



Estimation provisoire de l'incidence nationale du mésothéliome pleural à partir du Programme national de surveillance du mésothéliome. Année 1998

Équipes du Programme national de surveillance du mésothéliome : *volet incidence* : P. Arveux (FRANCIM, Registre des tumeurs du Doubs, Besançon) ; *volet étiologie - santé publique* : P. Brochard, P. Rolland, S. Pasquet-Elia (ISPED, Bordeaux) ; *volet anatomopathologie* : F. Galateau-Sallé, A. de Quillacq (Laboratoire d'anatomie pathologique, CHU Caen) ; *volet clinique* : P. Astoul, C. Frenay (Hôpital de La Conception, Marseille) ; *volet médico-social* : J.-C. Pairon, S. Chamming's, Y. Iwatsubo, D. Valeyre (IIMTPIF, INSERM E99-09, Créteil et Hôpital Avicenne) ; *coordination générale* : M. Goldberg, E. Imbernon, A. Gilg Soit Ilg (InVS, Saint-Maurice).

INTRODUCTION

Le mésothéliome est une tumeur maligne le plus souvent localisée à la plèvre et dont l'amiante est pratiquement la seule étiologie établie à ce jour. Il survient généralement après un délai de 30 à 40 ans après le début de l'exposition. Du fait de l'intensification de l'utilisation de l'amiante depuis le début du siècle dans différents secteurs industriels, l'incidence de cette pathologie jusqu'alors très rare est en forte augmentation depuis les années 1950-1960 dans les pays industrialisés [1].

Le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) a été initié en 1998. Il s'agit d'une action concertée faisant appel à des spécialistes de divers domaines : épidémiologie, pneumologie, cancérologie, anatomopathologie, médecine du travail et hygiène industrielle. Le PNSM est organisé en cinq volets : incidence, étiologie - santé publique, anatomopathologie, clinique et médico-social, dont la coordination est assurée par le Département santé travail de l'InVS.

Outre l'étude de facteurs étiologiques professionnels et environnementaux (l'amiante ainsi que divers autres facteurs), ainsi que l'intervention sur le terrain afin de réduire les expositions à l'amiante lorsqu'elles sont identifiées, l'un de ses objectifs principaux est de pallier l'absence de registre national de mésothéliome, tel qu'il en existe dans d'autres pays, afin de fournir une estimation de l'incidence du mésothéliome de la plèvre en France. Les données d'incidence nationale sont en effet nécessaires pour évaluer l'ampleur des problèmes posés par l'amiante, et prédire leur évolution dans les décennies à venir. Cependant, la simple analyse des causes de décès par cancer n'en est pas un reflet, en raison de difficultés majeures d'enregistrement pour cette tumeur particulièrement difficile à identifier et à diagnostiquer de façon fiable [1]. Une procédure spéciale d'enregistrement des cas de mésothéliome a donc été mise en place à partir de 1998 dans 17 départements (étendue aujourd'hui à 21 départements), pour garantir l'exhaustivité de recueil dans un délai très court après le diagnostic. Une procédure standardisée de confirmation du diagnostic a également été mise en place car, si le diagnostic de certitude de mésothéliome est apporté par l'examen histologique, il est largement admis qu'il ne devrait être établi qu'après confirmation par des anatomopathologistes spécialisés. L'expertise anatomopathologique est réalisée par le collège français des anatomo-pathologistes spécialistes du mésothéliome (groupe *Mesopath*). Dans le cas où la procédure de confirmation anatomopathologique ne permet pas de conclure, le dossier médical du sujet est alors soumis, avec l'accord de son médecin traitant, à une expertise clinique.

L'estimation de l'incidence du mésothéliome en France est calculée à partir des données d'incidence dans les différents départements de l'étude validées selon cette procédure, et des données nationales de mortalité par cancer de la plèvre. Des estimations du rapport Inci-

dence/Mortalité (rI/M) pour ces départements sont ensuite appliquées, selon divers scénarios, aux données de mortalité déclarée pour l'ensemble des autres départements français afin d'estimer l'incidence annuelle du mésothéliome en France. En effet, le mésothéliome est une maladie presque toujours létale, dont la durée de survie est souvent de l'ordre de 12 mois, ce qui permet d'en estimer l'incidence à partir des données de mortalité. Toutefois, alors que ces décès devraient être codés « tumeur primitive de la plèvre » dans la 9^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM9-163), tous les décès codés CIM9-163 ne sont pas dus à un mésothéliome ; de même, un certain nombre de décès par mésothéliome ne sont pas codés CIM9-163. C'est pourquoi il est nécessaire d'estimer à partir de l'incidence dans les départements du PNSM, un coefficient correcteur à appliquer aux données de mortalité pour obtenir l'incidence nationale.

Cette étude actualise, d'une part, l'estimation du rI/M réalisée en 1992 dans deux régions (Ile-de-France et Provence-Alpes-Côte d'Azur) [2], et d'autre part l'estimation de l'incidence du mésothéliome pleural réalisée en 1995 à partir de l'étude des données des registres du cancer du réseau Francim recueillies sur la période 1979-1992 [3]. Cette estimation du rI/M a été utilisée dans le cadre d'études plus récentes qui, par modélisation des données de mortalité par cancer de la plèvre, ont fourni des prévisions de l'évolution de la mortalité par mésothéliome [4-6].

DONNÉES ET MÉTHODES

Les données

Incidence du mésothéliome pleural par centre de recueil

En 1998, le PNSM couvrait 17 départements : Calvados, Côte d'Or, Dordogne, Doubs, Gironde, Hérault, Isère, Landes, Loire Atlantique, Lot et Garonne, Manche, Orne, Pyrénées Atlantiques, Bas Rhin, Haut Rhin, Somme et Tarn. Ces départements représentent environ 11 millions d'habitants (INSEE, 1999) soit 19 % de la population française. Cette couverture était assurée par 11 centres de recueil dont deux regroupaient plusieurs départements. Dans la suite du document, ils sont dénommés « centre n°1 », ..., « centre n°11 ».

La mortalité par cancer de la plèvre

Les données de mortalité par cancer de la plèvre ont été obtenues auprès du CépîDc de l'INSERM, pour l'année 1998, chez les hommes et les femmes, par classe d'âge de cinq années et par département. Elles correspondent au nombre de certificats de décès sur lesquels le code CIM9-163 (« tumeur maligne de la plèvre » dans la 9^e révision de la Classification Internationale des Maladies - CIM9) apparaissait dans l'un des champs « cause principale (initiale) de décès », « cause immédiate », « cause associée 1 » ou « cause associée 2 ». Ainsi, pour l'année 1998, en France, 1 069 certificats de décès comportaient le code

CIM9-163 dans l'un de ces champs, soit 758 chez les hommes et 311 chez les femmes. Le cancer de la plèvre était codé en cause principale dans 95 % des cas, en cause associée 1 dans 4 % des cas et en cause associée 2 dans 1 %. Il n'était jamais codé en cause immédiate.

Estimation de l'incidence nationale du mésothéliome pleural

L'estimation de l'incidence nationale du mésothéliome pleural est réalisée en estimant le rapport moyen I/M de l'incidence vraie du mésothéliome pleural (I) et de la mortalité par cancer de la plèvre (M), pour l'ensemble des 17 départements observés. L'application de ce facteur correcteur I/M, calculé sur les 17 départements observés, aux données nationales de mortalité par cancer de la plèvre permet d'estimer l'incidence du mésothéliome pleural France entière.

On distingue les cas certains (confirmés par le groupe *Mesopath*) et les cas incertains, ces derniers pouvant être des cas vraisemblables mais non certifiés par le groupe *Mesopath* pour matériel histologique insuffisant, ou des cas considérés incertains par *Mesopath*, ou enfin des cas non renseignés (encore en cours d'expertise, notamment clinique).

Les données d'incidence départementale ainsi que les données de mortalité par cancer de la plèvre de chacun des départements concernés ont permis de calculer deux ratios I/M pour chacun des centres de recueil du PNSM : le premier ne prend en compte que les cas incidents de mésothéliomes pleuraux classés certains, et le second prend en compte tous les cas incidents enregistrés par les centres du PNSM, qu'ils soient certifiés ou non.

Au vu de l'hétérogénéité de ces ratios par centre, plusieurs scénarios ont été définis pour estimer le coefficient correcteur à appliquer aux données nationales de mortalité par cancer de la plèvre :

- Scénario 1 : conservation des données de tous les centres (aucune exclusion)
- Scénario 2 : exclusion des centres pour lesquels le ratio I/M est inférieur à 0,33
- Scénario 3 : exclusion des centres pour lesquels le ratio I/M est inférieur ou égal à 0,33.

Le scénario 1 considère que l'enregistrement a été exhaustif dans l'ensemble des centres. Les scénarios 2 et 3 excluent les centres au sein desquels on observerait un sous-enregistrement : un tel sous-enregistrement potentiel est évoqué par un nombre de cas de mésothéliome incidents identifiés respectivement inférieur et inférieur ou égal à 1/3 du nombre de décès par cancer de la plèvre pour la même année dans les départements correspondants. Ce seuil a été choisi arbitrairement, de façon à identifier des centres où le sous enregistrement est suffisamment probable, tout en n'excluant qu'un nombre limité de centres. Sous chacun des scénarios un ratio moyen a été calculé sur l'ensemble des centres retenus. Une estimation de l'incidence nationale du mésothéliome a été calculée en multipliant ce ratio I/M par le nombre de décès codés cancer de la plèvre (CIM-163), France entière, chez les hommes et les femmes séparément.

RÉSULTATS

Incidence départementale et régionale

La répartition du nombre de cas incidents enregistrés par chacun des 11 centres est présentée dans le tableau 1.

Tableau 1

Distribution du nombre de cas incidents de mésothéliome pleural par centre de recueil du PNSM, chez les hommes et les femmes, au cours de l'année 1998

Centres	Hommes		Femmes	
	Certains	Incertain*	Certains	Incertain*
1 (5 départements)	26	2	7	0
2 (3 départements)	16	3	5	1
3	1	2	1	0
4	1	1	2	0
5	2	5	0	1
6	20	2	3	1
7	19	4	3	0
8	5	1	0	0
9	2	0	0	0
10	2	0	0	0
11	3	3	0	0
Total	97	23	21	3

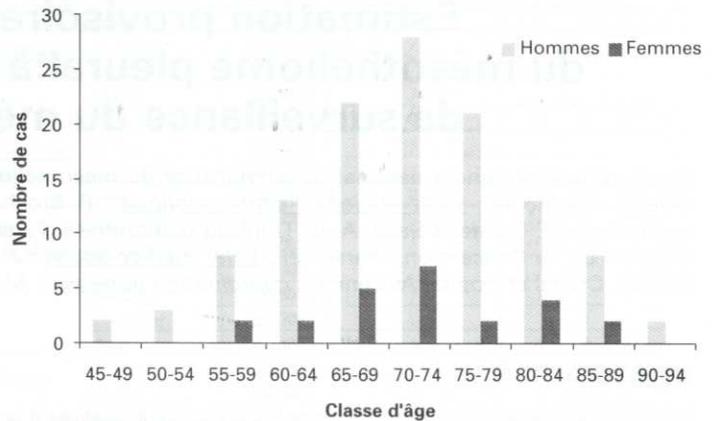
* Cas vraisemblables mais non certifiés pour matériel insuffisant, ou cas considérés incertains, ou cas encore non renseignés (en cours d'expertise)

En 1998, le nombre total de cas incidents (certains et incertains) recueillis par les 11 centres du PNSM est respectivement 120 chez les hommes et 24 chez les femmes. La proportion de cas incertains est 12,5 % chez les femmes et 20 % chez les hommes. On note une grande variabilité du nombre de cas incidents par centre de recueil.

La distribution des cas incidents, par âge et par sexe, sur l'ensemble des 17 départements participant au PNSM est illustrée sur la figure 1. L'âge moyen au diagnostic est 73 ans (médiane = 73 ans) chez les femmes et 71 ans chez les hommes (médiane = 72 ans). Tous les cas masculins recensés ont plus de 45 ans lors du diagnostic de leur mésothéliome, cet âge minimum étant de 55 ans chez les femmes.

Figure 1

Distribution des cas incidents de mésothéliome pleural recueillis au sein du PNSM, par âge et par sexe, pour l'année 1998

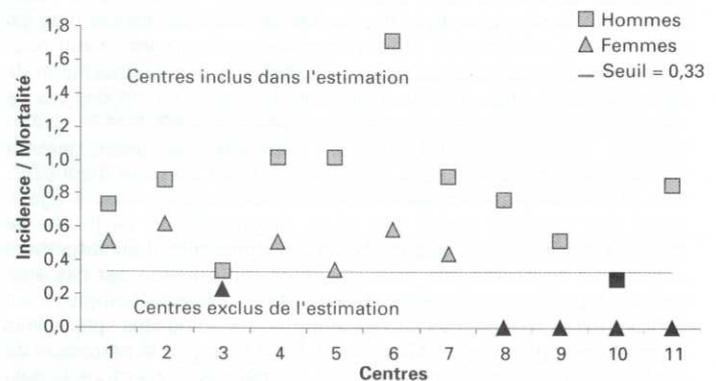


Estimation de l'incidence France entière

Deux ratios Incidence/Mortalité ont été calculés par centre de recueil, chez les hommes et chez les femmes séparément, l'un en excluant les mésothéliomes non certifiés et l'autre en incluant tous les cas de mésothéliomes certifiés ou non. A partir de ces différents ratios, des estimations du rapport Incidence/Mortalité global ont été calculées suivant les 3 scénarios. Ainsi, chez les femmes, un centre avec un ratio I/M égal à 0,25 et quatre centres avec un ratio nul ont été systématiquement exclus du calcul du ratio global effectué selon les scénarios 2 et 3, car ils présentaient un ratio strictement inférieur à 0,33 (voir figure 2). De même, chez les hommes, deux centres de recueil ont été exclus du calcul de l'estimation de l'incidence nationale.

Figure 2

Ratio Incidence/Mortalité, des cas de mésothéliome certains chez les hommes et chez les femmes, par centre de recueil. La ligne continue symbolise la valeur seuil 0,33 mentionnée dans les scénarios 2 et 3 et en deçà de laquelle le centre est exclu de l'estimation nationale de I/M (signes noirs)



Pour chacun des scénarios (1 à 3), l'estimation du ratio I/M, le nombre de cas estimé France entière ainsi que le taux brut d'incidence pour 100 000, chez les hommes et chez les femmes sont présentés dans le tableau 2.

L'estimation annuelle du nombre de cas incidents France entière varie de 121 à 163 chez les femmes et de 511 à 681 chez les hommes, soit de 632 à 844 au total. L'estimation la plus haute est évidemment obtenue sous le scénario 3, i.e. lorsque les centres pour lesquels le ratio I/M est inférieur ou égal à 0,33 sont exclus du calcul.

Les taux d'incidence varient de 1,08 à 1,44 pour 100 000 selon le scénario retenu. Quel que soit le scénario, les taux sont quatre à cinq fois plus faibles chez les femmes que chez les hommes.

Tableau 2

		Hommes		Femmes		Total	
		Certains	Tous	Certains	Tous	Certains	Tous
Scénario 1 ^a	I/M	0,67	0,83	0,39	0,44		
	N	511	632	121	138	632	770
	Taux brut	1,80	2,22	0,40	0,46	1,08	1,32
Scénario 2 ^b	I/M	0,77	0,86	0,48	0,51		
	N	586	653	148	159	734	812
	Taux brut	2,07	2,30	0,50	0,53	1,26	1,39
Scénario 3 ^c	I/M	0,77	0,90	0,48	0,52		
	N	586	681	148	163	734	844
	Taux brut	2,07	2,40	0,50	0,54	1,26	1,44

a : inclusion de tous les centres

b : exclusion des centres pour lesquels le ratio I/M est strictement inférieur à 1/3

c : exclusion des centres pour lesquels le ratio I/M est inférieur ou égal à 1/3

DISCUSSION - CONCLUSION

Les données d'incidence du mésothéliome pleural recueillies par les 11 centres participant au PNSM en 1998, ainsi que les données de mortalité par cancer pleural pour la même année, ont permis d'estimer l'incidence nationale annuelle du mésothéliome de la plèvre pour cette même année. Cette estimation, comprise entre 632 et 844 cas, peut être rapprochée de celle réalisée dans le cadre de l'expertise collective de l'INSERM [1] qui avait avancé le chiffre de 750 cas pour l'année 1996.

On peut remarquer que cette estimation est également proche de celle qui pourrait être faite en considérant très simplement que le nombre de cas incidents observé dans les centres du PNSM est proportionnel à la population des départements couverts par ces centres. Selon cette approche, le nombre de cas incidents de mésothéliome pleural sur la France entière serait en 1998 de 660 chez les hommes et 130 chez les femmes, soit 790 cas au total (résultats non présentés).

Cette première estimation nationale, encore provisoire, devra être consolidée lorsque les données de mortalité par cancer pleural et celles d'incidence du mésothéliome pleural dans les départements du PNSM seront disponibles sur une période plus longue. En effet, en raison du caractère complexe de la certification des diagnostics, les données d'incidence du PNSM ne sont pas, à ce jour, totalement consolidées pour l'année 1998 (les cas non certifiés représentent environ 18 %). De plus, du fait de la rareté de cette tumeur, le nombre de cas incidents ainsi que le nombre de décès par cancer de la plèvre pour la seule année 1998 sont très faibles dans la plupart des centres, ce qui amène à une très grande variabilité du ratio Incidence/Mortalité et donc de l'estimation de l'incidence nationale. Afin de mesurer l'impact de cette variabilité, l'estimation de l'incidence nationale a été réalisée suivant trois scénarios. Les scénarios 2 et 3 censurent les centres dans lesquels on observe un sous-enregistrement et ne censurent pas ceux dans lesquels on observe un sur-enregistrement, en particulier le centre n°6, pour les hommes. Ce choix de censure est justifié par le fait que, comme pour tout registre, c'est la possibilité d'un sous-enregistrement qui a été prioritairement envisagée dans cette étude. Cependant, dans ce cas particulier, il peut arriver que la mortalité enregistrée soit réellement supérieure à l'incidence pendant la période couverte car le code CIM9-163 couvre l'ensemble des tumeurs primitives de la plèvre, et est donc plus large que le diagnostic spécifique de mésothéliome ; de plus, on sait qu'une proportion non négligeable de décès codés CIM9-163 correspond à une erreur diagnostique (métastase de cancer primitif du poumon notamment).

Par ailleurs, en raison de la durée de survie entre le diagnostic et le décès (un an en moyenne), il est possible que, pour une année donnée,

le nombre de décès soit inférieur au nombre de cas incidents, ceci d'autant plus qu'on observe une augmentation continue de l'incidence annuelle du mésothéliome depuis plusieurs décennies ; nous avons donc également calculé l'estimation de l'incidence nationale du mésothéliome chez les hommes selon les scénarios 2 et 3 en excluant le centre n°6 : cette exclusion induit une diminution de l'estimation d'environ 70 cas incidents pour l'année 1998 (résultats non présentés).

Une période d'observation de plusieurs années permettra de prendre en compte le délai de survie moyen du mésothéliome dans le calcul du ratio I/M. Ce ratio a été estimé sur des données d'incidence et de mortalité de la même année (1998, dernière année pour laquelle les causes de décès sont disponibles à l'échelle nationale) ; or il est très probable qu'une proportion non négligeable des cas incidents de l'année 1998 soient décédés en 1999. L'estimation du ratio I/M devra donc être réévaluée à partir des données de mortalité par cancer de la plèvre des années 1998 et 1999, dès que les données nationales de mortalité de cette dernière année seront disponibles.

Une étude complémentaire sera mise en place en 2002 afin d'obtenir une meilleure estimation du ratio Incidence/Mortalité dans les départements couverts par le PNSM. Basée sur la confrontation individuelle des données d'incidence et de mortalité, elle permettra d'estimer la proportion de certificats de décès portant le code CIM9-163 pour les décès survenus avant 2000 et C450-CIM10 ensuite, parmi les cas incidents de mésothéliome pleural du PNSM, ainsi que la proportion de mésothéliome pleural parmi les décès codés CIM9-163 ou C450-CIM10 (les causes de décès survenus après le 31 décembre 1999 sont codées selon la 10^e révision de la CIM par le CépiDc-INSERM).

De plus, l'intégration de trois nouveaux centres de recueil au PNSM en 1999 et 2000 (Bouches-du-Rhône, Var et la Seine-Saint-Denis, départements à forte incidence de mésothéliome) devrait favoriser la consolidation de l'estimation de l'incidence nationale.

Enfin, il faut considérer que l'estimation provisoire proposée ici est ponctuelle, ne concernant qu'une seule année. Elle ne prend donc pas en compte les tendances évolutives de l'incidence du mésothéliome, dont on sait qu'elle est en forte progression depuis longtemps ; il sera donc intéressant de confronter les estimations « directes » issues du PNSM avec celles qui sont par ailleurs en cours d'analyse par le réseau *Francim* à partir de la modélisation des évolutions tendanciennes sur une longue période.

Dans l'avenir, au fur et à mesure de la poursuite du programme de surveillance, des données plus riches permettront l'utilisation de méthodes d'estimation plus fines et prenant notamment en compte le facteur âge, jusque-là ignoré, ainsi que la variabilité géographique.

RÉFÉRENCES

- [1] INSERM. Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Éditions INSERM, Expertises Collectives, Paris, 1997.
- [2] Iwatsubo Y, Pairon JC, Archambault de Beaune C, Chamming's S, Bignon J, Brochard P. Pleural mesothelioma: a descriptive analysis based on a case-control study and mortality data in Ile de France, 1987-1990. *Am J Ind Med.* 1994 ; 26(1) : 77-88.
- [3] Menegoz F, Grosclaude P, Arveux P, Henry-Amar M, Schaeffer P, Raverdy N, Daures J-P. Incidence du mésothéliome dans les registres des cancers français - Estimations France entière. *BEH.* 1996 ; 12
- [4] Banaei A, Auvert B, Goldberg M, Guéguen A, Luce D, Goldberg S. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occup Environ Med.* 2000 ; 57(7) : 488-94.
- [5] Gilg Soit Ilg A, Bignon J, Valleron A-J. Estimation of the past and future burden of mortality from mesothelioma in France. *Occup Environ Med.* 1998 ; 55(11) : 760-5.
- [6] Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer.* 1999 ; 79(3-4) : 666-72.

Remerciements

Le PNSM bénéficie d'un financement de la Direction des relations du travail du Ministère de l'emploi et de la solidarité, de la Fondation de la recherche médicale et de l'Institut de veille sanitaire.