



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



SÉRIE « SUIVI POST-PROFESSIONNEL APRÈS EXPOSITION À L'AMIANTE »
Coordonnée par J.-C. Dalphin

Quels sont les objectifs du suivi post-professionnel, les bénéfices attendus et les risques possibles ? Objectifs médicaux en termes de morbidité, mortalité et qualité de vie[☆]

Follow-up of subjects occupationally exposed to asbestos, what are the objectives, the benefits, and the possible risks?

J.-C. Dalphin

UMR CNRS 6249 chrono-environnement, service de pneumologie, hôpital Jean-Minjoz, université de Franche-Comté, CHU de Besançon, 3, boulevard Alexandre-Fleming, 25030 Besançon cedex, France

Reçu le 14 juin 2011 ; accepté le 25 juin 2011
Disponible sur Internet le 17 novembre 2011

MOTS CLÉS

Dépistage ;
Bénéfices ;
Risques ;
Maladies respiratoires ;
Cancer bronchique ;
Amiante

Résumé Le suivi post-professionnel après exposition à l'amiante (SPPA) est susceptible d'apporter aux sujets concernés des bénéfices : (1) individuels, à la fois médicaux, par le dépistage des maladies liées à l'amiante, et sociaux par la prise en charge au titre des maladies professionnelles et/ou la réparation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA) ; (2) collectifs, par la mise en place d'une surveillance épidémiologique (suivi de cohortes) à même d'évaluer l'impact du SPPA en termes de bénéfices de santé et d'indemnisation. Les atteintes respiratoires liées à l'amiante sont : les cancers (mésothéliome pleural malin primitif et cancers bronchiques primitifs [CBP]), la fibrose pulmonaire induite par l'amiante (asbestose) et les atteintes pleurales (plaques pleurales, fibrose de la plèvre viscérale et pleurésie bénigne). Compte tenu des données actuellement disponibles et de la performance des outils qui peuvent être utilisés, l'intérêt médical et de Santé publique d'un dépistage du mésothéliome n'est pas démontré. Le diagnostic des CBP à un stade précoce est théoriquement susceptible d'améliorer le pronostic des sujets dépistés, notamment par l'identification tomographique de stades I (nodules pulmonaires). Celle-ci est fréquente mais induit un nombre élevé de faux-positifs. Dans l'attente des résultats de plusieurs essais randomisés internationaux, l'intérêt d'un

[☆] Nous remercions la Haute Autorité de santé de nous avoir autorisés à reproduire ce texte. Il est également consultable sur le site <http://www.has-sante.fr> rubrique « Toutes nos publications ».

Adresse e-mail : jean-charles.dalphin@univ-fcomte.fr

programme de dépistage du CBP dans une population à risque n'est pas démontré. Il n'y a pas de traitement efficace de l'asbestose. Mais celle-ci est un facteur de risque indépendant de CBP. Elle témoigne également d'une exposition forte à l'amiante. Le sevrage tabagique chez les sujets atteints d'asbestose est ainsi susceptible de diminuer l'incidence de CBP. Il n'y a pas de traitement efficace des atteintes pleurales bénignes, mais celles-ci peuvent constituer un marqueur d'exposition à l'amiante. La présence de plaques pleurales n'est pas un facteur étiologique démontré des cancers thoraciques. Le SPPA est susceptible d'entraîner des risques pour la santé : notamment irradiations répétées et gestes invasifs liés aux procédures diagnostiques et de suivi. Il doit également considérer les conséquences psychologiques inhérentes à tout programme de dépistage. En conclusion, le SPPA peut être à même de réduire la mortalité par CBP par le dépistage de formes localisées de CBP et son incidence par la mise en place d'un programme ciblé de sevrage tabagique. Ces bénéfices théoriques, qui ne sont pour l'instant pas démontrés, sont à mettre en perspective avec les risques pour la santé et les risques psychologiques, liés à la fois au dépistage et à la procédure diagnostique.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Screening;
Benefits;
Risks;
Respiratory diseases;
Lung cancer;
Asbestos

Summary The follow-up of workers occupationally exposed to asbestos has two possible beneficial effects: (1) individually, both medical by screening for diseases related to asbestos and social by notification of occupational disease and/or compensation from the indemnity funds for asbestos victims; (2) collectively, by the establishment of epidemiological surveillance (follow-up of cohorts) and evaluation of the impact of follow-up in terms of health benefits and compensation. The respiratory disorders related to asbestos are: cancer (malignant pleural mesothelioma and bronchial carcinoma), asbestos-related pulmonary fibrosis, and pleural disease (plaques, pleural fibrosis and benign pleurisy). In the light of the data currently available and the effectiveness of the tools used, medical and public health benefits of screening for mesothelioma have not been demonstrated. The early diagnosis of primary bronchial carcinoma can theoretically improve the prognosis of the subjects screened, particularly by identification of stage I disease on CT (pulmonary nodules). This is a common finding but there are a large number of false-positives. While we await the results of several international randomised trials, the benefits of a screening programme for bronchial carcinoma in the population at risk have not been demonstrated. There is no effective treatment for asbestosis but this is an independent risk factor for bronchial carcinoma and it is evidence of heavy asbestos exposure. Stopping smoking in subjects suffering from asbestosis will reduce the incidence of bronchial carcinoma. There is no effective treatment for asbestos-related benign pleural diseases but these are markers of exposure. The presence of pleural plaques has not been shown to be an aetiological factor for thoracic cancers. Post-occupational follow-up may involve risks to health, particularly repeated irradiation and invasive diagnostic procedures. It is also necessary to consider the psychological consequences inherent in all screening programmes. In conclusion, post-occupational follow-up might reduce the mortality of lung cancer by screening for localised disease and its incidence by a targeted anti-smoking programme. The theoretical benefits, that have not yet been demonstrated, have to be seen in perspective with the risks to physical and psychological health related to both screening and diagnostic procedures.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction – cadre de la présentation

Le suivi post-professionnel après exposition à l'amiante (SPPA) est susceptible d'apporter aux sujets concernés des bénéfices :

- individuels, à la fois médicaux, par le dépistage des maladies liées à l'amiante, et sociaux, par la prise en charge au titre des maladies professionnelles et/ou la réparation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA) ;
- collectifs, par la mise en place d'une surveillance épidémiologique (suivi de cohortes) à même d'évaluer l'impact du SPPA en termes de bénéfices de santé et d'indemnisation.

La présente contribution est limitée aux objectifs médicaux individuels et revient à évaluer a priori l'impact médical du SPPA et à argumenter la pertinence ou non d'une stratégie de dépistage des sujets ayant été exposés.

Dans ce cadre, plus précisément, les deux questions auxquelles ce rapport se propose de répondre sont :

- la pertinence ou non d'un programme de dépistage des sujets ayant été exposés à l'amiante selon les critères OMS, en se référant essentiellement aux critères de Santé publique, médicaux et techniques, compte tenu qu'il y a très peu de publications dans la littérature qui permettent d'évaluer a priori les aspects médico-économiques ;
- dans l'hypothèse où le SPPA est justifié pour des raisons non strictement médicales (sociales, sociétales...), quel

est le bénéfice individuel attendu, notamment en termes de mortalité et de morbidité ?

En fonction de ces objectifs principaux de travail, la suite de ce rapport sera organisée selon l'architecture suivante :

- méthode de travail et stratégie de recherche bibliographique ;
- pertinence ou non d'un programme de dépistage selon les critères de l'OMS ;
- bénéfice médical éventuel du SPPA ;
- risques pour la santé du SPPA ;
- aspects médico-économiques ;
- synthèse générale.

Méthode de travail et stratégie de recherche bibliographique

Méthode de travail

Les recherches de documents sources et bibliographiques ont été faites pour l'essentiel avant la réception des questions de la Commission d'Audition, afin de livrer en temps voulu à la HAS le texte de synthèse. Mais, dans la mesure du possible, le texte long tiendra compte des questions et sous-questions posées.

Recherches bibliographiques

Elles concernent des documents publiés après la Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante, qui a eu lieu en 1999 à Paris [1]. Mais, certains documents bibliographiques antérieurs à cette Conférence ont été cités.

Cette recherche a été fondée sur l'interrogation de bases de données bibliographiques, des sites Internet des sociétés savantes concernées, des agences d'évaluation, des agences sanitaires et autres organismes officiels, auxquelles se sont ajoutées quelques références proposées par les membres de la Commission d'Audition.

Seule la base de données bibliographiques Medline (National Library of Medicine, États-Unis) a été consultée. Les termes de recherche sont des termes issus du thésaurus Medline ou des termes du titre ou du résumé déterminés par le sujet traité. Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET », « OU », « SAUF ».

Pertinence d'un programme de dépistage des sujets ayant été exposés à l'amiante selon les critères de l'OMS

Critères de l'OMS

En termes de Santé publique, le choix de réaliser un dépistage se fait sur la base de nombreux paramètres que l'OMS a synthétisés en dix critères. Ces critères se réfèrent à la maladie que l'on souhaite dépister, aux tests de dépistage utilisés, à l'efficacité et à l'acceptabilité du traitement, aux possibilités de mise en œuvre du dépistage et de la prise en charge des personnes dépistées et enfin au coût.

Ces critères sont synthétisés dans l'Encadré 1 .

Encadré 1 Critères auxquels doivent répondre les dépistages, selon l'Organisation mondiale de la santé (1970) [2,3].

1. La maladie dont on cherche les cas doit constituer une menace grave pour la Santé publique.
2. Un traitement d'efficacité démontrée doit pouvoir être administré aux sujets chez lesquels la maladie a été décelée.
3. Les moyens appropriés de diagnostic et de traitement doivent être disponibles.
4. La maladie doit être décelable pendant une phase de latence ou au début de la phase clinique.
5. Une épreuve (ou un examen de dépistage) efficace doit être disponible.
6. L'épreuve utilisée doit être acceptable pour la population.
7. L'histoire naturelle de la maladie doit être connue, notamment de la phase de latence à la phase symptomatique.
8. Le choix des sujets qui recevront un traitement doit se faire selon les critères préétablis.
9. Le coût de la recherche des cas (y compris de diagnostic et de traitement des sujets jugés malades) ne doit pas être disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux.
10. Une continuité dans la recherche de cas doit être assurée, le dépistage ne doit pas être considéré comme une opération exécutée « une fois pour toutes ».

Application à la pathologie liée à l'exposition à l'amiante

Les critères OMS s'appliquent à une maladie. Dans le cas présent, il s'agit de plusieurs maladies : les cancers (mésothéliome pleural malin primitif et cancer bronchique primitif [CBP]), la fibrose pulmonaire induite par l'amiante (asbestose) et les atteintes pleurales (plaques pleurales, fibrose de la plèvre viscérale et pleurésie bénigne).

Cancers thoraciques

Le CBP répond aux deux premiers critères de l'OMS («... menace grave pour la Santé publique» et «... traitement d'efficacité démontrée...»). Le mésothéliome répond au premier critère, compte tenu de sa gravité (survie moyenne et médiane de survie inférieures à un an) et de sa fréquence, même s'il ne fait pas partie des cancers les plus fréquents. En France, les incidences annuelles sont estimées entre 18 et 23 par million chez l'homme et entre quatre et 5,4 par million chez la femme [4]. Des données récentes prédisent un pic d'incidence plus précoce et peut-être moins élevé que prévu dans plusieurs pays dont la France [4] : les données des registres de cancers du réseau FRANCIM montrent une légère régression de l'incidence du mésothéliome chez l'homme entre 2000 et 2005 mais, dans cette même période, la poursuite d'une constante progression chez la femme.

Cette progression chez la femme pourrait être due à un sous-diagnostic au cours des deux décennies précédant les années 2000. Le SPPA est susceptible de limiter encore ce sous-diagnostic et laisse envisager par conséquent une poursuite de la progression de l'incidence chez la femme dans les années à venir. Ces éléments préfigurent une stabilité de l'incidence au cours des cinq ou dix prochaines années concernées par le programme de surveillance. Ainsi, le mésothéliome, même si son incidence et sa mortalité sont inférieures à celles des cancers pour lesquels un dépistage de masse est actuellement réalisé ou en phase d'évaluation [2,5] constitue, au même titre que le CBP, « une menace grave pour la Santé publique » et répond au critère 1 de l'OMS.

Un traitement d'efficacité démontrée (critère 2) peut être administré aux sujets atteints de CBP diagnostiqué par une procédure de dépistage, c'est-à-dire à un stade précoce [1,6]. En revanche, ce critère 2 n'est pas applicable au mésothéliome. Cette assertion est basée sur de nombreuses études, dont plusieurs essais thérapeutiques comparatifs ou randomisés colligés dans deux revues récentes [7,8]. L'utilisation à un stade précoce d'une chimiothérapie par l'association de sels de platine et d'anti-folates et le développement de « nouvelles » thérapeutiques est susceptible dans un avenir proche de répondre à ce critère 2 d'efficacité démontrée. Le traitement du mésothéliome sera abordé plus longuement dans le chapitre suivant.

Cependant, ces deux cancers ne répondent pas à l'ensemble des autres critères OMS. Notamment, les critères 9 et 5. Il n'y a pas en effet dans la littérature d'analyse médico-économique ou coût-efficacité qui permette de façon reproductible de considérer que le coût de la recherche des cas (y compris le coût de diagnostic et de traitement des sujets dépistés) ne soit pas disproportionné par rapport au coût global des soins médicaux. Cet aspect sera repris dans un chapitre spécifique qui y est consacré. Mais, surtout, il n'y a pas à l'heure actuelle d'examen ou de stratégie de dépistage disponible dont l'efficacité ait été démontrée. Pour le CBP, dans l'attente des résultats définitifs des deux grands essais randomisés internationaux (US-NLST et NELSON) visant à évaluer l'intérêt en termes de mortalité spécifique de la tomodensitométrie thoracique (TDM) faible dose par rapport, à la radiographie standard (US-NLST) et une prise en charge « usuelle » (NELSON), l'intérêt d'un programme de dépistage dans une population à risque n'est pour l'instant pas démontré [6,9–11]. Il n'y a pas à notre connaissance d'essai randomisé dévolu à l'évaluation d'une procédure de dépistage du mésothéliome. Les récentes recommandations françaises [12] et européennes [13] sur la prise en charge du mésothéliome indiquent qu'en l'état actuel de nos connaissances, il n'y a pas d'indication d'un dépistage du mésothéliome ; mais elles recommandent d'évaluer l'utilité de l'imagerie et/ou de marqueurs biologiques dans des populations à forte exposition à l'intérieur de programmes de surveillance systématiques.

Pathologies bénignes

L'asbestose et les atteintes pleurales bénignes liées à l'amiante, considérées individuellement ou associées, ne répondent pas aux critères de dépistage de masse de l'OMS. Notamment, elles ne constituent pas une menace grave pour

la Santé publique et il n'y a pas de traitement d'efficacité démontrée qui pourrait être administré aux sujets dépistés. Ces recommandations ont été émises par la Conférence de consensus de 1999 [1]. Depuis cette date, il n'y a pas eu de donnée scientifique qui justifie de les remettre en cause. Cependant, si dans l'avenir un programme de dépistage de masse des cancers thoraciques chez les sujets exposés à l'amiante devait être mis en place, le diagnostic précoce de ces atteintes bénignes devrait être considéré, à la fois comme un marqueur d'exposition et, dans certaines situations, pour un bénéfice médical individuel. Ces considérations seront développées dans les chapitres suivants.

Synthèse

En l'état actuel de nos connaissances, compte tenu en particulier de l'absence de traitement d'efficacité démontrée, les cancers thoraciques liés à l'amiante ne répondent pas aux critères de dépistage de masse selon l'OMS. Les atteintes bénignes en tant que telles ne justifient pas non plus un dépistage de masse, mais devront être prises en compte si un tel dépistage était justifié à l'avenir pour les pathologies malignes.

Impact médical du SPPA

Même s'il est mis en place pour répondre à des objectifs non prioritairement médicaux, le SPPA doit être valorisé à la fois, au plan scientifique (*aspect non abordé dans ce rapport*) mais également en termes de bénéfice médical individuel. Les objectifs spécifiques étant d'allonger la durée de vie et d'améliorer la qualité de vie des sujets dépistés d'une part et d'autre part, de prévenir l'apparition de maladies liées à l'amiante ou au tabac.

Mésothéliome

Les traitements du mésothéliome sont à l'heure actuelle décevants, mais la stratégie thérapeutique est en voie de standardisation [8,13,14] et plusieurs essais thérapeutiques sont mis en place, qui testent des associations de chimiothérapies dites classiques, des associations utilisant des nouvelles « thérapeutiques » mais aussi l'approche multimodale évaluant des combinaisons chimiothérapie-chirurgie-radiothérapie selon divers schémas. Nous disposons à l'heure actuelle de résultats d'essais randomisés qui ont montré une efficacité relative de la chimiothérapie. Celle-ci est à base de sels de platine, drogue la plus active en monothérapie d'après une méta-analyse publiée en 2002 et qui a revu 88 études [15]. Un premier essai de phase III comparant 222 mésothéliomes traités par cisplatine seul et 226 traités par une combinaison de cisplatine et pemetrexed (anti-folates) a été publié en 2003 [16]. Le traitement combiné était associé à une meilleure réponse (41,3 vs 16,7 % ; $p < 0,001$), une médiane de survie augmentée (12,1 vs 9,3 mois ; $p = 0,002$) et un taux de survie à un an augmenté (50,3 vs 38 % ; $p = 0,012$). Un second essai de phase III a été publié en 2005 en utilisant le raltitrexel en association avec le cisplatine [17]. Ce second essai confirme le premier, avec des différences moins significatives. Une étude de phase II a par ailleurs révélé que le cisplatine

peut être remplacé par le carboplatine, sans perte de chance évidente [18]. Enfin, une étude publiée en 2006 a montré que le délai avant progression était plus long (25 vs 11 semaines) avec une chimiothérapie précoce par rapport à une chimiothérapie plus tardive (différence non significative) [18]. En revanche, il n'y a pas à l'heure actuelle de bénéfice démontré à un traitement de seconde ligne et l'approche multimodale évoquée plus haut, qui a déjà dans le passé été considérée comme efficace sur la base de séries de cas, est en cours d'évaluation. Les traitements palliatifs sont utilisés en pratique de soins mais n'ont pas fait l'objet d'études d'efficacité. L'utilisation de bio-marqueurs (cf. rapport d'expert spécifique) pourrait prédire l'apparition de mésothéliome chez les sujets exposés et pourrait aussi être utile pour évaluer la réponse aux traitements, mais n'a jusqu'à présent pas fait la preuve de son utilité [7].

Ainsi, au terme de cette courte synthèse sur le traitement du mésothéliome, on peut supposer qu'un diagnostic précoce s'accompagne d'un bénéfice individuel pour le malade dépisté, en termes de durée de survie et peut-être de qualité de vie. Mais, ces suppositions ne sont pas étayées par les rares expériences de surveillance des sujets exposés qui prennent en compte spécifiquement le mésothéliome. Par exemple, les premiers résultats de l'expérience canadienne sont décevants [19] : 516 sujets ayant été exposés ont bénéficié d'un dépistage par TDM thoracique faible dose (50–60 mA, 120 kV, 1,25 mm, examens initial puis annuels). Quatre mésothéliomes ont été diagnostiqués, deux pleuraux et deux péritonéaux, dont trois pendant la période de surveillance et, de plus, à un stade avancé.

Cancers bronchiques

Généralités

La survie à dix ans des CBP est de 93 % pour les stades I de moins de 10 mm, de 47 % pour les stades I de plus de 50 mm et de 10 % tous stades confondus [11]. Le pronostic est lié également aux possibilités de résection chirurgicale : dans l'étude I-ELCAP, International Early Lung Cancer Action Program, les stades I réséqués au cours du premier mois après le diagnostic ont un taux de survie à dix ans de 93 % comparé à 82 % pour les autres cas [20]. Dans cette même étude, les stades I non traités sont tous décédés à 48 mois. L'intérêt d'un diagnostic précoce du CBP est donc probable mais, comme nous l'avons indiqué plus haut, l'efficacité d'un programme de dépistage n'est pas démontrée.

Quels que soient les résultats des deux grands essais en cours, une autre question est celle de la transposition des résultats de ces essais qui concernent des sujets fumeurs et ex-fumeurs à des sujets exposés à l'amiante non nécessairement fumeurs.

Dans les paragraphes suivants, nous ferons une brève synthèse des programmes de dépistage du CBP chez les sujets à risque fumeurs et ex-fumeurs, puis aborderons les programmes de surveillance des sujets exposés à l'amiante.

État des lieux des études de dépistage du CBP en population « générale »

Plusieurs revues ont été publiées au cours des trois dernières années, dont quatre offrent un panorama assez exhaustif de l'ensemble des études publiées et en cours [9–11, 20–22].

Ces études concernent des populations de fumeurs et d'ex-fumeurs dans l'immense majorité des cas, des deux sexes avec une légère prédominance masculine, d'âge supérieur à 50 ou 55 ans (sauf trois d'entre elles). La procédure testée est généralement la TDM thoracique faible dose avec un examen de départ et des examens successifs à intervalle régulier. Les procédures de suivi et de diagnostic sont fondées sur l'examen de départ et sur la variation de taille ou de volume des nodules identifiés. L'intervention diagnostique et/ou thérapeutique consiste en une résection ou en des gestes invasifs : ponction biopsie transpariétale notamment. D'autres gestes à visée diagnostique tels que la fibroscopie bronchique, la thoracoscopie ou le PET-Scan sont possibles.

Les principaux résultats sont les suivants. La fréquence des nodules est variable mais, si l'on ne considère que les nodules non calcifiés de taille supérieure ou égale à 5 mm, celle-ci est d'environ 20 %, avec un taux de malignité des nodules également variable mais qui se situe entre 5 et 10 %. Le taux de malignité variant de 1 à 2 % pour les nodules de moins de 7 mm à 15 % pour les nodules de 7 à 20 mm et à 80 % pour les nodules supérieurs à 20 mm. Les CBP détectés sont dans plus de 90 % des cas des cancers non à petites cellules, dont environ trois quart d'adénocarcinomes, cela pour les cas prévalents. La proportion de cancers non à petites cellules et d'adénocarcinomes diminue sensiblement pour les cas incidents. Généralement, plus de 75 % sont des stades I [21], le taux de résécabilité est d'environ 80 % et, quand ce paramètre est analysable [9], le taux de survie à cinq ans supérieur à 70 %. Les performances des procédures de dépistage par TDM thoracique issues des études publiées entre 1966 et 2006 ont fait l'objet d'une revue [21]. Les valeurs médianes de sensibilité (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) étaient respectivement de 81 %, 81 %, 8 % et 99 %. Les Se et VPP augmentent sensiblement lorsque l'on ne considère que les cas incidents de CBP dépistés [9].

Plus récemment, les résultats canadiens du programme international I-ELCAP ont été rapportés sur les premiers 3352 participants enrôlés entre 2003 et 2007 [23] : sujets de 50 ans et plus, avec un tabagisme d'au moins 10 paquets/année, utilisation d'un scanner faible dose, 120 kV, 40–60 mA, coupes 1–1,25 mm, prise en compte des nodules d'au moins 5 mm ou des nodules non solides d'au moins 8 mm. Les résultats montrent des valeurs de Se et de Sp de la procédure diagnostique plus élevées que précédemment, 87,7 et 99,3 % respectivement, tous types histologiques confondus. Parallèlement, les premiers résultats de l'essai randomisé NELSON, qui utilise cette fois le volume des nodules détectés et leur vitesse de croissance comme base de procédure diagnostique, viennent d'être publiés sur un collectif de 7557 participants évalués un an et trois ans après la TDM initiale [24,25]. Les valeurs de Se, Sp, VPP, VPN étaient respectivement, à la première évaluation, 94,6 %, 98,3 %, 35,7 %, 99,9 %, et à la seconde évaluation, 96,4 %, 99 %, 42,2 % et 99,9 %. Cette procédure permet de diminuer très sensiblement les « faux-positifs » (procédures diagnostiques inutiles). Une autre différence importante par rapport aux études antérieures est la faible proportion de CBP de stade I détectés à l'évaluation initiale (64 %). Le taux de détection de CBP (0,9 %) est également inférieur aux taux publiés auparavant.

Les performances améliorées de cette nouvelle procédure diagnostique qui utilise la cinétique de la masse tumorale doivent être considérées dans l'éventuel SPPA car susceptibles d'améliorer le rapport bénéfices–risques tout en diminuant son coût.

Les expériences de dépistage du cancer du poumon dans les populations anciennement exposées à l'amiante

Huit expériences récentes sont résumées ci-dessous, dont certaines détaillées dans d'autres rapports.

Programme pilote français [26]

Ce programme expérimental sur le suivi des personnes retraitées ou inactives ayant été exposées à l'amiante a été réalisé conformément aux conclusions de la Conférence de consensus de 1999 dans les régions Aquitaine, Haute et Basse-Normandie et Rhône-Alpes. Le bilan comprenait entre autres une TDM thoracique réalisée selon un protocole spécifique défini par un comité d'experts. Sur les 122 180 sujets sollicités, il y avait 95 % d'hommes. Cinq mille huit cent cinquante-huit ont eu la TDM thoracique, dont 16,4 % avaient un ou plusieurs nodules pulmonaires signalés spontanément par les radiologues (interprétation non standardisée). Plus de 95 % des sujets répondeurs avaient une exposition intermédiaire ou forte. L'actualisation des données du bilan initial est en cours et le suivi de ces sujets programmé.

Programme ESPRI [27]

Ce programme vise à repérer les artisans retraités exposés à l'amiante au cours de leur carrière professionnelle, pour leur permettre de bénéficier d'un suivi médical. Seuls les retraités ayant eu une exposition intermédiaire ou forte sont orientés vers un suivi médical. Les résultats préliminaires portent sur 313 bilans complets parmi les 1155 bilans proposés. Il y avait plus de 90 % d'hommes, mais seulement 45,7 % de fumeurs ou ex-fumeurs. Suite à la réalisation du scanner, 10 % des sujets avaient des nodules pulmonaires. Le devenir des sujets dépistés ne nous est pas connu.

Programme canadien [19]

Celui-ci a été évoqué plus haut. Sur les 516 sujets dépistés (âge médian de 60 ans), il y avait plus de 95 % d'hommes et 76,6 % de fumeurs. Dix-sept pour cent avaient au moins un nodule de taille supérieure à 5 mm, parmi lesquels 12 % avaient grossi au contrôle TDM réalisé un an après. Six CBP ont été diagnostiqués. Le taux global de malignité des anomalies dépistées était de 2,1 % (incluant les quatre mésothéliomes dépistés). Les auteurs concluent à la faisabilité d'un tel programme.

Programme italien 1 [28]

Un total de 1119 (58 % des sujets sollicités) hommes, anciennement exposés à l'amiante, ont été examinés parmi lesquels 65 % étaient fumeurs ou ex-fumeurs, dont l'âge moyen était de 57 ans et l'exposition cumulée à l'amiante de 123 fibres/mL par année. Les nodules détectés ont conduit à 16 biopsies et au diagnostic de cinq CBP (0,4 %), dont un seul de stade IA. Le taux d'incidence des CBP était équivalent à celui de la population générale de sexe masculin et du même âge dans la même région.

Programme italien 2 [29]

Ce programme évalue la faisabilité d'une TDM thoracique faible dose pour le diagnostic précoce des CBP et mésothéliomes sur une population de 1040 volontaires de 40 à 75 ans, exposés ou anciennement exposés à l'amiante, enrôlés en 2002 et 2003. Il y avait 44 % de fumeurs et ex-fumeurs. Huit pour cent des sujets avaient des nodules non calcifiés supérieurs ou égaux à 5 mm en TDM, alors que 70 % avaient des anomalies pleurales. Neuf cas de CBP non à petites cellules (huit de stade I, trois adénocarcinomes) ont été dépistés et tous ont été réséqués. Il y avait 11 faux-positifs. Le taux de cancers thoraciques détectés est de 1 %, soit autant que dans une population de fumeurs du même âge.

Programme finlandais [30]

Il s'agit d'un dépistage du CBP par TDM thoracique et radiographie pulmonaire standard chez 602 sujets âgés de 38 à 81 ans, exposés à l'amiante et porteurs d'une pathologie bénigne, plaques bilatérales ou asbestose. Il y avait 97 % de fumeurs. Des nodules non calcifiés de plus de 5 mm ont été détectés en TDM dans 18,4 % des cas. Cinq (0,83 %) cancers ont été dépistés : quatre CBP (deux adénocarcinomes, trois de stade I ou II) et un mésothéliome péritonéal. Un seul CBP a pu être réséqué. Avec la procédure diagnostique utilisée, moins spécifique que dans des expériences plus récentes, 106 faux-positifs ont été notés.

Programme allemand [31]

L'objectif était de dépister les CBP en TDM thoracique faible dose dans une population à risque élevé. Sur 5389 sujets, à partir d'un index de risque combiné (calculé à partir de l'âge, du tabagisme et de l'exposition à l'amiante), 316 sujets ont été identifiés, dont 187 âgés de 45 à 78 ans ont bénéficié de la procédure. Quatre-vingt-huit pour cent avaient des nodules pulmonaires (quels que soient la taille et l'aspect, y compris calcifié). Neuf CBP ont été dépistés, dont quatre épidermoïdes et deux cancers à petites cellules. Le taux de malignité était de 4,28 %, logiquement le plus élevé jusqu'ici publié.

Programme espagnol [32]

L'objectif était d'évaluer l'efficacité de la TDM thoracique faible dose dans le diagnostic précoce des CBP chez des sujets à risque, fumeurs, dont seulement une partie était exposée à l'amiante. Quatre cent soixante-dix sujets ont bénéficié de la procédure diagnostique parmi les 482 répondeurs. Cinq CBP (adénocarcinomes) ont été diagnostiqués, un prévalent et quatre incidents. Deux sujets (28 %) ont été considérés comme faux-positifs.

Synthèse

Les études de dépistage du CBP par TDM thoracique en population « générale » montrent que la procédure est faisable et performante (si l'on excepte une faible valeur prédictive positive liée aux faux-positifs et à la fréquence des CBP dans les populations enrôlées).

Elle permet de détecter fréquemment des formes localisées résécables et la survie des CBP dépistés est très largement supérieure à celle des CBP diagnostiqués en dehors d'un programme de dépistage.

Cette procédure est donc susceptible d'entraîner un bénéfice médical chez le sujet dépisté, ce qui doit cependant être confirmé par les essais randomisés en cours.

Quels que soient les résultats de ces essais, même s'ils sont positifs, il n'est pas certain que l'on puisse les extrapoler à la population exposée à l'amiante.

En effet, les études en population « générale » s'adressent à des fumeurs des deux sexes et identifient une très grande proportion d'adénocarcinomes.

En cas d'exposition à l'amiante, les programmes pilotes en cours montrent que la population est très majoritairement masculine et contient une proportion élevée de non-fumeurs.

Il est possible ainsi que la proportion d'adénocarcinomes et de formes périphériques résécables soit moindre.

Asbestose

Bénéfice médical « direct » d'un diagnostic précoce

La Conférence de consensus de 1999 [1] a indiqué que l'asbestose avait les mêmes caractéristiques cliniques, radiologiques et évolutives que la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). Depuis cette date, il n'y a pas eu de publication dans la littérature qui permette de remettre en cause cette notion, même si des différences au niveau de l'analyse TDM sont souvent relevées. Il n'y a pas de traitement d'efficacité démontrée de l'asbestose. Les consensus American Thoracic Society/European Respiratory Society (ATS-ERS) de 2002 et 2009 ne formulent aucune recommandation forte en faveur d'un quelconque traitement de la FPI [33,34]. On peut donc considérer qu'il n'y a pas de bénéfice médical à dépister l'asbestose.

Relations asbestose, CBP et exposition à l'amiante

L'asbestose est un facteur de risque de CBP dans la mesure où les sujets qui en sont porteurs ont un risque accru de développer un CBP par rapport à ceux qui en sont indemnes. Cette relation n'est pas due uniquement à l'exposition à l'amiante et il est établi que la fibrose pulmonaire est un facteur de risque indépendant (de l'amiante) de CBP [35]. Mais, ces notions s'appuient uniquement sur les données d'examens radiographiques thoraciques standard. Les résultats doivent être confirmés par des études comportant une évaluation rigoureuse des expositions et des examens TDM thoraciques. Quoi qu'il en soit, facteur étiologique ou simple facteur de risque, la découverte d'une asbestose sur un examen de dépistage doit faire considérer la personne dépistée à haut risque de CBP, surtout si elle est fumeuse. Un sujet ayant eu une exposition à l'amiante forte ou intermédiaire, fumeur et porteur d'une asbestose a un risque très élevé de développer un CBP et pourrait bénéficier d'une procédure de surveillance spécifique, mais aussi d'un programme ciblé de sevrage tabagique afin de diminuer l'incidence du CBP et des autres maladies liées au tabac.

La présence d'une asbestose est classiquement un indicateur de forte exposition à l'amiante et peut ainsi être utilisée dans un SPPA pour identifier des populations à haut risque. Cette notion doit toutefois être reconsidérée compte tenu d'une diminution sensible de l'intensité de l'exposition au cours des deux ou trois dernières décennies. Une étude finlandaise destinée entre autre à sélectionner les candidats au dépistage TDM a montré que, même chez des sujets a priori fortement exposés, l'asbestose

était caractérisée à l'heure actuelle par une fibrose peu intense, sans relation significative avec l'exposition [36]. L'étude pilote française résumée plus haut [26] n'a quant à elle trouvé qu'une relation faible entre exposition et asbestose. La fréquence d'anomalies interstitielles compatibles avec une asbestose est dans ce programme de l'ordre de 6%, dans la fourchette des autres programmes européens (2–8%). Une autre étude française réalisée sur une population de sujets fortement exposés en Normandie a révélé une prévalence d'anomalies compatibles avec une asbestose de 6% [37]. Elle a permis également d'observer que le délai depuis la première exposition et l'exposition cumulée étaient deux variables indépendantes, significativement associées au risque d'asbestose. L'exposition cumulée étant probablement la plus discriminante [38].

Atteintes pleurales bénignes

Bénéfice médical « direct » d'un diagnostic précoce

Les atteintes pleurales bénignes sont fréquentes, de 10 à 40% des sujets dépistés dans les programmes de SPPA européens les plus récents. Elles sont faciles à identifier en TDM thoracique, notamment les plaques calcifiées. Cependant, il n'existe pas de traitement d'efficacité prouvée de ces anomalies pleurales. La Conférence de consensus de 1999 indiquait qu'il n'y avait pas de bénéfice médical à les dépister. Depuis cette date, il n'y a pas de publication scientifique qui permette de remettre en cause cette recommandation et il n'y a pas de bénéfice médical à un diagnostic précoce des atteintes pleurales bénignes.

Relation atteintes pleurales bénignes et cancers thoraciques

Les atteintes pleurales sont associées à un risque accru de CBP et de mésothéliome, comparativement au risque de la population générale. Il est généralement admis que cette association est liée à l'exposition à l'amiante, l'atteinte pleurale étant ainsi un facteur de risque et non un facteur étiologique de CBP. Ces considérations sont toutefois loin de faire l'unanimité, comme en témoignent les récents avis d'expert publiés par les sociétés savantes américaines en 2004 [39] et 2009 [40].

Quoi qu'il en soit, la présence de plaques pleurales est un indicateur d'exposition qui, compte tenu de sa fréquence, peut être utilisée dans un programme de SPPA.

Autre bénéfice médical éventuel

Le SPPA va concerner essentiellement des hommes, dont une proportion non négligeable seront fumeurs, donc à risque de CBP mais aussi de BPCO et d'autres maladies liées au tabac. Nous avons indiqué plus haut que le sevrage tabagique, notamment chez les sujets atteints d'asbestose, pouvait réduire l'incidence du CBP. Un programme de sevrage tabagique pourrait être étendu à l'ensemble des fumeurs actifs. Enfin, dans cette population à risque, compte tenu du problème de Santé publique qu'elle représente, un dépistage de la BPCO par une mesure spirométrique est à considérer.

Risques pour la santé

Risques liés au test initial de dépistage

Il n'y a pas de risque significatif associé à l'examen clinique, à la radiographie pulmonaire standard et à la réalisation d'une exploration fonctionnelle respiratoire. En cas de TDM thoracique, il existe un risque d'irradiation qui doit être considéré, surtout si l'examen initial est suivi d'examen successifs susceptibles d'entraîner une irradiation plus importante, par exemple TDM haute résolution, PET-Scan...

De façon anecdotique, citons le risque lié au(x) déplacement(s) généré(s) par la procédure de dépistage.

Risques liés à la procédure diagnostique

Le test de dépistage sera suivi d'examen invasifs chez les sujets « positifs » ou « suspects ». En pratique, dans la majorité des cas, la procédure diagnostique va consister à explorer des nodules pulmonaires, plus rarement des anomalies bronchiques médiastinales ou pleurales. Ces explorations sont, de façon non exhaustive : endoscopies bronchiques souples ou rigides avec parfois auto-fluorescence, écho-endoscopie... sous anesthésie locale ou générale, ponction-biopsie pleurale ou thoroscopie, médiastinoscopie, et surtout ponction-biopsie pulmonaire transpariétale de nodules sous contrôle de l'image. Il est difficile d'estimer la fréquence des effets indésirables liés à ces gestes invasifs, tant les données publiées sont variables en fonction du type de geste, de la technique utilisée, de l'existence ou non d'une anesthésie générale, de l'expérience des équipes, etc. Il faut souligner que ces gestes auraient été réalisés, parfois dans des conditions plus difficiles, chez la majorité des sujets dépistés, dont la pathologie se serait révélée plus tard. Le problème concerne en fait presque exclusivement les faux-positifs, c'est-à-dire les sujets qui ont eu la procédure diagnostique à tort. Généralement, le test initial de dépistage est jugé positif ou douteux devant la taille, l'aspect, la localisation et l'évolutivité de nodules parenchymateux. Dans les programmes de dépistage les plus récents et les plus sophistiqués, la VPP du test reste inférieure à 50 %, ce qui signifie que plus d'un sujet sur deux va avoir des procédures de suivi spécifique et dans un certain nombre de cas des gestes invasifs « inutiles ».

Ces risques iatrogéniques peuvent être également liés au surdiagnostic inhérent aux procédures de dépistage des cancers [41,42]. Conceptuellement, deux types de surdiagnostic sont distingués. Le type I correspond à la détection d'une maladie préclinique, qui ne progresse pas ou même qui régresse, mais qui pourtant a été considérée d'un point de vue histopathologique comme une tumeur maligne. Le type II correspond à la détection d'une maladie préclinique qui progresse, mais trop lentement pour produire des signes ou des symptômes avant que le sujet ne décède d'une autre cause. Ce type II est prévalent chez les individus âgés et qui ont une comorbidité élevée. Par exemple, 18 des 48 CBP détectés par TDM thoracique dans l'étude de la Mayo Clinic avait un temps de doublement supérieur à 400 jours et une très faible probabilité de décès par cancer au cours des dix années à venir [43]. Les conséquences de

ce surdiagnostic peuvent être bien sûr également psychologiques.

Risques et retentissement psychologiques

Toute action de dépistage, quelle que soit la pathologie considérée s'accompagne d'un retentissement psychologique qui peut aller de l'anxiété jusqu'à la détresse et au syndrome dépressif. Ce retentissement peut être lié à la simple proposition de dépistage ou de suivi, aux résultats du test et notamment à la découverte d'images anormales sur une TDM thoracique, à la procédure de suivi de l'image anormale qui peut être lourde dans certains protocoles ou à la procédure diagnostique ; mais aussi à la simple procédure de suivi en cas de test négatif. Cela concerne encore l'annonce éventuelle d'un diagnostic de pathologie bénigne et enfin, le sentiment d'injustice ressenti devant un état pathologique lié à un risque subi. Ces derniers aspects seront abordés dans d'autres rapports.

Le retentissement psychologique des programmes de dépistage du CBP en population « générale » ou en population exposée à l'amiante est la plupart du temps simplement cité sans développement significatif. Quelques études méritent toutefois d'être évoquées.

Dans l'étude européenne NELSON citée à plusieurs reprises plus haut, les auteurs ont évalué le retentissement psychologique du test initial de dépistage chez les sujets ayant un résultat initial indéterminé ou négatif. Sept cent trente-trois participants ont été évalués par des questionnaires mesurant la qualité de vie, l'anxiété et la détresse spécifique aux cancers à plusieurs temps, avant ou après le test de dépistage. Ils ont relevé notamment un retentissement psychologique important lié à la crainte du cancer chez les sujets ayant un test indéterminé. Un test négatif en revanche est ressenti comme un soulagement sur la plupart des items de qualité de vie et d'anxiété considérés [44].

Une étude plus ancienne, qui concerne un programme de dépistage du CBP mais aussi de l'ovaire, du côlon et de la prostate, témoigne également de l'acceptabilité de tels programmes, mais plus spécifiquement montre un fort taux de satisfaction et de suivi chez les participants qui ont eu des résultats rassurants à l'étape initiale, et l'inverse chez ceux qui, lors de cette étape, ont été victimes de faux-positifs [45].

Une étude consacrée cette fois à l'impact psychologique du dépistage du CBP par TDM thoracique chez des sujets exposés à l'amiante vient d'être publiée [46]. Les résultats montrent un niveau d'anxiété préalable au dépistage qui diminue très significativement après celui-ci. Après un an, aucune différence n'a été observée entre les sujets qui ont eu un résultat définitif après l'étape initiale et ceux qui ont été soumis à des procédures diagnostiques ou thérapeutiques additionnelles à cause de résultats positifs.

Enfin, deux publications très récentes émanent du SPPA pilote français [47,48]. La première concerne le retentissement psychologique du dépistage par TDM thoracique à l'entrée dans la procédure et le second six mois après. Les résultats initiaux montrent un retentissement psychologique significatif (par rapport au groupe témoin), qui est notamment associé à la perception des risques liés à l'exposition à l'amiante, en particulier du risque de cancer. À six mois, les conséquences psychologiques négatives du dépistage sont

accrues dans l'ensemble de la population mais en particulier chez les sujets qui ont un test anormal, avec, de façon peut-être inattendue, un score de retentissement psychologique élevé pour l'annonce de plaques pleurales bénignes.

En conclusion, le dépistage du CBP et des pathologies liées à l'amiante s'accompagne à différentes étapes du processus d'un retentissement psychologique, qui n'apparaît pas être un obstacle à la réalisation des programmes. Il mérite une prise en compte spécifique, notamment pour garantir l'adhésion au programme. L'impact psychologique n'est pas spécifiquement associé au risque de cancer et peut être important en cas de pathologies bénignes liées à l'amiante.

Aspects médico-économiques

Le coût et plus précisément l'analyse médico-économique sont des aspects essentiels de la mise en place d'un programme de dépistage ou de surveillance sanitaire d'une population à risque. Pourtant, la littérature est très pauvre dans ce domaine et offre des résultats discordants [49]. Par exemple, l'estimation du rapport coût-efficacité d'un dépistage par TDM dans le CBP varie, par année de vie gagnée, de 2500 dollars à 2 300 000 dollars [50,51]. Une évaluation préliminaire a été faite dans un des deux programmes italiens de surveillance des sujets exposés à l'amiante [28]. Le coût du programme était de 1000 € par sujet testé (TDM thoracique) et de 245 000 € par diagnostic final. Les auteurs concluent à l'inefficacité du programme de dépistage en raison de la faible participation, de la faible VPP du test de dépistage et des coûts élevés. Les deux grands essais randomisés US-NLST et NELSON ont inclus d'emblée une analyse coût-efficacité. Dans l'attente des résultats, il est raisonnable de dire que nous n'avons aucune idée de la « rentabilité » de tels programmes.

Synthèse générale

Pertinence d'un dépistage de masse des affections liées à l'exposition à l'amiante selon les critères OMS

Dans la mesure où ils représentent une menace pour la Santé publique, le CBP et le mésothéliome sont à considérer dans la réflexion sur la pertinence ou non d'un dépistage des affections liées à l'amiante.

Compte tenu qu'il n'existe pas à l'heure actuelle de procédure de dépistage dont l'efficacité a été démontrée en termes de morbidité et mortalité, le CBP et le mésothéliome ne répondent pas à ces critères de dépistage.

La pathologie bénigne liée à l'exposition à l'amiante, en tant que telle, ne justifie pas d'un tel dépistage car, notamment, elle ne représente pas une menace grave pour la Santé publique et il n'y a pas de traitement d'efficacité démontrée.

Impact médical du SPPA

Même s'il est mis en place pour répondre à des objectifs non prioritairement médicaux, le SPPA doit être valorisé

en termes de bénéfice médical individuel. Les objectifs étant d'allonger la durée de vie et d'améliorer la qualité de vie des sujets dépistés d'une part et d'autre part de prévenir l'apparition de maladies liées à l'amiante et au tabac.

Le diagnostic précoce du CBP par TDM thoracique est susceptible d'améliorer le taux de résécabilité et le taux de survie. Mais, dans l'attente des résultats de deux grands essais randomisés internationaux, il n'est pas démontré que ce diagnostic précoce entraîne une diminution de la mortalité spécifique par CBP.

Un diagnostic précoce du mésothéliome par une TDM thoracique est éventuellement susceptible d'en améliorer le pronostic.

Il n'y a pas de bénéfice médical individuel direct à un diagnostic précoce des pathologies bénignes liées à l'amiante.

En revanche, les pathologies bénignes sont des marqueurs d'exposition qui peuvent ainsi être utilisés pour identifier des populations à risque susceptibles de bénéficier d'un suivi et/ou de programmes d'intervention spécifiques.

Par exemple, un sujet fumeur ou ex-fumeur, atteint d'asbestose, est à très haut risque de CBP et pourrait bénéficier d'un suivi TDM rapproché, par exemple annuel.

Les sujets fumeurs actifs pourraient bénéficier d'un programme ciblé de sevrage tabagique en raison du risque élevé d'apparition d'un CBP mais aussi d'autres maladies liées au tabac.

Un dépistage de la BPCO, maladie fréquente et grave qui représente un problème de Santé publique, mérite d'être discuté, car les populations concernées par le SPPA sont à risque : âge relativement élevé, exposition professionnelle et tabagisme cumulé important.

Risques pour la santé

Un programme de SPPA représente des risques pour la santé dus notamment aux procédures diagnostiques initiales déclenchées par l'examen de dépistage.

Cet excès de risque par rapport à une procédure de prise en charge diagnostique « usuelle » est lié à un nombre relativement élevé de faux-positifs, avec des VPP inférieures à 50% dans tous les programmes de dépistage du CBP par la TDM thoracique.

Ce risque apparaît acceptable si l'efficacité du dépistage du CBP est démontrée dans un avenir proche.

Le SPPA s'accompagne d'un retentissement psychologique à toutes les étapes du processus, qui toutefois n'apparaît pas être un obstacle à sa réalisation.

Ce retentissement mérite une prise en compte spécifique, notamment pour garantir l'adhésion au programme.

L'impact psychologique n'est pas spécifiquement associé au risque de cancer et peut être également important en cas de pathologies bénignes liées à l'amiante.

Coût et aspects médico-économiques

Il n'y a pas de données scientifiques qui permettent a priori d'évaluer la pertinence ou la justification en termes médico-économique d'un SPPA et les rares publications aboutissent à des conclusions divergentes.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

L'auteur remercie Agnès Cachot pour son assistance éditoriale.

Références

- [1] Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999;16:1180–388.
- [2] Wilson JMG, Jungner G. Principes et pratique du dépistage des maladies. Genève: Organisation mondiale de la santé; 1970.
- [3] Oberlé D, Borg F, Bourdillon F. État des lieux des dépistages et des examens systématiques prévus par des mesures législatives ou réglementaires en France. *Rev Med Assurance Maladie* 2006;37:109–16.
- [4] 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* 2009;126:232–8.
- [5] Allemand H. Critères de dépistage de masse des cancers. *Bull Cancer* 1996;83:732–5.
- [6] Dubey S, Powell C. Update in lung cancer 2008. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:860–8.
- [7] Ray M, Kindler HL. Malignant pleural mesothelioma: an update on biomarkers and treatment. *Chest* 2009;136:888–96.
- [8] Greillier L, Astoul P. Mesothelioma and asbestos-related pleural diseases. *Respiration* 2008;76:1–15.
- [9] Black WC. Computed tomography screening for lung cancer. Review of screening principles and update on current status. *Cancer* 2007;110:2370–83.
- [10] McWilliams A, Mayo J. Computed tomography-detected noncalcified pulmonary nodules. A review of evidence for significance and management. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:900–4.
- [11] Henschke CI, Yankelevitz DF. CT screening for lung cancer: update 2007. *Oncologist* 2008;13:65–78.
- [12] Scherpereel A. Guidelines of the French Speaking Society for chest medicine for management of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med* 2007;101:1265–76.
- [13] Scherpereel A, Astoul P, Baas P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35:479–95.
- [14] Scherpereel A. Mésothéliome malin. *Rev Prat* 2009;59:751–5.
- [15] Berghmans t, Paesmans M, Lalami Y, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002;38:111–21.
- [16] Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636–44.
- [17] van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005;23:6881–9.
- [18] Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG, et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2006;24:1443–8.
- [19] Roberts HC, Patsios DA, Paul NS, et al. Screening for malignant pleural mesothelioma and lung cancer in individuals with a history of asbestos exposure. *J Thorac Oncol* 2009;4:620–8.
- [20] Henschke CI, Yankelevitz DF, Libby DM, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355:1763–71.
- [21] Yau G, Lock M, Rodrigues G. Systematic review of baseline low-dose CT lung cancer screening. *Lung Cancer* 2007;58:161–70.
- [22] Lopes Pegna A, Picozzi G. Lung cancer screening update. *Curr Opin Pulm Med* 2009;15:327–33.
- [23] Menezes RJ, Roberts HC, Paul NS, et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: the Toronto experience. *Lung Cancer* 2010;67:177–83.
- [24] van Klaveren RJ, Oudkerk M, Prokop M, et al. management of lung nodules detected by volume CT scanning. *N Engl J Med* 2009;361:2221–9.
- [25] Mulshine JL, Jablons DM, Volume CT. for diagnosis of nodules found in lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2009;361:2281–2.
- [26] Brochard P, Paris C, Letourneux M, et al. Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante: quelle stratégie de surveillance médicale en France? *BEH thématique* 2007:41–2.
- [27] Carton M, Rolland P, Nachtigal M, et al. Surveillance post-professionnelle des sujets ayant été exposés à l'amiante: quel dispositif d'intervention et quelle surveillance épidémiologique en France? *BEH thématique* 2007:41–2.
- [28] Mastrangelo G, Ballarin MN, Bellini E, et al. Feasibility of a screening programme for lung cancer among workers previously heavily exposed to asbestos. *Med Lav* 2009;100:5129–32.
- [29] Fasola G, Belvedere O, Aita M, et al. Low-dose computed tomography screening for lung cancer and pleural mesothelioma in an asbestos-exposed population: baseline results of a prospective, nonrandomized feasibility trial – an Alpe-Adria Thoracic Oncology Multidisciplinary Group Study (ATOM 002). *Oncologist* 2007;12:1215–24.
- [30] Tiitola M, Kivisaari L, Husskonen MS, et al. Computed tomography screening for lung cancer in asbestos-exposed workers. *Lung Cancer* 2002;35:17–22.
- [31] Das M, Mühlenbruch G, Mahnken AH, et al. Asbestos Surveillance Programm Aachen (ASPA): initial results from baseline screening for lung cancer in asbestos-exposed high-risk individuals using low-dose multidetector-row CT. *Eur Radiol* 2007;17:1193–9.
- [32] Callol L, Roig F, Cuevas A, et al. Low-dose CT: a useful and accessible tool for the early diagnosis of lung cancer in selected populations. *Lung Cancer* 2007;56:217–21.
- [33] American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
- [34] American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2010 (in press).
- [35] Ameille J, Brochard P, Letourneux M, et al. Risque de cancer lié à l'amiante en présence d'asbestose ou de plaques pleurales. *Rev Mal Respir* 2009;26:413–21.
- [36] Vierikko T, Järvenpää R, Toivio P, et al. Clinical and HRCT screening of heavily asbestos-exposed workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2010;83:47–54.
- [37] Paris C, Martin A, Letourneux M, et al. Modelling prevalence and incidence of fibrosis and pleural plaques in asbestos-exposed populations for screening and follow-up: a cross-sectional study. *Environ Health* 2008;7:30–8.
- [38] Paris C, Thierry S, Brochard P, et al. Pleural plaques and asbestosis: dose –and time- response relationships based on HRCT data. *Eur Respir J* 2009;34:72–9.

- [39] American Thoracic Society Documents. Diagnosis and initial management of non-malignant diseases related to asbestos. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:691–715.
- [40] Banks DE, Shi R, McLarty J, et al. American College of chest physicians consensus statement on the respiratory health effects of asbestos. *Chest* 2009;135:1619–27.
- [41] Morrison AS. The natural history of disease in relation to measures of disease frequency. In: *Screening in chronic disease*. 2nd ed New York, NY: Oxford University Press; 1992, p. 21–42.
- [42] Black WC. Overdiagnosis: an underrecognized cause of confusion and harm in cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1280–2.
- [43] Lindell RM, Hartman TE, Swensen SJ, et al. Five-year lung cancer screening experience: CT appearance, growth rate, location, and histologic features of 61 lung cancers. *Radiology* 2007;242:555–62.
- [44] van den Bergh KAM, Essink-Bot ML, Borsboom GJJM, et al. Short-term health-related quality of life consequences in a lung cancer CT screening trial (NELSON). *Br J Cancer* 2010;102:27–34.
- [45] Taylor KL, Shelby R, Gelmann E, et al. Quality of life and trial adherence among participants in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1083–94.
- [46] Vierikko T, Kivistö S, Järvenpää R, et al. Psychological impact of computed tomography screening for lung cancer and occupational pulmonary disease among asbestos-exposed workers. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:203–6.
- [47] Maurel M, Stoufflet A, Thorel L, et al. Factors associated with cancer distress in the asbestos post-exposure survey (APEXS). *Am J Ind Med* 2009;52:288–96.
- [48] Paris C, Maurel M, Stoufflet A, et al. CT scan screening is associated with an increase of distress among subjects of the asbestos post-exposure survey. *BMC Public Health* 2010;10:647.
- [49] Jett JR. Limitations of screening for lung cancer with low-dose spiral computed tomography. *Clin Cancer Res* 2005;11:S4988–92.
- [50] Wisnivesky JP, Mushlin AI, Sicherman N, et al. The cost-effectiveness of low-dose CT screening for lung cancer. *Chest* 2003;124:614–21.
- [51] Mahaderia P, Fleisher LA, Frick KD, et al. Lung cancer screening with helical computed tomography in older adult smokers: a decision and cost-effectiveness analysis. *JAMA* 2003;289:313–22.