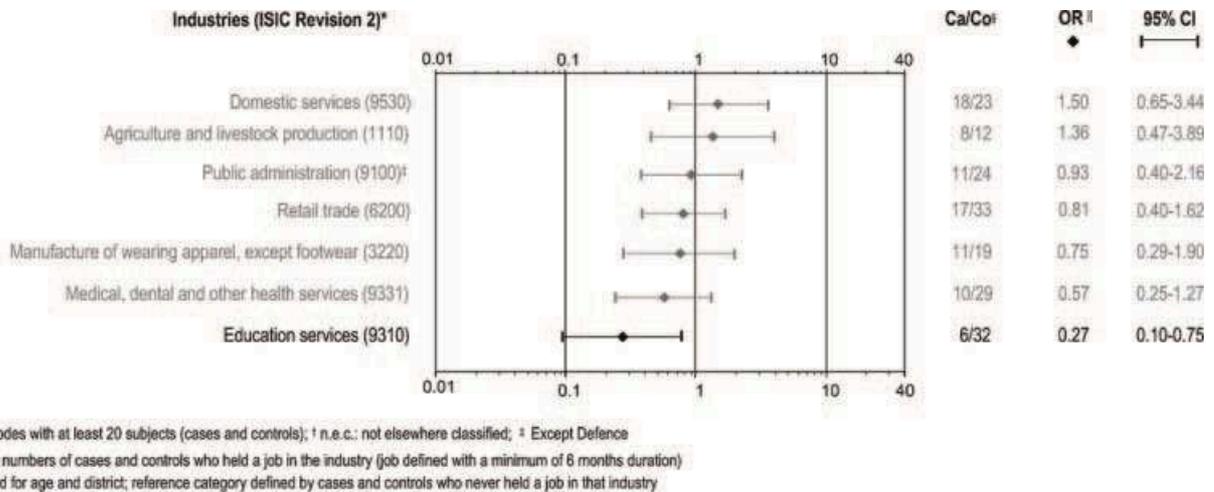


FIGURE 5. Pleural mesothelioma among women: odds ratios in industries (ISIC Revision 2), 256 subjects (91 cases; 165 controls), French case-control study 1998–2002.

72.9 on average), 32% died before they could be interviewed, and the other 68% either refused or could not be reached. For 144 of the cases who were not interviewed (124 men, 20 women), we were able to collect some data on their last occupation from a next-of-kin or the attending physician and coded it according to the French PCS classification. The proportion of blue-collar workers did not differ significantly between cases who were and were not interviewed: 58.5% and 66.1% among men ($P = 0.132$), 14.6% and 20.0% among women ($P = 0.511$).

The response rate of 50% among eligible controls suggests that the control group (897 subjects) might not be representative of the general population. We therefore compared this group to the general population according to socioeconomic status, using data from the 1999 census, restricted to subjects older than 50 years and living in the districts included in the case-control study (in all, about 1.2 million subjects, 56% men). The proportion of blue-collar workers, assessed by the French PCS classification, differed significantly between the control group and the general population for men (31.1% and 37.1%, respectively, $P = 0.021$), but not women (18.2% and 12.4%, respectively, $P = 0.061$). This finding suggests a probable overestimation of the risk of pleural mesothelioma among blue-collar men.

In this study, for each occupation and industry, the ORs compared “ever employed” with “never employed” subjects, where “ever employed” were those who worked for at least 6 months in the occupation or industry. A further limitation, therefore, was that we did not consider subjects’ other jobs, at least not simultaneously. This drawback might conceivably lead to the identification of some jobs as at high risk only because their holders also worked at other definitely high-risk jobs. Nevertheless, the jobs found to be at high risk in our results are well-known to be exposed to asbestos [INRS, 1997]: this strongly suggests that no such misidentifications occurred. We tried to study a more appropriate reference group of subjects who always worked in “non-industrial jobs,” but all combinations of these ISCO and ISIC titles defined reference groups with fewer than 10 cases among men (from a total of 371) and thus precluded performance of the pertinent analysis. Additional analyses considered “ever employed” according to the longest occupation and industry. The results were basically the same, despite a slightly different ranking of high-risk occupations and industries. Under this method, however, the occupation of electrical wireman in men, which was initially not at significant risk, had a significant OR of 3.68 (95% CI: 1.33–10.17). Due to the long latency period for pleural mesothelioma [McDonald and McDonald, 1987, 1991], we also estimated ORs without considering the more recent years of employment. We did not consider successively the last 10, 20, and 30 years of employment. Globally, all the results were very similar. Finally, consistently with the

objective of this paper, the only risk factors we studied for pleural mesothelioma were occupations and industries. This analysis was not able to take into account other factors of interest, such as specific carcinogens from occupational or domestic exposures. These relevant issues will be studied by another different specific analysis.

Although several case-control studies have analyzed the risk of mesothelioma by occupation and industry, comparisons with the literature are difficult, mainly due to the use of different classifications for occupations and industries. In men, despite a small number of subjects, the occupational group of non-metallic mineral—including asbestos—product makers had the highest risk (OR = 20.88, 95% CI: 2.64–165.00), consistent with the literature [McDonald and McDonald, 1980; Muscat and Wynder, 1991; Rees et al., 1999; Agudo et al., 2000; Magnani et al., 2001]. High risks were confirmed for several other occupations: insulators, plumbers and pipe fitters, welders and flame-cutters, sheet-metal workers, structural metal preparers and erectors [McDonald and McDonald, 1980; Teschke et al., 1997; Rodelsperger et al., 2001; Hessel et al., 2004; Pan et al., 2005; Rake et al., 2009], machinery fitters and machine assemblers [Teschke et al., 1997]. For construction workers (other than insulators), such as bricklayers, tile setters, carpenters, joiners or workers n.e.c. (ISCO 9-51 9-54 9-59), only two other studies showed these excess risks, and then only in part [Rodelsperger et al., 2001; Rake et al., 2009]. Our study also identified other occupations at risk: metal molders and coremakers, cabinetmakers, laborers n.e.c., and production supervisors and general foremen (in various industries). Excess risk was also seen for woodworking machine operators despite the small number of subjects (5 cases, 1 control). On the other hand, our study did not confirm the excess risk previously reported for some occupations: painters [Teschke et al., 1997; Pan et al., 2005; Rake et al., 2009], printers, material handling and related equipment operators, dockers and freight handlers [Agudo et al., 2000], and workers in the medical industry [Sinks et al., 1994].

For industries, significant high risks were confirmed for men working in the manufacture of asbestos products [McDonald and McDonald, 1980; Muscat and Wynder, 1991; Rees et al., 1999; Agudo et al., 2000; Magnani et al., 2001], shipbuilding and repairing [McDonald and McDonald, 1980; Muscat and Wynder, 1991; Sinks et al., 1994; Teschke et al., 1997; Hessel et al., 2004; Pan et al., 2005], ocean and coastal water transport [Saarni et al., 2002; Pan et al., 2005], fabrication of metal products and machinery [Sinks et al., 1994; Rodelsperger et al., 2001], and construction [McDonald and McDonald, 1980; Muscat and Wynder, 1991; Sinks et al., 1994; Rodelsperger et al., 2001; Pan et al., 2005; Rake et al., 2009]. As in two other studies [Teschke et al., 1997; Agudo et al., 2000], no significant excess risk was seen in the motor vehicle repair industry. In the industries of transport equipment (other than shipping) and water

transport, our study showed significantly elevated ORs for the manufacture of railroad equipment and aircraft, and for supporting services to water transport. It also highlighted a significantly elevated risk for the fabrication of basic industrial chemicals except fertilizers. Despite the small number of subjects, excess risks with large CIs were also seen for the fabrication of synthetic resins, plastic materials, and man-made fibers except glass, and of fertilizers and pesticides, and for the food industry n.e.c.; in these industries, several cases worked as plumbers and pipe fitters, sheet-metal workers, or machinery fitters. In contrast, we did not confirm the significant excess risks previously reported for the fabrication of rubber and plastic products [Agudo et al., 2000], and for the petroleum refining industry [Finkelstein, 1996].

This study also assessed risks among men whose jobs involved high-risk occupations in high-risk industries, an analysis seldom reported except for non-metallic mineral product makers and insulators working in the manufacture of asbestos products [McDonald and McDonald, 1980; Muscat and Wynder, 1991; Rees et al., 1999; Agudo et al., 2000; Magnani et al., 2001]. Despite large CIs, our study highlighted high risks associated with work as a plumber, sheet-metal worker or welder in shipbuilding and repairing, fabrication of structural metal products, and construction.

Only two case-control studies have reported specific risks for women by occupation and industry [Case et al., 2002; Pan et al., 2005], and only one showed a significantly elevated risk—in the asbestos industry (OR = 53.8, 95% CI: 6–470) [Case et al., 2002]. In our study, excess risks were observed for several occupations and industries, but only one was significant, in the branch of financial institutions; this result is difficult to explain.

The risk of mesothelioma by occupation and industry has been also estimated in surveys other than case-control studies, in particular, from studies of death certificates [Peto et al., 1995], reports from pulmonologists and occupational physicians [McDonald et al., 2001], and from cohort studies based on cancer registries [Pukkala et al., 2009]. Globally, their results are similar to those observed in our study, despite a slightly different risk ranking. The highest risks were found principally for workers in construction, shipbuilding and repairing, and in the manufacture of asbestos products.

CONCLUSION

The results of this paper provide new insight into the epidemiology of mesothelioma. They confirm the strong relation in men between this cancer and occupational activity associated with asbestos exposure. The results showed high risks for occupations and industries consistent with those from previous studies, but also underlined high risks for occupations in the shipping industry, the manufacture of metal products, and the construction industry. They also

pointed out risks for occupational activities rarely or never previously reported, including the occupations of metal molders and coremakers as well as the manufacturing of chemicals, railroad equipment, and aircraft parts. These results offer guidance to authorities for the compensation of asbestos victims. They also reinforce the need for prevention in occupational activities at risk, where asbestos-containing materials persist but may be unknown or ignored, especially among the large population of construction workers.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the PNSM Scientific Committee (P. Boffetta, E. Chailleux, J. Esteve, J. Faivre, and D. Hemon), J.A. Cahn for her careful reading of this manuscript, E. Mouillet for her bibliographic support, and the patients and their next of kin, the physicians and the pathologists who made this study possible. The PNSM is supported by the National Institute for Public Health Surveillance (InVS), the Ministries of Labor and Health, and the Foundation for Medical Research (one-time grant).

PNSM Study Group—Steering Committee: M. Goldberg (Scientific Coordinator, PNSM), A. Gilg Soit Ilg (Operational Coordinator, PNSM), E. Imbernon (Head, PNSM), P. Rolland (Head, Pilot Center), S. Ducamp (Pilot Center), F. Galateau-Salle (Head, Anatomopathology Center; Head, MESONAT Registry), N. Le Stang (MESONAT Registry), P. Astoul (Head, Clinical Center), C. Frenay (Clinical Center), C. Boutin (Clinical Center), P. Brochard (Head, Etiology Center), C. Gramond (Etiology Center), M. Saves (Etiology Center), J.C. Pairon (Head, Social Medical Center), and S. Chamming's (Social Medical Center). National MESONAT Registry for Pleural Mesothelioma: F. Galateau-Salle (Coordinator), N. Le Stang, A. de Quillacq, A. Gilg Soit Ilg, P. Rolland, and S. Ducamp; Registries managers: P. Arveux, A. Buemi, P. Astoul, P. Brochard, M. Colonna, P. Czernichow, A. Danzon, J. Faivre, B. Lapotre-Ledoux, M.F. Le Bodic, M. Letourneux, P. Malfait, F. Menegoz, F. Molinie, N. Raverdy, and M. Velten; Investigators: S. Amosse, S. Audignon, K. Astruc, A.M. Aude, P. Benattar, G. Blaizot, H. Berron, C. Berthaut, V. Bouvier, L. Calatayud, S. Chamming's, A.M. Chouillet, C. Cotte, C. Dantas, M.L. De Abreu, P. Delafosse, F. Demesmay, C. Dufour, S. Elia, M. Grandadam, C. Halby, A. Jaffre, K. Khairi, P. Louvat, C. Madeline, M.L. Marty, D. Provost, V. Queuche, M. Ramadour, S. Schwall, M. Sousbie, P. Dufour, A.D. Tagri, P. Vialard, B. Wurtz, A. Yacine, and M. Zazzo. National MESOPATH Network of Mesothelioma Pathologists: F. Galateau-Salle (Coordinator), I. Abd Alsamad, H. Begueret, E. Brambilla, F. Capron, M.C. Copin, A. Fondimare, A. Foulet-Roge, L. Garbe, B. Gosselin, O. Groussard, L. Guillou, A.Y. de Lajartre, F. Lange, R. Loire, M. Nebut, J.M. Piquenot, F. Thivolet-Bejui, B. Vergier, and J.M. Vignaud.

REFERENCES

- Agudo A, Gonzalez CA, Bleda MJ, Ramirez J, Hernandez S, Lopez F, Calleja A, Panades R, Turuguet D, Escolar A, Beltran M, Gonzalez-Moya JE. 2000. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med* 37:159-168.
- Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Joula E, Benhamou E, Delafosse P, Guizard AV, Molinie F, Danzon A, Bara S, Bouvier AM, Tretarre B, Binder-Foucard F, Colonna M, Daubisse L, Hedelin G, Launoy G, Le Stang N, Maynadie M, Monnereau A, Troussard X, Faivre J, Collignon A, Janoray I, Arveux P, Buemi A, Raverdy N, Schwartz C, Bovet M, Cherie-Challine L, Esteve J, Remontet L, Velten M. 2008. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique* 56:159-175.
- Case B, Camus M, Richardson JD, Parent M, Desy M, Siemiatycki J. 2002. Preliminary findings for pleural mesothelioma among women in the Quebec chrysotile mining regions. *Ann Occup Hyg* 46:128-131.
- Finkelstein MM. 1996. Asbestos-associated cancers in the Ontario refinery and petrochemical sector. *Am J Ind Med* 30:610-615.
- Galateau-Salle F. 2006. Pathology of malignant mesothelioma. London: Springer Verlag, p. 198.
- Galateau-Salle F, Copin MC, Delajartre AY, Vignaud JM, Astoul P, Pairon JC, Le Pimpec-Barthes F, Brochard P. 2006. Which criteria for the anatomopathologic diagnosis of malignant pleural mesothelioma? *Rev Mal Respir* 23:11S37-11S44.
- Galateau-Salle F, Attanos R, Gibbs AR, Burke L, Astoul P, Rolland P, Ilg AG, Pairon JC, Brochard P, Begueret H, Vignaud JM, Kerr K, Launoy G, Imbernon E, Goldberg M. 2007. Lymphohistiocytoid variant of malignant mesothelioma of the pleura: A series of 22 cases. *Am J Surg Pathol* 31:711-716.
- Goldberg M, Banaei A, Goldberg S, Auvert B, Luce D, Gueguen A. 2000. Past occupational exposure to asbestos among men in France. *Scand J Work Environ Health* 26:52-61.
- Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Saves M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Pairon JC, Astoul P, Galateau-Salle F, Brochard P. 2006. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 63:390-395.
- Hessel PA, Teta MJ, Goodman M, Lau E. 2004. Mesothelioma among brake mechanics: An expanded analysis of a case-control study. *Risk Anal* 24:547-552.
- ILO. 1968. International Standard Classification of Occupations (ISCO). Geneva: International Labour Office, p. 415.
- Imbernon E, Goldberg M, Spycykerell Y, Steinmetz J, Bonenfant S, Fournier B. 2004. Use of a job-exposure matrix for the screening of occupational exposure to asbestos. *Rev Epidemiol Sante Publique* 52:7-17.
- INRS. 1997. Exposition à l'amiante dans les travaux d'entretien et de maintenance. Paris: French National Institute for Research and Safety, p. 63.
- INSEE. 1992. Nomenclature d'Activités Française (NAF). Paris: French National Institute of Statistics and Economic Studies, p. 417.
- INSEE. 1994. Nomenclature des Professions et Catégories Socio-professionnelles (PCS). Paris: French National Institute of Statistics and Economic Studies, p. 417.
- INSERM. 1997. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris: French National Institute for Health and Medical Research, p. 434.
- Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Astoul P, Bara S, Brochard P, Danzon A, Delafosse P, Grosclaude P, Guizard AV, Imbernon E, Lapotre-Ledoux B, Ligier K, Molinie F, Pairon JC, Sauleau EA, Tretarre B, Velten M, Bossard N, Goldberg M, Launoy G, Galateau-Salle F. 2009. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer* 126:232-238.
- Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B. 2001. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: A case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 109:915-919.
- McDonald JC. 1993. Epidemiology of pleural cancer. In: Hirsch A, Goldberg M, Martin JP, Masse R, editors. Prevention of respiratory diseases (lung biology in health and disease). New York: Marcel Dekker, pp. 65-79.
- McDonald AD, McDonald JC. 1980. Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 46:1650-1656.
- McDonald AD, McDonald JC. 1987. Epidemiology of malignant mesothelioma. In: Antman K, Aisner J, editors. Asbestos-related malignancy. Orlando, FL: Grune Stratton, pp. 31-55.
- McDonald JC, McDonald AD. 1991. Epidemiology of mesothelioma. In: Liddel D, Miller K, editors. Mineral fibers and health. Boca Raton, FL: CRC Press, pp. 147-168.
- McDonald JC, Edwards CW, Gibbs AR, Lloyd HM, Pooley FD, Ross DJ, Rudd RM. 2001. Case-referent survey of young adults with mesothelioma: II. Occupational analyses. *Ann Occup Hyg* 45:519-523.
- Monnet E, Faivre J, Raymond L, Garau I. 1998. Comparability of colorectal cancer survival data in three European population-based registries. *Eur J Cancer Prev* 7:127-134.
- Muscat JE, Wynder EL. 1991. Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer Res* 51:2263-2267.
- Pan XL, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. 2005. Residential proximity to naturally occurring asbestos and mesothelioma risk in California. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1019-1025.
- Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. 1995. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 345:535-539.
- Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. 1999. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 79:666-672.
- Pukkala E, Martinsen JI, Lyng E, Gunnarsdottir HK, Sparen P, Tryggvadottir L, Weiderpass E, Kjaerheim K. 2009. Occupation and cancer—Follow-up of 15 million people in five Nordic countries. *Acta Oncol* 48:646-790.
- Rake C, Gilham C, Hatch J, Darnton A, Hodgson J, Peto J. 2009. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: A case-control study. *Br J Cancer* 100:1175-1183.
- Rees D, Myers JE, Goodman K, Fourie E, Blignaut C, Chapman R, Bachmann MO. 1999. Case-control study of mesothelioma in South Africa. *Am J Ind Med* 35:213-222.
- Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlmann H, Romer W, Weitowitz HJ. 2001. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: Results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med* 39:262-275.
- Saarni H, Pentti J, Pukkala E. 2002. Cancer at sea: A case-control study among male Finnish seafarers. *Occup Environ Med* 59:613-619.
- Siemiatycki J, Boffetta P. 1998. Invited commentary: Is it possible to investigate the quantitative relation between asbestos and mesothelioma in a community-based study? *Am J Epidemiol* 148:143-147.

Sinks T, Goodman MT, Kolonel LN, Anderson B. 1994. A case-control study of mesothelioma and employment in the Hawaii sugarcane industry. *Epidemiology* 5:466-468.

Teschke K, Morgan MS, Checkoway H, Franklin G, Spinelli JJ, van Belle G, Weiss NS. 1997. Mesothelioma surveillance to locate sources of exposure to asbestos. *Can J Public Health* 88:163-168.

UNSO. 1968. International Standard Industrial Classification of All Economic Activities (ISIC). New York: United Nations Statistical Office, p. 266.

Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. 1960. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 17:260-271.

Annexe 8 : manuscrits soumis

Association Between Temporal Patterns of Occupational Asbestos Exposure and the Risk of Pleural Mesothelioma: Results From a French Pooled Case-Control Study.

Aude Lacourt, Karen Leffondré, Céline Gramond, Stéphane Ducamp, Patrick Rolland, Anabelle Gilg Soit Ilg, Marie Houot, Ellen Imbernon, Joëlle Févotte, Marcel Goldberg and Patrick Brochard

ABBREVIATIONS

JEM: Job exposure matrix

DST: Occupational Health department

f/ml: fibres per millilitres

InVS: French Institute for Public Health Surveillance

MIE: Mean index of exposure

OR: Odds ratio

PNSM: French National Mesothelioma Surveillance Program

RCS: Restricted cubic spline

Corresponding author:

Name: Aude LACOURT

Postal address: ISPED - LSTE - ESSAT - 146 RUE LEO SAIGNAT - 33076 BORDEAUX - FRANCE

E-mail/Tel/Fax: aude.lacourt@isped.u-bordeaux2.fr - Tel.: 00 33 5 57 57 95 35 - Fax: 00 33 5 57 57 47 33

Running head

Quantitative asbestos exposure and mesothelioma

ABSTRACT

Asbestos exposure is recognized as the primary cause of pleural mesothelioma. However, the form of the dose-response relationships of age at first exposure, intensity, duration, and time since last exposure have not been well characterized. The objective of this study was to elucidate these dose-response relationships in males, using case-control data. Cases came from a French case-control study conducted in 1987-1993 and from the French National Mesothelioma Surveillance Program in 1998-2006. Population controls were frequency matched by year of birth. Occupational asbestos exposure was evaluated with a job-exposure matrix. The dose-response relationships were estimated using restricted cubic spline functions in logistic regression models. A total of 2,466 ever exposed males (1,041 cases and 1,425 controls) were used. The estimated effect of total duration of exposure decreased with increasing time since last exposure. Due to the long latency period, the estimated risk of pleural mesothelioma continued to increase after cessation of exposure. A slight decrease in risk was observed beyond 30 years of cessation in subjects with duration shorter than 30 years, which suggests a possible clearance of asbestos fibres from the lungs. Subjects who were first exposed after the age of 20 years had lower risk of pleural mesothelioma.

KEY WORDS

Mesothelioma, Case-Control studies, Asbestos, Occupational Exposure, Time Factors, Men, Logistic Regression.

Asbestos exposure is the only well-established risk factor for malignant mesothelioma, a relatively rare tumor mostly located in pleura (1-3). In occupational cohorts, the ratios of the exposure specific risk of mesothelioma was 1:100:500 for chrysotile, amosite and crocidolite (two types of amphibole), respectively (4). The incidence of pleural mesothelioma has been rising in industrialized countries since several decades. In France, the incidence seems to have levelled off since the last decade, probably due to lower amphibole consumption, implementation of safety regulations at work from 1977, and the ban of use in 1997 (5). Similar findings have been reported in other countries (6-9). However, asbestos is still used in the world and particularly in less-industrialized countries which mostly have inadequate safety regulations at work (10). It is therefore important to continue to document the relationship between pleural mesothelioma and different aspects of occupational exposure to asbestos, such as the age at first exposure, the intensity and the duration of exposure, as well as the time elapsed since last exposure.

To our knowledge, the forms of the dose-response relationships between these important aspects of asbestos exposure and the risk of pleural mesothelioma have never been investigated using flexible modelling, as opposed to some studies in lung cancer (11, 12). In most previous population-based studies on pleural mesothelioma, the continuous exposure asbestos variables have thus been simply categorized to avoid imposing any specific functional form of the covariate-outcome relationship (13-18). However, it is well-known that such arbitrary categorization induces a loss of information and power (19, 20). More importantly, imposing arbitrary categories may make the true dose-response relationship difficult to identify.

In addition, in most studies, the effects of these categorized asbestos exposure variables were estimated separately, without adjusting for other exposure aspects. For example, many case-control studies have examined the association between the probability of exposure over lifetime and mesothelioma, without adjusting for any other aspect of exposure (21-24). This is partly due to the difficulty in simultaneously estimating several aspects of the same exposure, especially those related to time. Indeed, age at first exposure, total duration of exposure, time since last exposure, and current age are perfectly multicollinear for subjects who had no interruption of occupational exposure to asbestos over lifetime (25). Yet, when investigating the impact of one component of exposure, such as the time elapsed since the last exposure, it seems important to adjust for potential confounders such as intensity and total duration of exposure and current age. Some

cohort studies have attempted to perform some careful mutually adjusted estimation of several asbestos exposure components effects (26-28). However, these studies were mostly occupational cohorts. They were therefore based on very specific populations, with particularly high asbestos exposure. In addition, the statistical power from these studies was usually low due to low number of mesothelioma cases (26-38).

Thus, it is not clear from previous studies how the risk of pleural mesothelioma is affected by the different aspects of asbestos exposure parameters (intensity, total duration of exposure, age at first exposure, and time since last exposure). The aim of the present study is to explore the quantitative relationships between these aspects of exposure and the risk of mesothelioma, using flexible methods.

MATERIALS AND METHODS

Cases

Cases were recruited from a French hospital-based case-control study on pleural mesothelioma (15), and the French National Mesothelioma Surveillance Program (PNSM) (14). Cases from the case-control study were all newly-diagnosed with pleural mesothelioma between January 1987 and December 1993 in different departments of all public hospitals and all main private clinics in five French regions. Cases from the PNSM were *all* incident pleural mesotheliomas between January 1998 and December 2006 in 22 French districts that cover a quarter of the French population (7 districts belong to the 5 regions mentioned above).

Controls

Controls were selected from two population-based samples from the French Institute for Public Health Surveillance (InVS). Subjects from Sample A were selected from the French general population aged 25-74 years in 2007, by quota sampling method stratified on sex, age, region, and socio economic status. Participants were interviewed by trained interviewers with a standardized questionnaire. Sample A included the complete job history of 4,758 men and 5,252 women. Controls were randomly selected from sample A, with frequency matching to cases on sex and birth year within 5-year group. Because there were not enough older controls from sample A, we had to select additional controls from Sample B. This sample was made of 8,344 controls from 15 population-based case-control studies conducted in nearly all regions of France between 1984 and

2000. Data from Sample B also included the complete job history from a structured interview of each subject (59).

Exposure assessment

A job exposure matrix (JEM) was used to assess occupational asbestos exposure. The JEM used is an update of the previous French asbestos JEM (39). Industries were classified according to the International Standard industry Classification (ISIC) revision 2 (40) or the nomenclature of French activities (NAF) classification edition 1999 (41) and occupations according to the International Standard classification of Occupation (ISCO) edition 1968 (42). The JEM is exhaustive in terms of all jobs exposed to asbestos and accounts for asbestos exposure levels changes over time (43). It includes for each job i , the starting and ending dates, the probability of exposure during job i , the frequency and intensity of exposure due to specific tasks of job i , the frequency and intensity of exposure due to work environment contamination of job i . These variables are semi-quantitative and their definitions are based on the judgment of industrial hygienists (see Table 1). A subject was defined as 'occupationally exposed to asbestos' if the probability of exposure for at least one job was different from zero. The mean index of exposure (MIE) during lifetime was calculated as the sum on each job period of the products of duration, probability, frequency, and intensity of each job, divided by the total duration of exposure:

$$MIE = \left(\sum_{i=1}^n d_i \times p_i \times [(f_{si} \times i_{si}) + (f_{ai} \times i_{ai})] \right) / \sum_{i=1}^n d_i, \quad (1)$$

where n is the number of jobs exposed to asbestos over lifetime; d_i the duration of job i ; p_i the probability of asbestos exposure of job i ; f_{si} and i_{si} the frequency and intensity of asbestos exposure due to specific tasks of job i , respectively; and, f_{ai} and i_{ai} the frequency and intensity of asbestos exposure due to environment work contamination, respectively. For probability, frequency, and intensity values, we used the centre of the classes defined in Table 1.

Statistical analysis

Because the objective of the present study was to accurately investigate the effect of the quantitative time-related aspects of occupational exposure, never exposed subjects (31.1% in males and 79.1% in females) were not included in any analysis. In addition, because the sample size for females was too low to ensure adequate statistical power for interaction testing and enough

accuracy in the estimates (82 female cases), we restricted the present analyses to males only. All statistical analyses were performed using unconditional logistic regression systematically including birth year and age at diagnosis for cases or interview for controls (in years). The occupational asbestos exposure variables were age at first exposure (in years), MIE (in f/ml), total duration of exposure (in years); and time since last exposure (in years). Due to potential multicollinearity and correlation between age at first exposure, total duration, time since last exposure, and age at interview/diagnosis, we could not simultaneously included all these variables into a single regression model (25). We have therefore included either MIE, total duration of exposure, and time since last exposure (Model 1), or MIE, total duration of exposure, and age at first exposure (Model 2). To avoid imposing *a priori* specific functional form of the dose-responses relationship between each of these continuous variables and the logit of pleural mesothelioma, we used restricted cubic spline (CS) functions (44). CS functions are piecewise polynomials functions defined over adjacent intervals that are separated by knots. Restricted CS functions are CS functions with an additional constraint of linearity before the first knot and after the last knot. Such functions allow smooth and plausible dose-responses curves between any type of continuous exposure and the outcome (44). The number of knots can be either fixed a priori or chosen so as to optimize any statistical criterion such as the Akaike's Information Criterion (AIC) (45). For each adjustment variable (age and birth year), we used three knots to ensure enough flexibility without producing over-fitting bias (44). For each exposure variable, the number of knots was chosen to minimize the AIC of the model including this variable and the two adjustment variables.. As suggested in (44), each series of three knots were fixed at the 5th, 50th, 95th percentiles of the exposure distribution; series of four knots at the 5th, 25th, 75th, 95th percentiles; and series of five knots at the 5th, 25th, 50th, 75th, 95th percentiles. Two-way interaction terms between linear spline functions were introduced in each model to test for interactions.

RESULTS

This study included 1,199 male cases and 2,379 male controls, aged on average 66.9 years (Standard deviation (SD): 10.3 years) and 66.5 years (SD: 6.5 years), respectively. Despite the mean age difference was not statistically significant ($P = 0.26$), the distribution of age was much more spread out in cases than in controls (Table 2), suggesting the need for a careful adjustment

for age. As expected from the matching procedure, years of birth were similar in cases and controls. Blue-collar workers were more frequent in cases than in controls (Table 2).

Table 3 shows that among exposed subjects (1,041 cases (86.8%) and 1,425 controls (59.9%)), cases had on average a MIE three-fold higher than controls (0.6 versus 0.2 f/ml), a longer average total duration of exposure (27.8 versus 24.9 years), and were earlier exposed (21.0 versus 22.6 years). The mean time since last exposure did not differ significantly.

The effect of age at first exposure, MIE, total duration of exposure, and time since last exposure were systematically significantly non linear ($P = 0.008$, < 0.001 , < 0.001 , 0.009 , respectively). Based on AIC criterion, five, three, three, and four knots RCS functions were selected for each of these variables, respectively.

No significant interaction was found between MIE and any other exposure variable, as opposed to between total duration of exposure and time since last exposure ($P < 0.001$ in Model 1) or age at first exposure ($P < 0.001$ in Model 2).

Figure 1 shows the estimated effect of MIE on the logit of pleural mesothelioma, adjusted for total duration and time since last asbestos exposure, birth year, and age at diagnosis/interview (Model 1). The risk of pleural mesothelioma rose sharply up to about 1 f/ml and then increased with a weaker slope thereafter. The estimated effect of MIE was almost identical when adjusted for age at first exposure rather than for time since last exposure, as shown in Table 4 for some selected values of MIE.

The estimated effect of exposure duration tended to decrease with increasing time since last exposure (Model 1, Table 4). For example, the estimated OR for subjects who have been exposed during 30 years compared to those exposed during one year only was 4.0 (95% CI: 2.2, 7.2) among subjects who had a time since last exposure of 20 years, 3.2 (95% CI: 1.4, 6.9) among subjects who had a time since last exposure of 30 years, and not significant among subjects who had a time since last exposure of 40 years. The estimated effect of duration tended to decrease with increasing age at first exposure as well (Model 2, Table 4). For example, the estimated OR for subjects who had been exposed during 30 years compared to those exposed during one year only was 6.5 (95% CI: 4.3, 9.8) among subjects who were first occupationally exposed to asbestos at 15

years old, and of only 1.5 (95% CI: 1.1, 2.2) among subjects who were first exposed at 30 years old.

Figure 2 shows the estimated effect of time since last exposure on the logit of pleural mesothelioma in subjects who had been exposed to asbestos for less than 30 years (left panel) and in those exposed for 30 years or more (right panel), using Model 1. For all subjects, the risk of mesothelioma continued to increase during the first 30 years of cessation of exposure. For subjects with shorter duration, the estimated risk stopped to increase after 30 years of cessation. A slight decrease is even observed after 35 years of cessation. Top left panel of Table 5 tends to confirm this slight decrease in risk after 30 years of cessation. Indeed, compared to subjects still exposed at the age at diagnosis/interview, the estimated OR was 2.44 for subjects who had a time since last exposure of 30 years, 2.36 for 40 years, and not significant for 50 years. In subjects with longer duration of exposure, the maximum of the time elapsed since the last of exposure was 30 years, which does not allow us to observe the decrease in risk after 30 years of cessation.

Figure 3 shows the estimated effect of the age at first occupational asbestos exposure, in subjects who had been exposed to asbestos for less than 30 years (left panel) and in those exposed for 30 years or more (right panel), using Model 2. For subjects with longer duration of exposure, the estimated risk of mesothelioma flattens up to 18 years old and sharply decreased thereafter. Thus, subjects who started to be exposed at 30 years old had a lower risk of mesothelioma than subjects who were first exposed at 10 years old (estimated OR of 0.16, 95% CI : 0.04, 0.68, table 5). The estimated decrease in risk was much less pronounced for subjects with shorter duration.

DISCUSSION

Our findings confirm that the risk of pleural mesothelioma increases with increasing intensity and duration of exposure. However, our results suggest that the effect of duration is potentially modified by other aspects of exposure. Indeed, the estimated effect of duration decreased with increasing time since last exposure and age at first exposure. The effect of duration was therefore weaker for subjects who had their last exposure a long time ago or their first exposure later in life. The long latency period of pleural mesothelioma (46) implied that the risk of pleural mesothelioma continued to increase even after cessation of exposure. Our results suggest that the risk stops to increase only 30 years after cessation of exposure. The observed slight decrease in estimated risk of pleural

mesothelioma after 30 years of cessation may suggest that fibers may be removed slowly from the lung (47). This may explain why the estimated effect of total duration of exposure decreased with increasing time since cessation. Note that the decrease in risk of pleural mesothelioma after 30 years of cessation could not be observed in subjects with very long duration of exposure, probably because not enough time has passed for these subjects to observe the decline. After adjustment for intensity and duration of exposure, the estimated risk of pleural mesothelioma decreased for those exposed the first time after the age of 20 years.

While some previous cohort studies on asbestos cement workers found no significant effect of age at first exposure (48, 49), others suggested that increasing age at first exposure decreased the risk of mesothelioma (16, 18). In a German case-control study (17), a dose-response relationship was found for total duration of exposure but the risk of pleural mesothelioma did not clearly decrease with increasing time since first exposure. Some cohort studies suggested that incidence of pleural mesothelioma starts to increase 5-10 years after the beginning of exposure and continues to increase subsequently, even after cessation of exposure. (50-52). However, other studies suggested that the trend of the incidence rate of pleural mesothelioma starts to decline many years after first exposure, which indicates some clearance of asbestos fibers from the lung (26, 53). A cohort study of 17,000 asbestos insulation workers indicated that the mortality rates of pleural cancer peaked 45-49 years after first employment and declined after 50 years (54). Another cohort study of 3,434 asbestos cement workers showed a curvilinear increased of risk of death by pleural neoplasm with latency and time since cessation of exposure (49). Reduced rates of pleural cancer many years after exposure have also been reported in other cohort studies (28, 33, 37, 55). These findings are in accordance with our results since, in subjects with shorter duration, we observed a decline of risk of pleural mesothelioma almost 30 years after cessation of exposure. In France, we observed a decline of the pleural cancer incidence between 2000 and 2005 (5). This finding is in contradiction with previous projections for France which predicted a peak of pleural mesothelioma around 2020-2025 (56, 57). One possible explanation for the decrease of the incidence of pleural mesothelioma was linked to the chrysotile asbestos consumption in France that peaked in the 1970s and the implementation of the first regulations regarding asbestos exposure at work in 1977 (5). Other complementary explanation could be the ignorance of the decrease of the risk of pleural

mesothelioma with time since last exposure in statistical models used to predict future incidence trend of pleural mesothelioma.

Both our cases and controls came from two different sources. This allowed us to increase the statistical power for hypothesis testing, but this may have induced some potential biases. Cases were selected from a case-control study conducted in 1987-1993 (15) and from incident cases recorded from the PNSM between 1998 and 2006 (14). We believe that the pooled cases should be representative of all French cases of pleural mesothelioma during these two periods of time. Indeed, the two series of cases were exhaustive incident cases in some specific but representative districts of France (14). In addition, we observed no major distortion between the asbestos exposure distributions of the two case series. In particular, the probability of exposure was not statistically different ($P = 0.179$). Controls were also selected from two samples. Sample A was made of 10,010 subjects representative of the French general population aged 25-74 years in 1999. Sample B was made of 8,344 controls from 15 population-based case-control studies conducted in nearly all regions of France in 1984-2000. The representativeness of Sample B with respect to the overall French male population in terms of occupations likely exposed to asbestos has been previously investigated, and the sample was very close to the general population for various time windows (58). The representativeness of Sample A has not yet been published. However, the quota sampling method was designed to ensure a representative sample of the general population with respect to age, region, and socio-economic status. Sample A should also be representative of the general population for occupational asbestos exposure (59) since its prevalence depends on age, sex, region, and socio-economic status (60). The population source of the controls was not the same than the cases in terms of region, but our controls should be representative of the population from which the cases arose. Circumstances of occupational asbestos exposure may differ across the various time windows. However, controls were frequency matched to cases on birth year to avoid major distortion due to periods of studies. Overall, we believe that our subject's selection did not induce major bias in the estimates of the effects of temporal patterns of occupational asbestos exposure. However, some subjects with asbestos related disease might have been included in our controls population, which could have induced an under-estimation of some effects.

Asbestos exposure was assessed using a JEM that may produce misclassification. Since such misclassification is likely to be non-differential, some effects might have been under-estimated (61). However, in all our data sources, trained interviewers obtained work history from the subject, and previous studies found good validity and reliability of job histories obtained from such interviews (62-67). There is no evidence that the recall of occupations is influenced by disease status (62, 63). In addition, a French study evaluated the quality of coding of job episodes collected by self-questionnaires among retired French men and found that the coding was satisfactory (68). Finally, a minor confounding factor may have been introduced in this study. Until now, asbestos is the only established risk factors for pleural mesothelioma except for erionite fibers (69, 70). Since this kind of fibers is not present in France, confounding may have been introduced in this study only by domestic or environmental asbestos exposure as we only considered occupational asbestos exposure (71). Indeed, we did not have any information about possible domestic or environmental exposure to adjust for them in our analyses.

Despite these potential limitations, we believe that our study based on a large population-based case-control dataset and using flexible statistical methods, provides new insights on the dose-response relationships between the risk of pleural mesothelioma and some important aspects of occupational exposure to asbestos.

REFERENCES

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17:260-71.
2. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to mans. Vol 14. Asbestos. Lyon: IARC, 1977.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42. Lyon: IARC, 1987.
4. Hodgson JT, Darnton A. The quantitative risks of mesothelioma and lung cancer in relation to asbestos exposure. *Ann Occup Hyg* 2000;44:565-601.
5. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, et al. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer* 2010;126:232-8.
6. Hemminki K, Li X. Mesothelioma incidence seems to have leveled off in Sweden. *Int J Cancer* 2003;103:145-6.
7. Karjalainen A, Pukkala E, Mattson K, et al. Trends in mesothelioma incidence and occupational mesotheliomas in Finland in 1960-1995. *Scand J Work Environ Health* 1997;23:266-70.
8. Montanaro F, Bray F, Gennaro V, et al. Pleural mesothelioma incidence in Europe: evidence of some deceleration in the increasing trends. *Cancer Causes Control* 2003;14:791-803.
9. Weill H, Hughes JM, Churg AM. Changing trends in US mesothelioma incidence. *Occup Environ Med* 2004;61:438-41.
10. Frost G, Harding AH, Darnton A, et al. Occupational exposure to asbestos and mortality among asbestos removal workers: a Poisson regression analysis. *Br J Cancer* 2008;99:822-9.
11. Hein MJ, Stayner LT, Lehman E, et al. Follow-up study of chrysotile textile workers: cohort mortality and exposure-response. *Occup Environ Med* 2007;64:616-25.
12. Loomis D, Dement JM, Wolf SH, et al. Lung cancer mortality and fibre exposures among North Carolina asbestos textile workers. *Occup Environ Med* 2009;66:535-42.
13. Agudo A, Gonzalez CA, Bleda MJ, et al. Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med* 2000;37:159-68.

14. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 2006;63:390-5.
15. Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, et al. 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.
16. Rake C, Gilham C, Hatch J, et al. Occupational, domestic and environmental mesothelioma risks in the British population: a case-control study. *Br J Cancer* 2009.
17. Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlabein H, et al. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med* 2001;39:262-75.
18. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1994;51:804-11.
19. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology* 1995;6:356-65.
20. Zhao LP, Kolonel LN. Efficiency loss from categorizing quantitative exposures into qualitative exposures in case-control studies. *Am J Epidemiol* 1992;136:464-74.
21. Aguilar-Madrid G, Robles-Perez E, Juarez-Perez CA, et al. Case-control study of pleural mesothelioma in workers with social security in Mexico. *Am J Ind Med* 2010;53:241-51.
22. Howel D, Arblaster L, Swinburne L, et al. Routes of asbestos exposure and the development of mesothelioma in an English region. *Occup Environ Med* 1997;54:403-9.
23. Pintos J, Parent ME, Case BW, et al. Risk of mesothelioma and occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibers: evidence from two case-control studies in Montreal, Canada. *J Occup Environ Med* 2009;51:1177-84.
24. Rees D, Goodman K, Fourie E, et al. Asbestos exposure and mesothelioma in South Africa. *S Afr Med J* 1999;89:627-34.
25. Leffondre K, Abrahamowicz M, Siemiatycki J, et al. Modeling smoking history: a comparison of different approaches. *Am J Epidemiol* 2002;156:813-23.
26. Barone-Adesi F, Ferrante D, Bertolotti M, et al. Long-term mortality from pleural and peritoneal cancer after exposure to asbestos: Possible role of asbestos clearance. *Int J Cancer* 2008;123:912-6.
27. Pesch B, Taeger D, Johnen G, et al. Cancer mortality in a surveillance cohort of German males formerly exposed to asbestos. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:44-51.

28. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005;92:580-6.
29. Albin M, Jakobsson K, Attewell R, et al. Mortality and cancer morbidity in cohorts of asbestos cement workers and referents. *Br J Ind Med* 1990;47:602-10.
30. De Klerk NH, Musk AW, Armstrong BK, et al. Diseases in miners and millers of crocidolite from Wittenoom, Western Australia: a further follow-up to december 1986. *Ann Occup Hyg* 1994;38:647-55.
31. Hughes JM, Weill H, Hammad YY. Mortality of workers employed in two asbestos cement manufacturing plants. *Br J Ind Med* 1987;44:161-74.
32. McDonald AD, Case BW, Churg A, et al. Mesothelioma in Quebec chrysotile miners and millers: epidemiology and aetiology. *Ann Occup Hyg* 1997;41:707-19.
33. McDonald JC, Harris JM, Berry G. Sixty years on: the price of assembling military gas masks in 1940. *Occup Environ Med* 2006;63:852-5.
34. Peto J, Doll R, Hermon C, et al. Relationship of mortality to measures of environmental asbestos pollution in an asbestos textile factory. *Ann Occup Hyg* 1985;29:305-55.
35. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, et al. Mortality from cancer and other causes in the Balangero cohort of chrysotile asbestos miners. *Occup Environ Med* 2009;66:805-9.
36. Pira E, Pelucchi C, Piolatto PG, et al. First and subsequent asbestos exposures in relation to mesothelioma and lung cancer mortality. *Br J Cancer* 2007.
37. Seidman H, Selikoff IJ, Gelb SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-response relationships 5 to 40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med* 1986;10:479-514.
38. Sluis-Cremer GK. Asbestos disease at low exposures after long residence times. *Ann N Y Acad Sci* 1991;643:182-93.
39. Orłowski E, Pohlabeln H, Berrino F, et al. Retrospective assessment of asbestos exposure--II. At the job level: complementarity of job-specific questionnaire and job exposure matrices. *Int J Epidemiol* 1993;22 Suppl 2:S96-105.
40. International Standard Industrial Classification of all Economic Activities (Revision 2). New York: United States, 1975.
41. Gorjanc ML, Flanders WD, VanDerslice J, et al. Effects of temperature and snowfall on mortality in Pennsylvania. *Am J Epidemiol* 1999;149:1152-60.

42. International Standard Classification of Occupations. Genève: International labour organization, 1968.
43. Goldberg M, Kromhout H, Guenel P, et al. Job exposure matrices in industry. *Int J Epidemiol* 1993;22 Suppl 2:S10-5.
44. Desquilbet L, Mariotti F. Dose-response analyses using restricted cubic spline functions in public health research. *Stat Med* 2010.
45. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control* 1974;19:719-23.
46. Bianchi C, Giarelli L, Grandi G, et al. Latency periods in asbestos-related mesothelioma of the pleura. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:162-6.
47. Berry G, Pooley F, Gibbs A, et al. Lung fiber burden in the Nottingham gas mask cohort. *Inhal Toxicol* 2009;21:168-72.
48. Finkelstein MM. The exposure-response relationship for mesothelioma among asbestos-cement factory workers. *Toxicol Ind Health* 1990;6:623-7.
49. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008;65:164-70.
50. Newhouse ML, Berry G. Predictions of mortality from mesothelial tumours in asbestos factory workers. *Br J Ind Med* 1976;33:147-51.
51. 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.
52. Price B, Ware A. Mesothelioma: risk apportionment among asbestos exposure sources. *Risk Anal* 2005;25:937-43.
53. Berry G. Prediction of mesothelioma, lung cancer, and asbestosis in former Wittenoom asbestos workers. *Br J Ind Med* 1991;48:793-802.
54. Selikoff IJ, Seidman H. Asbestos-associated deaths among insulation workers in the United States and Canada, 1967-1987. *Ann N Y Acad Sci* 1991;643:1-14.
55. Berry G. Models for mesothelioma incidence following exposure to fibers in terms of timing and duration of exposure and the biopersistence of the fibers. *Inhal Toxicol* 1999;11:111-30.
56. Banaei A, Auvert B, Goldberg M, et al. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occup Environ Med* 2000;57:488-94.

57. Ilg AG, Bignon J, Valleron AJ. Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France. *Occup Environ Med* 1998;55:760-5.
58. Goldberg M, Banaei A, Goldberg S, et al. Past occupational exposure to asbestos among men in France. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:52-61.
59. Desabie J. *Théorie et pratique des sondages*. Paris: Dunod, 1966.
60. Cumming RG. Is probability sampling always better? A comparison of results from a quota and a probability sample survey. *Community Health Stud* 1990;14:132-7.
61. Bouyer J, Dardenne J, Hemon D. Performance of odds ratios obtained with a job-exposure matrix and individual exposure assessment with special reference to misclassification errors. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:265-71.
62. Baumgarten M, Siemiatycki J, Gibbs GW. Validity of work histories obtained by interview for epidemiologic purposes. *Am J Epidemiol* 1983;118:583-91.
63. Bond GG, Bodner KM, Sobel W, et al. Validation of work histories obtained from interviews. *Am J Epidemiol* 1988;128:343-51.
64. Bourbonnais R, Meyer F, Theriault G. Validity of self reported work history. *Br J Ind Med* 1988;45:29-32.
65. Eskenazi B, Pearson K. Validation of a self-administered questionnaire for assessing occupational and environmental exposures of pregnant women. *Am J Epidemiol* 1988;128:1117-29.
66. Pershagen G, Axelson O. A validation of questionnaire information on occupational exposure and smoking. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:24-8.
67. Stewart WF, Tonascia JA, Matanoski GM. The validity of questionnaire-reported work history in live respondents. *J Occup Med* 1987;29:795-800.
68. Pilorget C, Imbernon E, Goldberg M, et al. Evaluation of the quality of coding of job episodes collected by self questionnaires among French retired men for use in a job-exposure matrix. *Occup Environ Med* 2003;60:438-43.
69. Baris I, Simonato L, Artvinli M, et al. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer* 1987;39:10-7.
70. Baris YI, Grandjean P. Prospective study of mesothelioma mortality in Turkish villages with exposure to fibrous zeolite. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:414-7.

71. Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: what do we know?
Eur J Cancer Prev 2009.

Table 1: Definition of the Different Asbestos Exposure Parameters Include in the Job Exposure Matrix Used to Assess Occupational Asbestos Exposure of Subjects of a French Case-Control Study of Occupational Asbestos Exposure and Pleural Mesothelioma, 1987-2006.

Asbestos exposure parameters included into JEM	Definition
Probability of exposure	Expressed in percent of workers exposed in the considered job code
Not exposed	0
Possible	> 0-5
Probable	5-30
Likely	30-70
Definite	≥ 70
Frequency of exposure ^a	Expressed in percent of work time
Sporadic	> 0-5
Occasional	5-30
Frequent	30-70
Continuous	≥ 70
Intensity of exposure ^b	Expressed in f/ml
Very low	>0-0.01
Low	0.01-0.1
Medium	0.1-1
High	1-10
Very high	≥ 10

Abbreviations: JEM, Job Exposure Matrix; f/ml, fibers per milliliter

^a definition valid for the frequency of exposure due to specific task of the job and the frequency exposure due to work environment contamination parameters.

^b definition valid for the intensity of exposure due to specific task of job, and the intensity exposure due to work environment contamination parameters.

Table 2: Age, Year of Birth, and Last Occupation Held (ISCO Edition 1968 Major Group) in Males of a French Case-Control Study of Occupational Asbestos Exposure and Pleural Mesothelioma, 1987-2006.

	Cases (1,199)		Controls (2,379)		P Value	
	n	%	n	%		
Age at interview-diagnosis (years)					<0.001	
< 50	69	5.7	19	0.8		
50-54	81	6.8	48	2.0		
55-59	151	12.6	240	10.1		
60-64	171	14.2	727	30.6		
65-69	243	20.3	555	23.3		
70-74	218	18.2	532	22.4		
75-79	158	13.2	198	8.3		
80-84	78	6.5	54	2.3		
≥ 85	30	2.5	6	0.2		
Year of birth					0.070	
< 1920	132	11.0	265	11.1		
1920-1924	159	13.3	351	14.8		
1925-1929	250	20.9	511	21.5		
1930-1934	241	20.1	522	21.9		
1935-1939	192	16.0	387	16.3		
1940-1944	106	8.8	173	7.3		
1945-1949	64	5.3	96	4.0		
≥ 1950	55	4.3	74	3.1		
Last occupation held^a					<0.001	
(ISCO Edition 1968 major group)						
0/1	Professional, technical and related workers	130	10.9	410		17.2
2	Administrative and managerial workers	58	4.8	161		6.8
3	Clerical and related workers	93	7.8	288		12.1
4	Sales workers	77	6.4	196		8.3
5	Service workers	59	4.9	174		7.3
6	Agricultural, animal husbandry, and forestry workers; fishermen; hunters	43	3.6	178		7.5
7/8/9	Production and related workers; transport, equipment operators and labourers	739	61.6	969	40.8	

Abbreviations: ISCO, international standard classification of occupations

^a data missing for 3 controls.

Table 3: Occupational asbestos exposure related characteristics of exposed male subjects at the time of diagnosis/interview in a case-control study of occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma: 1,041 cases and 1,425 controls, France, 1987-2006.

	Cases (1,041)	Controls (1,425)	P Value
Total duration of exposure (years)			
Mean (SD)	27.8 (12.9)	24.9 (14.1)	<0.001
Median	32	28	
Q1-Q3*	18-38	11-37	
Range	1-55	1-59	
Age at first exposure (years)			
Mean (SD)	21.0 (7.0)	22.6 (8.1)	<0.001
Median	19	20	
Q1-Q3*	16-24	17-26	
Range	10-59	10-64	
Time since last exposure (years)			
Mean (SD)	16.9 (13.4)	17.4 (14.5)	0.38
Median	14	13	
Q1-Q3*	7-24	6-28	
Range	0-60	0-57	
MIE (f/ml)			
Mean (SD)	0.61 (1.43)	0.21 (0.44)	<0.001
Median	0.12	0.01	
Q1-Q3*	0.01-0.74	0.001-0.17	
Range	1.5×10 ⁻⁶ -16.26	3.1×10 ⁻⁷ -7.36	

Abbreviations: SD, standard deviation; Q1-Q3, Lower quartile-upper quartile; MIE, Mean Index of Exposure; f/ml, fibers per milliliter.

Table 4: Effect of mean index of exposure and total duration of exposure on pleural mesothelioma risk, for selected strata of time since last exposure or age at first exposure, adjusted for age and birth cohort among exposed male subjects in a case-control study of occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma: 1,041 cases and 1,425 controls, France, 1987-2006.

Model 1 ^a				Model 2 ^b			
Occupational asbestos exposure variable	Exposure value	OR	95% CI	Occupational asbestos exposure variables	Exposure value	OR	95% CI
MIE (f/ml) ^c	0.1	1.2	1.1-1.2	MIE (f/ml) ^c	0.1	1.2	1.1-1.2
	0.5	2.0	1.6-2.4		0.5	1.9	1.6-2.3
	1.0	2.9	2.3-3.7		1.0	2.8	2.2-3.6
	2.0	4.4	3.2-5.9		2.0	4.4	3.2-6.0
Time since last exposure of 20 years	Total duration of exposure (years) ^c			Age at first exposure of 15 years	Total duration of exposure (years) ^c		
	10	1.5	1.2-2.0		10	1.8	1.5-2.2
	20	2.5	1.5-3.9		20	3.4	2.4-4.9
	30	4.0	2.2-7.2		30	6.5	4.3-9.8
Time since last exposure of 30 years	Total duration of exposure (year) ^c			Age at first exposure of 20 years	Total duration of exposure (years) ^c		
	10	1.4	1.1-1.8		10	1.5	1.3-1.8
	20	2.1	2.3-3.6		20	2.5	1.9-3.3
	30	3.2	1.4-6.9		30	4.0	3.1-5.3
Time since last exposure of 40 years	Total duration of exposure (years) ^c			Age at first exposure of 30 years	Total duration of exposure (years) ^c		
	10	1.3	0.9-1.9		10	1.1	1.0-1.3
	20	1.8	0.9-3.7		20	1.3	1.0-1.8
	30	2.5	0.8-7.9		30	1.5	1.1-2.2
	40	3.4	0.6-20.0	40	1.8	1.1-3.0	

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; MIE, mean index of exposure.

^a Model 1: logistic regression model with mean index of exposure (3-knot restricted cubic spline (RCS)), total duration of exposure (3-knot RCS), time since last exposure (4-knot RCS), age (3-knot RCS), birth year (3-knot RCS), and interaction term between the linear spline of time since last exposure and the linear spline of total duration of exposure.

^b Model 2: logistic regression model with mean index of exposure (3-knot RCS), total duration of exposure (3-knot RCS), age at first exposure (5-knot RCS), age (3-knot RCS), birth year (3-knot RCS), and interaction term between the linear spline of age at first exposure and the linear spline of total duration of exposure.

^c Estimated odds ratio relative to the minimum of exposure (1.5×10^{-6} f/ml for MIE and one year for total duration of exposure).

Table 5: Effect of time since last exposure and age at first exposure according to total duration of exposure on pleural mesothelioma risk, adjusted for age, cumulative index of exposure, total duration of exposure and birth cohort among exposed male subjects in a case-control study of occupational asbestos exposure and pleural mesothelioma: 1,041 cases and 1,425 controls, France, 1987-2006.

Total duration of exposure (years)	Model 1 ^a				Model 2 ^b			
	Times since last exposure (years) ^c	OR	95% CI	P Value	Age at first exposure (years) ^d	OR	95% CI	P Value
<30	10	1.46	0.85-2.37	0.034	15	1.14	0.45-2.92	0.004
	20	2.00	1.03-3.90		20	1.29	0.39-1.28	
	30	2.40	1.24-4.65		25	0.99	0.34-2.90	
	40	2.34	1.14-4.79		30	0.61	0.19-1.98	
	50	1.89	0.71-5.00		35	0.50	0.15-1.71	
≥30	10	1.32	0.72-2.41	0.002	15	1.08	0.31-3.82	<0.001
	20	3.05	1.23-7.56		20	0.75	0.22-2.56	
	30	4.45	0.89-22.34		25	0.30	0.08-1.17	
	40	-	-		30	0.16	0.04-0.68	
	50	-	-		35	0.09	0.02-0.49	

Abbreviations: OR, odds ratio; CI, confidence interval; P

^a Model 1: logistic regression model with mean index of exposure (3-knot restricted cubic spline (RCS)), total duration of exposure (3-knot RCS), time since last exposure (4-knot RCS), age (3-knot RCS), birth year (3-knot RCS), and stratified on total duration of exposure shorter/longer than 30 years.

^b Model 2: logistic regression model with mean index of exposure (3-knot RCS), total duration of exposure (3-knot RCS), age at first exposure (5-knot RCS), age (3-knot RCS), birth year (3-knot RCS), and stratified on total duration of exposure class.

^c Relative to time since last exposure of 0 years.

^d Relative to age at first exposure of 10 years.

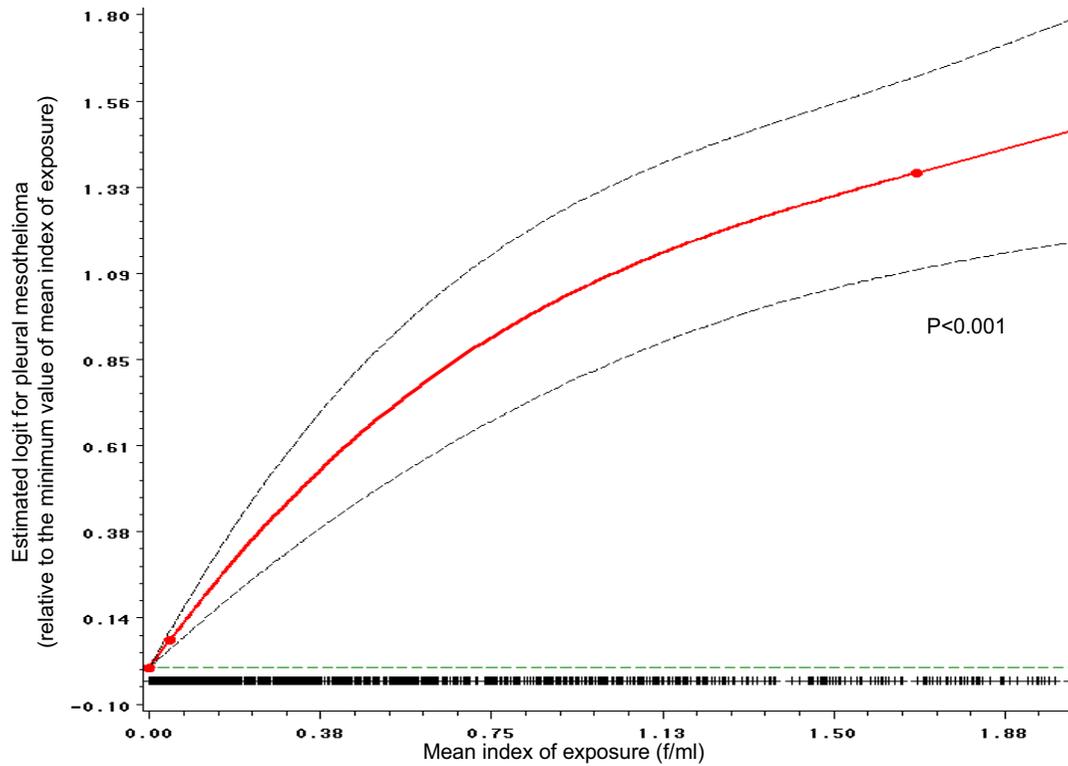


Figure 1: Nonlinear effect of mean index of exposure (MIE) to asbestos on the logit of pleural mesothelioma. The solid curve represents logistic regression estimates using a 3-knot restricted cubic spline function located at the 5th, 50th and 95th percentiles of MIE, adjusted for total duration of exposure, time since last exposure, age at diagnosis/interview, and birth year. The OR between two ever exposed males with different MIE values can be derived from the exponential of the difference between the y-axis values corresponding to the two specific values of MIE. Dashed curves are approximate 95% pointwise confidence intervals of the estimates compared to the reference value of MIE set at its minimum value of 1.5×10^{-6} f/ml. The "+" horizontal signs represent the observed MIE values. The X-axis was cut off at the 97.5th percentiles of MIE (2.02 f/ml) to better visualize the form of the relationship at the lower ranges.

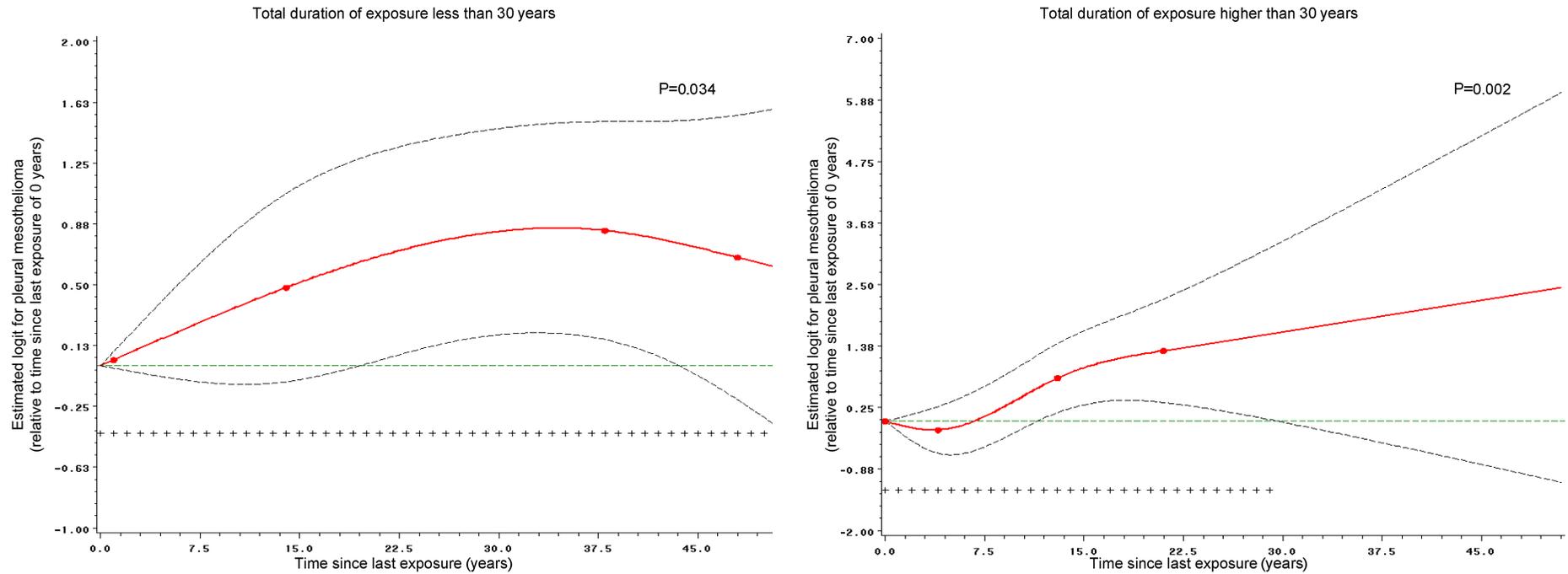


Figure 2: Nonlinear effect of time since last exposure on the logit of pleural mesothelioma in subjects with duration shorter (left panel) or longer (right panel) than the median value of 30 years according to model 1. The solid curve represents logistic regression estimates using a 4-knot restricted cubic spline function located at the 5th, 25th, 75th, 95th percentiles of time since last exposure, adjusted for mean index of exposure, total duration of exposure, age at diagnosis/interview, and birth year. Dashed curves are approximate 95% pointwise confidence intervals of the estimates compared to the reference value of time since last exposure set at its minimum value of 0 year. The "+" horizontal signs represent the observed time since last exposure values. The X-axis was cut off at the 97.5th percentile of time since last exposure (51 years) to better visualize the form of the relationship at the lower ranges.

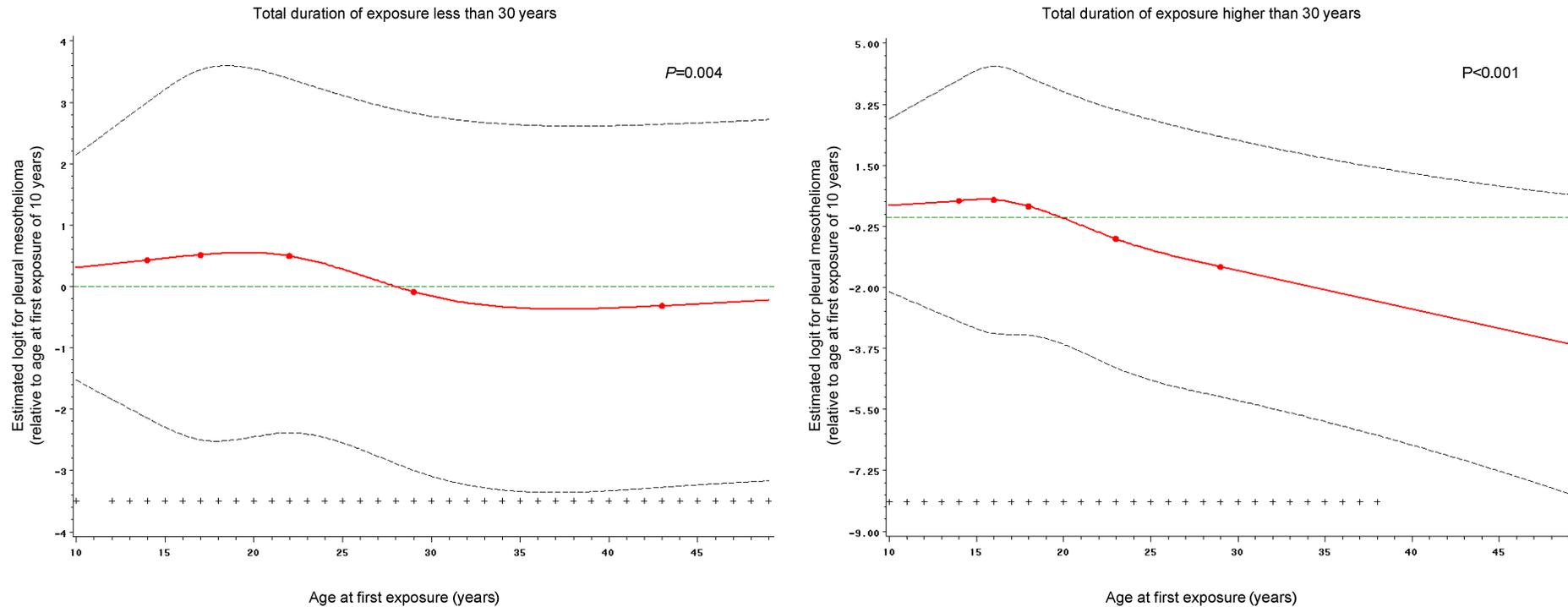


Figure 3: Nonlinear effect of age at first exposure on the logit of pleural mesothelioma in subjects with duration shorter (left panel) or longer (right panel) than the median value of 30 years according to model 2. The solid curve represents logistic regression estimates using a 5-knot restricted cubic spline function located at the 5th, 25th, 50th, 75th, 95th percentiles of age at first exposure, adjusted for mean index of exposure, total duration of exposure, age at diagnosis/interview, and birth year. Dashed curves are approximate 95% pointwise confidence intervals of the estimates compared to the reference value of age at first exposure set at its minimum value of 10 years. The "+" horizontal signs represent the observed age at first exposure values. The X-axis was cut off at the 97,5th percentiles of age at first exposure (49 years) to better visualize the form of the relationship at the lower ranges.

Choice of rating method for assessment of occupational asbestos exposure; data from a case-control study in France.

Celine Gramond¹, Patrick Rolland², Aude Lacourt¹, Stephane Ducamp², Soizick Chamming's³, Yvon Creau⁴, Michel Hery⁵, Ewa Orłowski⁶, Christophe Paris⁷, Jacques Laureillard⁸, Brahim Mohammed-Brahim⁹, Jean-Claude Pairon¹⁰, Marcel Goldberg⁶, Patrick Brochard¹ for the PNSM Study Group¹¹

¹ Universite de Bordeaux 2, Institut de Sante Publique d'Epidemiologie et de Developpement, Laboratoire Sante Travail Environnement EA3672, Equipe Associee en Sante Travail, Bordeaux, F-33076

² Institut de Veille Sanitaire, Departement Sante Travail, Equipe Associee en Sante Travail, Bordeaux, F-33076

³ Institut Interuniversitaire de Medecine du Travail de Paris Ile de France, Paris, F-75270

⁴ Caisse Regional d'Assurance Maladie Normandie, Laboratoire de chimie, Bois-Guillaume, F-76230

⁵ Institut National de Recherche et de Securite pour la Prevention des Accidents du Travail et des Maladies Professionnelles, Vandoeuvre, F-54500

⁶ Institut de Veille Sanitaire, Departement Sante Travail, Saint Maurice, F-94415

⁷ Institut National de la sante et de la Recherche Medicale U 954, Vandoeuvre, F-54500

⁸ Caisse Regional d'Assurance Maladie Ile de France, Paris, F-75954

⁹ Universite de Bordeaux 2, Bordeaux, F-33076

¹⁰ INSERM U955, Universite Paris-Est Créteil, Faculte de Medecine, Creteil, F-94010

¹¹ Members of the PNSM Study Group are listed in the acknowledgment section

Correspondence to:

Celine Gramond

Postal address: Institut de santé publique, d'épidémiologie et de développement
Equipe associée en santé travail
146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux Cedex, France

E-mail: celine.gramond@isped.u-bordeaux2.fr

Phone/Fax: 00 33 5 57 57 47 80 / 00 33 5 57 57 47 33

ABSTRACT

Background

To define the most suitable method for assessment of occupational asbestos exposure in the National Mesothelioma Surveillance Program (PNSM) in order to estimate attributable risk and to assess medico-social care.

Method

The study included 100 subjects — 50 cases and 50 controls — drawn at random and representing 457 held jobs. A six-expert panel assessed jobs' asbestos exposure using a rating “by industry” and a rating “by subject”. Kappa coefficients measured agreement between these two ratings.

Results

The weighted kappa coefficients for intra-expert agreement ranged from 0.55 to 0.81. Agreement for consensus was good for job exposure (0.79) and very good for subject probability of exposure (0.84) and cumulative exposure index (0.80).

Conclusion

This study showed that results for the two ratings were in a good or very good agreement. The rating “by subject” was preferred in routine in the PNSM for practical reasons and to provide a quick feedback on occupational asbestos exposure to mesothelioma cases for compensation.

Key words: rating method, occupational exposure, asbestos, experts, kappa coefficient, sensitivity, specificity.

INTRODUCTION

In case-control studies using questionnaires, occupational exposure to harmful substances can seldom be quantified from industrial hygiene samples. To date, three main retrospective assessment methods of occupational exposure were considered acceptable: assessment of job history by one or several experts, application of a job-exposure matrix and self-reporting by the subject. Several earlier comparative studies had concluded that assessment was more valid when based on the reliability of information given by the subject regarding his job history and knowledge brought by industrial hygiene experts [McGuire, et al. 1998; Nam, et al. 2005; Teschke, et al. 2002]. Using only the subject's self-report was also judged insufficient for an assessment [Fritschi, et al. 1996] and the job-exposure matrix was not as effective as the experts in producing an assessment of standard exposure, without also taking into account the detailed job description given by the subject [Kauppinen 1994].

In 1998, the National Mesothelioma Surveillance Program (PNSM) was set up in France to estimate trends in the incidence of pleural mesothelioma and the proportion of risk attributable to asbestos, to define the occupations and industries that were most at risk, to improve pathological diagnosis, and to assess medico-social care [Goldberg, et al. 2006]. When the study protocol was defined, the question arose as to the most suitable method of assessing occupational exposure, taking into account both the validity of exposure assessments and practical matters, such as the complexity of the procedures and the optimal use of limited industrial hygiene expertise resources. The deal was also to select a method that provides a quick feedback on occupational exposure to mesothelioma cases for compensation. As the PNSM collected detailed job histories, we decided to test two assessment methods using a case-by-case assessment by experts: rating "by industry" where all the occupations in a single sector were assessed together regardless of the subjects at the end of data collection, and rating "by subject" where all the jobs for one subject were considered consecutively.

To our knowledge, no study had compared exposure assessment performances for these two rating methods. The aim of this paper was to study agreement in assessment of occupational asbestos exposure between two methods in order to define the most suitable method in routine in the PNSM..

MATERIAL AND METHODS

Study design

The PNSM and the case-control study had already been described in a previous article [Goldberg, et al. 2006]. The cases were all subjects who had been diagnosed with pleural mesothelioma between 1st January 1998 and 31st December 2002, living in one of the 18 French districts participating in the case-control study and alive at the time of the survey. The pleural mesothelioma diagnosis was confirmed by a national group of pathologists experts in the field (MESOPATH) using a standardized method [Galateau-Salle 2006;Galateau-Salle, et al. 2006] or by a group of clinical experts. Two controls per case, matched for age (\pm 5 years), sex and district of residence, were selected from the electoral rolls. Data collection was done in two stages. First, a self assessment questionnaire was mailed. This was for subjects to provide details of their job history, places they had lived and schools they had attended. For each job, information was collected on the industry of the company and the subject's occupation. A job was defined by an industry and an occupation. Next a trained interviewer went to the subject's home to complete the self assessment questionnaire. The subject described the tasks carried out and the materials used for each job he/she did. Then the subject was interviewed using a second more specific questionnaire, which included questions on the use of specific materials (man-made mineral wools, asbestos, etc.) and on performing specific tasks (insulating, using friction materials, etc.). Each affirmative response was linked to the jobs where the materials were used or the tasks were performed. Finally, the interviewer noted the subject's medical history and that of his/her family. The subjects' job histories were coded according to national and international classifications: occupations according to the French nomenclature of occupations and socioprofessional categories (PCS, 1994 edition) [INSEE 1994] and the International Standard Classification of Occupations (ISCO, 1968 edition) [ILO 1968]; industries according to the French nomenclature of activities (NAF, 1992 edition) [INSEE 1992] and the International Standard Industrial Classification (ISIC, revision 2) [UNSO 1968].

Sample

We conducted the study using 100 subjects — 50 cases and 50 controls — randomly selected by drawing lots from the 371 cases and 732 controls included in our case-control study. These 100 subjects represented a total of 457 jobs in all (248 jobs of cases and 209 jobs of controls).

Assessments of exposure

A panel of six experts was formed for the purpose of the study: this was made up of two industrial hygienists, two occupational physicians, an ergonomist and a toxicologist. They were chosen because they had a number of years' experience in assessing different types of occupational exposure. Two retrospective rating methods were used by these six experts on the same questionnaires one month apart. These are shown in figure 1. The rating "by industry", which was carried out first, was selected as the method of reference as it had been used in an earlier study performed by our team [Iwatsubo, et al. 1998]. This consisted of assessing all the occupations from the same industry at the same time for all the subjects. Jobs were sorted in increasing order according to the ISIC code then to the ISCO code independently of the subjects. The second rating, "by subject", was the method being tested here. It consisted of assessing the full job histories of the subjects one after another. Jobs were sorted in chronological order for each subject.

The two rating methods were carried out by experts blinded to the case-control status of the subjects and using the same procedure. Three coordinators directed the procedure. The consensual assessment of a job was carried out in five stages; 1: coordinator no.1 described the job to the experts and at the same time coordinator no. 2 noted the main information on a board; 2: each expert filled in an individual assessment form; 3: one by one the experts gave their individual assessments orally; 4: consensus could be obtained in two ways based on the individual assessments: the majority view or in case of disagreement, discussion between the experts to reach a consensus; 5: coordinator no. 3 filled in a consensual assessment form, with an evaluation in terms of disagreement: no disagreement (all the experts agreed with the consensus) or disagreement (at least one expert did not agree with the consensus); and in terms of reliability: reliable (the experts adopted the consensus without reservation) or uncertain (the experts expressed reservations as to the suitability of the consensus).

The etiological factors assessed were: asbestos, man-made mineral wools, refractory ceramic fibers and ionizing radiation. This paper covers only results relating to the assessment of occupational exposure to asbestos. For each job, the exposure parameters evaluated were the following: probability: not exposed, possible (>0-0.5), probable (>0.5-0.9), definite (>0.9-1); main type of exposure: direct (the subject handles the material), indirect (the subject was next to someone who handles the material), passive (work in a sprayed place or near a manufacture of asbestos products); frequency: irregular (>0-5%), intermittent (>5-30%), frequent (>30-70%), continuous (>70-100%) and

intensity (estimated by the expert): low ($>0-0.1$ f/ml), medium ($>0.1-1$ f/ml), high ($>1-10$ f/ml), very high (>10 f/ml).

The exposure assessment was conducted for each job on a subject which allowed calculating the exposure of a subject. All the subjects who had at least one job with a non-null probability of exposure were then considered as having had occupational exposure to asbestos. A subject's occupational exposure was defined according to the maximal probability of exposure found in his entire career and by a cumulative exposure index (CEI). The CEI was the sum total of probability, frequency, intensity and duration of each of the subject's jobs. For this, a weighting was applied to each parameter; probability: not exposed = 0, possible = 0.5, probable and definite = 1; frequency: irregular = 0.025, intermittent = 0.25, frequent and continuous = 0.75; intensity: low = 0.1, medium = 1, high = 10, very high = 100 [Iwatsubo, et al. 1998]. Exposure duration was given in years.

Statistical analyses

To measure agreement between two ratings, the kappa coefficient was used and to measure the intrinsic qualities of the method to be tested, sensitivity and specificity were calculated. The kappa coefficient was used to measure agreement between two tests when the variables are qualitative [Fleiss 1981]. The coefficient ranges from -1 (total disagreement) to 1 (total agreement), with agreement generally described as "very poor" (≤ 0), "poor" (0.01-0.20), "fair" (0.21-0.40), "moderate" (0.41-0.60), "good" (0.61-0.80) or "very good" (>0.80) [Landis and Koch 1977]. Agreement was calculated for occupational asbestos exposure of the jobs then for exposure of the subjects. To calculate agreement according to the CEI, distribution of the variable was categorized: not exposed, $>0-0.01$, $>0.01-0.1$, $>0.1-1$, $>1-10$ and >10 . Agreements according to the main type of exposure, the frequency and the intensity were realized only on jobs exposed. The modalities of these variables were pooled: main type of exposure: direct, indirect (including passive); frequency: irregular (irregular and intermittent), continuous (frequent and continuous) and intensity: low (low and medium), high (high and very high). Two computation methods were realized: a non-weighted kappa coefficient where only perfect agreement (the diagonal) was used and a weighted kappa coefficient to minimize minor disagreements and maximize severe disagreements [Cohen 1968]. Cicchetti-Allison weights were used [Cicchetti and Allison 1971]. In addition, the individual assessments from the six experts allowed us to measure the intra-expert agreement for jobs' and subjects' exposure between the two

ratings — “by industry” and “by subject” — using a weighted kappa coefficient. Sensitivity represented the proportion of subjects/jobs assessed by the method being tested as being exposed compared with all the subjects/jobs that were actually exposed (determined by applying the reference method). Specificity corresponded to the proportion of subjects/jobs assessed by the method being tested as being not exposed compared with all the subjects/jobs that were not actually exposed (determined by applying the reference method). The reference method was the rating “by industry”.

Data analysis was carried out using SAS 9.1[®] software.

RESULTS

Description

Eighty percent of the 50 cases and 50 controls were men. There was no statistically significant difference between cases and controls regarding the average age of the cases and controls which was 70 years ($p=0.99$), and their level of education (38% of the cases and 46% of the controls had reached secondary education; $p=0.41$). The cases and controls differed, however, in their socioeconomic status, with 40% of laborers among the cases and 16% among the controls ($p<0.01$). The industries that were most represented were the service sectors (26.7%), manufacturing (26.5%), and the construction industry (14.2%). Among cases, the industry the most represented was manufacturing (31.1%) and among controls the service sectors (36.4%). Almost half the occupations represented in the study were non-agricultural laboring jobs and transport equipment operators (57.7% for the cases and 36.4% for the controls). (Table 1)

Intra-expert agreement

The results of intra-expert agreement are shown in Table 2. Regarding the job exposure, the intra-expert agreements between the rating “by industry” and the rating “by subject” were good with kappa coefficients ranged from 0.69 to 0.76. About the subject exposure, the results were good to very good for the probability (kappa coefficients ranged from 0.74 to 0.81), the results for the CEI were lower (kappa coefficients ranged from 0.55 to 0.76).

Results of the two ratings for the jobs and subjects exposure

Table 3 shows jobs according to probability of asbestos exposure based on the two rating methods. Among the disagreements, 36 jobs (8%) were classified as exposed (including 6 ‘definite’ attributions)

in the rating “by industry”, whereas the rating “by subject” classified them as not exposed. On the other hand, 6 jobs (1%) were classified as exposed (all with a ‘possible’ attribution) in the rating “by subject”, but as not exposed in the rating “by industry”. The results for exposure attributed to the subjects were similar. The rating “by industry” classified six exposed subjects (6%) as ‘possible’ and ‘probable’ whereas the rating “by subject” classified them as ‘not exposed’ (Table 4). The rating “by subject” classified two exposed subjects (2%) as ‘possible’ while the rating “by industry” classified them as ‘not exposed’. Table 5 shows the distribution according to CEI. For 71% of subjects, the two ratings were in agreement.

Agreement for the jobs and subjects exposure

There was a good agreement for the probability of job exposure between the two ratings: kappa=0.63; weighted kappa=0.79 (Table 6). For the other exposure parameters, agreement was good for type of exposure (kappa=0.77) and for intensity (kappa = 0.71) whereas it was moderate for frequency of exposure (kappa=0.50) (data not shown). If we consider assessment of job asbestos exposure, sensitivity of the rating “by subject” was 82.3% and specificity 97.6%. The agreement was good for the probability of subject exposure with a kappa coefficient of 0.69 and very good when we considered the weighted computation method (weighted kappa=0.84). The agreement concerning the CEI was good with a kappa coefficient of 0.62 and the weighted computation method gave a best result with a weighted kappa coefficient of 0.80. For subject occupational asbestos exposure assessment, the sensitivity and specificity of the rating “by subject” were 91.0% and 93.9%, respectively.

DISCUSSION

The rating “by subject” carried out by the six experts was in agreement with the rating “by industry”, defined as the method of reference, in relation to the probability of occupational asbestos job exposure, the probability and the CEI of occupational asbestos subject exposure. The rating method “by subject” also had good sensitivity (82.3% for job exposure and 91.0% for subject exposure) and good specificity (97.6% for job exposure and 93.9% for subject exposure).

To our best knowledge, this study is the first one that compared the agreement between “by subject” and “by industry” exposure assessment methods. Published concordance studies were between: self-reporting and industrial hygienists assessment [Bauer, et al. 1999;Fritschi, et al. 1996], job-exposure

matrix and industrial hygienists assessment [Stengel, et al. 1993;Stucker, et al. 1993], industrial hygienists assessment and industrial hygiene samples [Friesen, et al. 2008;Fritschi, et al. 2003], self-reporting by the subject, industrial hygienists assessment and job-exposure matrix [Benke, et al. 2001;Nam, et al. 2005;Rybicki, et al. 1997]. Agreement between self-reporting by the subject and industrial hygienists assessment of occupational asbestos exposure was moderate, with a kappa coefficient of 0.51 [Fritschi, et al. 1996]. Two studies had also shown that self-reporting by the subject had good specificity compared with industrial hygienists' assessment but a lower level of sensitivity [Bauer, et al. 1999;Rybicki, et al. 1997]. Agreement between industrial hygienists' assessment and a job-exposure matrix was fair: for occupational asbestos exposure (job histories obtained from family members) kappa coefficient was 0.24 for the cases and 0.34 for the controls [Nam, et al. 2005]; for exposure to organic solvents (job histories obtained from subjects), kappa coefficients varied from 0.29 to 0.45 [Stengel, et al. 1993]. The sensitivity of the job-exposure matrix was poor (<60%), whereas specificity was good (>80%) [Rybicki, et al. 1997;Stengel, et al. 1993]. When the industrial hygienists' assessment was compared with industrial hygiene measurements, sensitivity was very good (90%) [Fritschi, et al. 2003]. The reproducibility of the exposure assessment was characterized by intra-expert agreement. In the study by Benke *et al* where occupational exposure to various chemical products was assessed by three experts, intra-expert agreement varied from 0.60 to 0.71 depending on the experts used [Benke, et al. 2001]. In the study by Rybicki *et al*, intra-expert agreement calculated for a single expert was 0.26 for occupational exposure to copper, 0.56 for lead and 0.57 for iron [Rybicki, et al. 1998]. The reliability of the exposure assessment could also be measured by inter-expert agreement, as in the study by Correa *et al* where occupational exposure to lead was assessed by three experts, inter-expert agreement was fair (kappa=0.32) [Correa, et al. 2006] whereas in the study by Mannetje *et al* where occupational exposure to 70 occupational agents was assessed by eight teams of experts, agreement was moderate (kappa=0.45) [Mannetje, et al. 2003]. In a case-control study similar to our own, which looked into pleural mesothelioma and occupational asbestos exposure [Rodelsperger, et al. 2001], agreement between two experts was good for the subjects' exposure status (not exposed/exposed) (kappa=0.72). All these data confirm the validity of using job histories to assess exposure compared with other methods and also the reliability of this method, especially when dealing with asbestos exposure.

In our study, there was a wide range in the distribution of the 457 jobs among industries and occupations. There were similar proportions of jobs in the manufacturing sector (26.5%) and the service sector (26.7%). More than half of the occupations were laboring jobs, which was similar to the distribution of jobs across the entire case-control study in the PNSM, which included a total of 7134 jobs. One third of these were in the manufacturing sector, 28.3% in the service sector and 10.7% in construction. For the occupations, 44.7% of jobs consisted of laboring work.

Rating “by industry” was chosen as the reference rating [Iwatsubo, et al. 1998]. The advantage of this method was that the expert was not influenced by the expertise for occupational exposure of a subject’s previous job. It also ensured that homogeneous assessments could be obtained for occupational exposure for the same job. The main disadvantage of this method, however, was to set up it into practice. Rating “by industry” could only be done after all the data have been collected and a sorting process had to be carried out beforehand: all the jobs had to be sorted in increasing order according to the ISIC code then the ISCO code. With this method, the expert was able to set a “standard” exposure assessment for each job then adjust according to the complementary information available in the questionnaire.

Rating “by subject” was the method being tested. With this method, job histories could be assessed while the questionnaires were still to be collected and results of the exposure assessment for a given subject could be acted on quickly. In the context of the PNSM, the result of the occupational exposure assessment may determine recognition of an occupational disease. This method had the advantage of being easy to implement. It was therefore essential to envisage putting it in place quickly: there was no sorting process to be carried out beforehand, subjects were rated one after the other, jobs were presented in chronological order, the order established by the subjects themselves when they filled in the questionnaire. However, rating “by subject” may lead to bias in job classification. The expert may assess the same job differently according to available information provided by the subjects, since there was no previously established standard assessment for a given job. This method was difficult for the expert as he moved from one job to another and must start a new train of thought for each job, but it was simple to put in place in organizational terms.

The good intra-expert agreement in our study showed the good reliability of experts. Kappa coefficients were higher than those of Benke *et al* where kappa coefficients for three experts were 0.60, 0.64 and 0.71 for all chemical exposure [Benke, et al. 2001]. In Siemiatycki *et al*, that studied the

reliability of an expert assessment for occupational exposure of chemical substances [Siemiatycki, et al. 1997], the intra-expert agreement was realized on a consensus of two experts and the intra-rater agreement was very good ($\kappa=0.80$). The time between two assessments can act on the reliability. In the first study [Benke, et al. 2001], the time between the two assessments was three months against four years in the second [Siemiatycki, et al. 1997]. Because of a time-lag of one month in our study, we can't exclude a recall bias. Nevertheless, the rating procedure must minimize this bias because only coordinators manipulated the questionnaires during the ratings to avoid a visual memory of the questionnaires for the experts. The presence of coordinators could minimize this bias. Indeed, a coordinator described the job to the experts and at the same time another coordinator noted the main information on a board. The expert didn't realize the assessments on the questionnaires completed by the subjects; they can't have a visual memory.

We decided to calculate kappa coefficients and weighted kappa coefficients: this is justified when there is a variable with more than two modalities. It shows the degree of disagreement by giving greater weight to large differences between ratings compared with smaller ones [Cohen 1968]. In our study, the weighted kappa coefficients were slightly better than the non-weighted. Disagreements were minor and were usually confined to exposed jobs/subjects and less frequently to exposed/not exposed status. In table 3, 42 jobs (9%) were affected by a disagreement about the exposed/not exposed status of the job, whereas 59 exposed jobs (13%) were involved in a disagreement over probability. In the tables 4 and 5, 8% of the subjects had a status exposed/non exposed which differed by the two ratings, whereas the disagreement over probability involved 13% and over the CEI 21%. We preferred to use the kappa coefficient to calculate agreement according to the CEI between the two rating methods, rather than the intra-class correlation coefficient used for quantitative variables [Fleiss and Cohen 1973], to enable us to compare results more easily with those from other exposure parameters.

CONCLUSION

The results of this study provide some new elements relating to the choice of rating procedure when assessing retrospective occupational exposure. As the results from the rating "by industry" were in a good or very good agreement with rating "by subject", we decided to use the rating "by subject" to

assess occupational asbestos exposure in routine in the PNSM. This method is definitely practical in epidemiological studies that require quick feedback on occupational exposures for compensation.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank the PNSM Scientific Committee (P Boffetta, E Chailleux, J Esteve, J Faivre, and D Hemon).. The PNSM is supported by the National Institute for Public Health Surveillance (InVS), the Ministries of Labour and Health, and the Foundation for Medical Research (one-time grant).

PNSM Study Group

Steering Committee: M Goldberg (Scientific Coordinator, PNSM), A Gilg Soit Ilg (Operational Coordinator, PNSM), E Imbernon (Head, PNSM), P Rolland (Head, Pilot Center), S Ducamp (Pilot Center), F Galateau-Salle (Head, MESOPATH Center; Head, MESONAT Registry), N Le Stang (MESONAT Registry), P Astoul (Head, Clinical Center), C Frenay (Clinical Center), C Boutin (Clinical Center), P Brochard (Head, Etiology Center), C Gramond (Etiology Center), M Saves (Etiology Center), JC Pairon (Head, Social Medical Center), and S Chamming's (Social Medical Center)

References

- Bauer EP, Romitti PA, Reynolds SJ. 1999. Evaluation of reports of periconceptual occupational exposure: maternal-assessed versus industrial hygienist-assessed exposure. *Am J Ind Med* 36: 573-578.
- Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G, Forbes A, Kauppinen T. 2001. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. *Appl Occup Environ Hyg* 16: 84-91.
- Cicchetti D, Allison T. 1971. A new procedure for assessing reliability of scoring EEG sleep recordings. *Am J EEG Technol* 11: 101-109.
- Cohen J. 1968. Weighted kappa: nominal scale agreement with provision for scaled disagreement or partial credit. *Psychol Bull* 70: 213-220.
- Correa A, Min YI, Stewart PA, Lees PS, Breysse P, Dosemeci M, Jackson LW. 2006. Inter-rater agreement of assessed prenatal maternal occupational exposures to lead. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76: 811-824.
- Fleiss J. 1981. The measurement of interrater agreement. *Statistical-Methods for Rates and Proportions*. New York: Wiley: 212-237.
- Fleiss J, Cohen J. 1973. The equivalence of weighted kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and psychological measurement* 33: 613-619.
- Friesen MC, Davies HW, Ostry A, Teschke K, Demers PA. 2008. Impact of expert versus measurement-based occupational noise exposure estimates on exposure-response relationships. *Int Arch Occup Environ Health* 81: 837-844.
- Fritschi L, Nadon L, Benke G, Lakhani R, Latreille B, Parent ME, Siemiatycki J. 2003. Validation of expert assessment of occupational exposures. *Am J Ind Med* 43: 519-522.
- Fritschi L, Siemiatycki J, Richardson L. 1996. Self-assessed versus expert-assessed occupational exposures. *Am J Epidemiol* 144: 521-527.
- Galateau-Salle F. 2006. *Pathology of malignant mesothelioma* London: Springer Verlag. 198 p.
- Galateau-Salle F, Copin MC, Delajartre AY, Vignaud JM, Astoul P, Pairen JC, Le Pimpec-Barthes F, Brochard P. 2006. [Which criteria for the anatomopathologic diagnosis of malignant pleural mesothelioma?]. *Rev Mal Respir* 23: 11S37-44.

- Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Saves M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Pairon JC, Astoul P, Galateau-Salle F, Brochard P. 2006. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med* 63: 390-395.
- ILO. 1968. International Standard Classification of Occupations (ISCO) Geneva: International Labour Office. 415 p.
- INSEE. 1992. Nomenclature d'Activités Française (NAF) Paris: French National Institute of Statistics and Economic Studies. 417 p.
- INSEE. 1994. Nomenclature des Professions et Catégories Socioprofessionnelles (PCS) Paris: French National Institute of Statistics and Economic Studies. 417 p.
- Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, Orłowski E, Galateau-Salle F, Bignon J, Brochard P. 1998. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 148: 133-142.
- Kauppinen TP. 1994. Assessment of exposure in occupational epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 20 Spec No: 19-29.
- Landis JR, Koch GG. 1977. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33: 159-174.
- Mannetje A, Fevotte J, Fletcher T, Brennan P, Legoza J, Szeremi M, Paldy A, Brzezniccki S, Gromiec J, Ruxanda-Artenie C, Stanescu-Dumitru R, Ivanov N, Shterengorz R, Hettychova L, Krizanova D, Cassidy A, van Tongeren M, Boffetta P. 2003. Assessing exposure misclassification by expert assessment in multicenter occupational studies. *Epidemiology* 14: 585-592.
- McGuire V, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Longstreth WT, Jr. 1998. Assessment of occupational exposures in community-based case-control studies. *Annu Rev Public Health* 19: 35-53.
- Nam JM, Rice C, Gail MH. 2005. Comparison of asbestos exposure assessments by next-of-kin respondents, by an occupational hygienist, and by a job-exposure matrix from the National Occupational Hazard Survey. *Am J Ind Med* 47: 443-450.
- Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlabein H, Romer W, Woitowitz HJ. 2001. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med* 39: 262-275.

- Rybicki BA, Johnson CC, Peterson EL, Kortsha GX, Gorell JM. 1997. Comparability of different methods of retrospective exposure assessment of metals in manufacturing industries. *Am J Ind Med* 31: 36-43.
- Rybicki BA, Peterson EL, Johnson CC, Kortsha GX, Cleary WM, Gorell JM. 1998. Intra- and inter-rater agreement in the assessment of occupational exposure to metals. *Int J Epidemiol* 27: 269-273.
- Siemiatycki J, Fritschi L, Nadon L, Gérin M. 1997. Reliability of an expert rating procedure for retrospective assessment of occupational exposures in community-based case-control studies. *American journal of Industrial Medicine*. p 280-286.
- Stengel B, Pisani P, Limasset JC, Bouyer J, Berrino F, Hemon D. 1993. Retrospective evaluation of occupational exposure to organic solvents: questionnaire and job exposure matrix. *Int J Epidemiol* 22 Suppl 2: S72-82.
- Stucker I, Bouyer J, Mandereau L, Hemon D. 1993. Retrospective evaluation of the exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: comparative assessments with a job exposure matrix and by experts in industrial hygiene. *Int J Epidemiol* 22 Suppl 2: S106-112.
- Teschke K, Olshan AF, Daniels JL, De Roos AJ, Parks CG, Schulz M, Vaughan TL. 2002. Occupational exposure assessment in case-control studies: opportunities for improvement. *Occup Environ Med* 59: 575-593; discussion 594.
- UNSO. 1968. International Standard Industrial Classification of All Economic Activities (ISIC) New York: United Nations Statistical Office. 266 p.

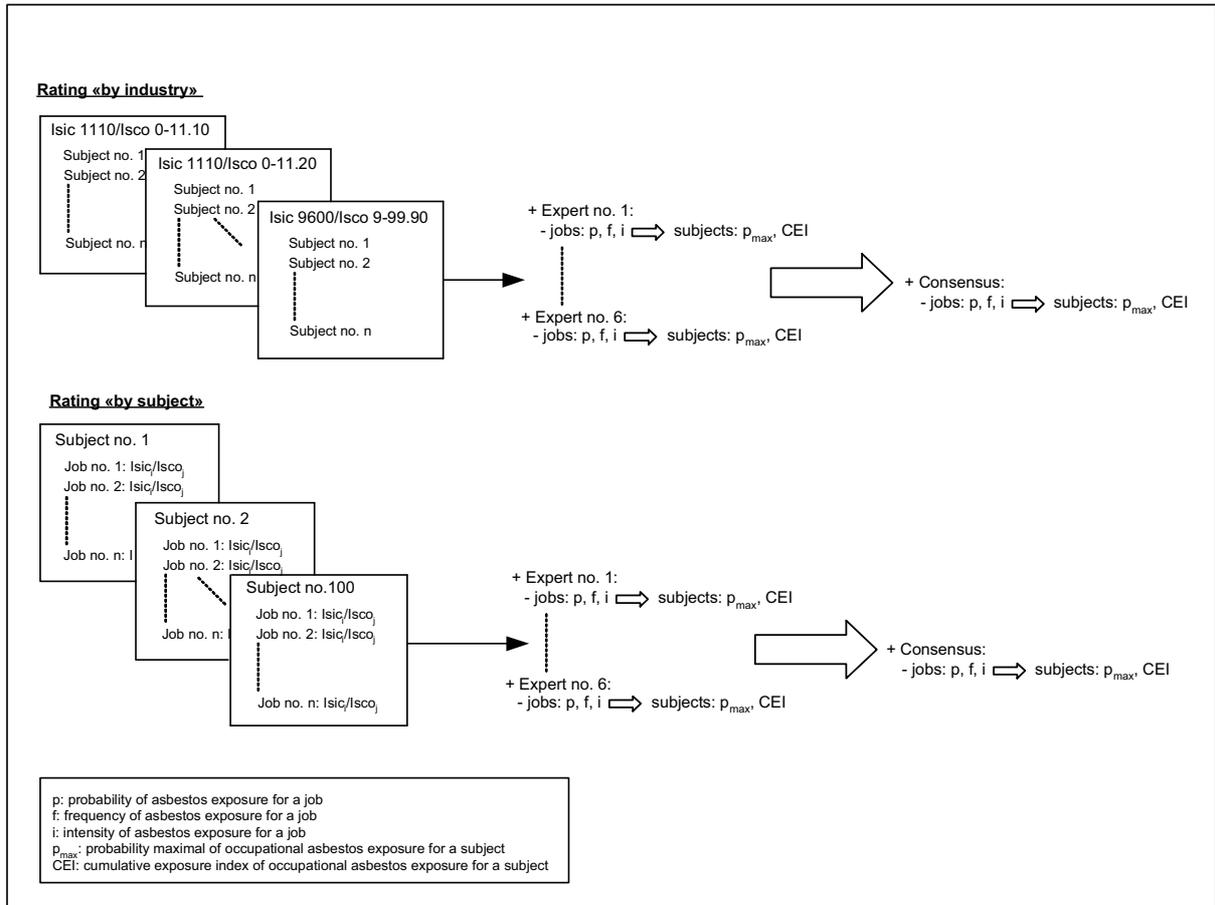


Figure 1: Summary of ratings carried out

Table 1: Distribution of reported industries (ISIC rev.2 major division) and occupations (ISCO Edition 1968 major group) for the cases and controls

	Jobs of cases (N=248)		Jobs of controls (N=209)		Jobs of all subjects (N=457)	
	n	%	n	%	n	%
ISIC rev.2 major division						
1 Agriculture, hunting, forestry and fishing	27	10.9	16	7.7	43	9.4
2 Mining and quarrying	3	1.2	2	0.9	5	1.1
3 Manufacturing	77	31.1	44	21.0	121	26.5
4 Electricity, gas and water	13	5.3	0	0.0	13	2.8
5 Construction	49	19.8	16	7.7	65	14.2
6 Wholesale and retail trade and restaurants and hotels	14	5.6	24	11.5	38	8.3
7 Transport, storage and communication	12	4.8	24	11.5	36	7.9
8 Financing, insurance, real estate and business services	7	2.8	7	3.3	14	3.1
9 Community, social and personnel services	46	18.5	76	36.4	122	26.7
ISCO edition 1968 major group						
0/1 Professional, technical and related workers	15	6.0	35	16.7	50	10.9
2 Administrative and managerial workers	13	5.2	8	3.8	21	4.6
3 Clerical and related workers	16	6.5	30	14.4	46	10.1
4 Sales workers	10	4.0	20	9.5	30	6.6
5 Service workers	29	11.7	25	12.0	54	11.8
6 Agricultural, animal husbandry and forestry workers, fishermen and hunters	22	8.9	15	7.2	37	8.1
7/8/9 Production and related workers, transport equipment operators and laborers	143	57.7	76	36.4	219	47.9

Table 2: Intra-expert agreement between the ratings “by industry” and “by subject” for the job exposure and subject exposure.

	Weighted kappa coefficient					
	Expert no. 1	Expert no. 2	Expert no. 3	Expert no. 4	Expert no. 5	Expert no. 6
Jobs						
Probability of exposure	0.75	0.76	0.69	0.69	0.70	0.75
Subjects						
Highest probability of exposure	0.79	0.77	0.81	0.74	0.80	0.78
Cumulative exposure index (f/ml-years)	0.76	0.55	0.74	0.67	0.75	0.67

Table 3: Probability of asbestos exposure of jobs (N=457) from the ratings “by industry” and “by subject” from the six experts

Rating “by subject”	Rating “by industry”					Total
	Not exposed	Possible	Probable	Definite		
Not exposed	n	247	20	10	6	283
	% of total	54.1	4.4	2.2	1.3	61.9
Possible	n	6	15	22	0	43
	% of total	1.3	3.3	4.8	0.0	9.4
Probable	n	0	3	9	15	27
	% of total	0.0	0.7	2.0	3.9	5.9
Definite	n	0	0	19	85	104
	% of total	0.0	0.0	4.2	18.6	22.8
Total	n	253	38	60	106	457
	%	55.4	8.3	13.1	23.2	100.0

Table 4: Highest probability of asbestos exposure of subjects (N=100) from the ratings “by industry” and “by subject” from the six experts

Rating “by subject”	Rating “by industry”					Total
	Not exposed	Possible	Probable	Definite		
Not exposed	31	4	2	0	37	
Possible	2	4	5	0	11	
Probable	0	2	4	1	7	
Definite	0	0	5	40	45	
Total	33	10	16	41	100	

Table 5: Cumulative exposure index (f/ml-years) of subjects (N=100) from the ratings “by industry” and “by subject” from the six experts

Rating “by subject”	Rating “by industry”						Total
	Not exposed	>0-0.01	>0.01-0.1	>0.1-1	>1-10	>10	
Not exposed	31	1	3	1	1	0	37
>0-0.01	0	1	0	0	0	0	1
>0.01-0.1	0	0	5	1	0	0	6
>0.1-1	2	0	6	12	3	0	23
>1-10	0	0	0	6	9	2	17
>10	0	0	0	1	2	13	16
Total	33	2	14	21	15	15	100

Table 6: Kappa coefficients for agreement of jobs (N=457) and subjects (N=100) exposure to asbestos between the ratings “by industry” and “by subject” from the six experts

	Computation method	Kappa (95% CI)	Sensibility	Specificity
Jobs			82.3%	97.6%
Probability of exposure	Unweighted	0.63 (0.57-0.68)		
	Weighted	0.79 (0.75-0.83)		
Subjects			91.0%	93.9%
Highest probability of exposure	Unweighted	0.69 (0.58-0.79)		
	Weighted	0.84 (0.78-0.91)		
Cumulative exposure index (f/ml-years)	Unweighted	0.62 (0.51-0.74)		
	Weighted	0.80 (0.72-0.88)		