

Physiopathologie des maladies liées à l'amiante

Bien que les mécanismes toxicologiques des fibres d'amiante soient complexes et encore incomplètement élucidés, il a paru intéressant de résumer pour les médecins du travail, les données actuellement disponibles.

La connaissance de ces mécanismes devrait permettre d'appréhender plus globalement le problème soulevé par la toxicité des fibres de substitution de l'amiante, dont certaines présentent des caractéristiques voisines.

Ces études « mécanistiques » devraient contribuer à la création de fibres artificielles de substitution d'une moindre toxicité et, à défaut, à guider le législateur et le préventeur dans la mise en place de mesures d'hygiène industrielle visant à réduire les risques pour les utilisateurs amenés à manipuler ces matériaux.

1. Mécanismes toxicologiques des fibres. Généralités

1.1. LES FAMILLES D'AMIANTE

Le terme amiante correspond à un groupe de silicates provenant de deux familles minéralogiques différentes (fig. 1) :

a) **les serpentines** : le chrysotile (ou amiante blanche) est la seule variété d'amiante appartenant aux serpentines. Il constituait environ 95 % de l'utilisation industrielle de l'amiante.

b) **les amphiboles** dont la crocidolite (ou amiante bleue) et l'amosite (ou amiante grise) sont les deux représentants ayant connu des applications industrielles majeures. L'exploitation de leurs gisements est actuellement interrompue. Il en existe trois autres variétés non commerciales : l'anthophyllite, la trémolite et l'actinolite.

Du fait de l'érosion géologique des roches contenant de l'amiante, ou de certaines pratiques dans les habitations traditionnelles, des pathologies de l'amiante, et notamment des mésothéliomes, ont été observées chez les résidents de ces sites ruraux (tableau I).

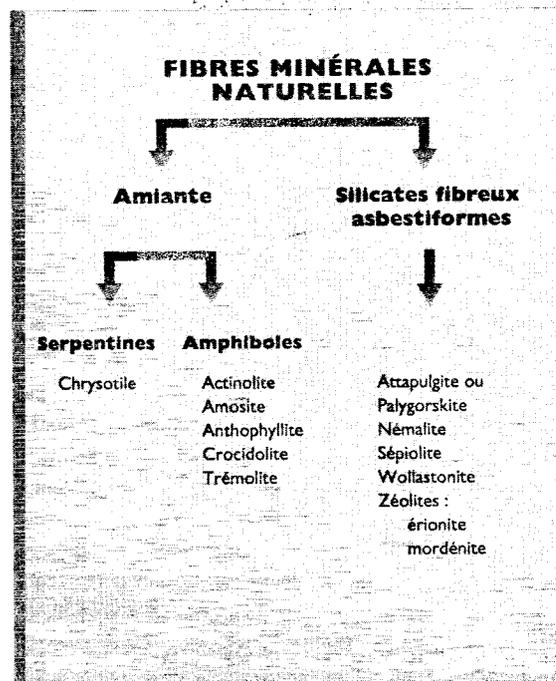


Fig. 1. Représentation schématisée des variétés de fibres minérales naturelles

F. ROOS (*)

(*) Service Etudes et assistance médicales, INRS, Paris

INRS

Documents pour le médecin du travail
N° 78
2^e trimestre 1999

TABLEAU I

Relation entre pathologies et exposition des populations rurales aux fibres minérales (d'après Bignon [1])

Finlande	Kiviluoto, 1960	Calcifications	0	Anthophyllite
Afrique du Sud	Wagner et coll., 1966	Épaississements	++	Crocidolite
Bulgarie	Burilkov et Michailova, 1970, 1972	Calcifications	0	Anthophyllite + trémolite + sépiolite
Tchécoslovaquie	Nayratil et Tripps, 1972	Calcifications	0	Chrysotile
Turquie	Yazicioglu et coll., 1976,	Calcifications	0	Trémolite + chrysotile
	Yazicioglu et coll., 1980	Calcifications	+	
	Baris et coll., 1978	Calcifications	+	
	Rohl et coll.,	Calcifications	0	
	Artvinli et Baris, 1979	Calcifications	+++	Erionite
	Baris et coll., 1981			
Tchécoslovaquie (Metsova)	Bazas et coll., 1981, 1985	Calcifications	0	Trémolite
	Constantopoulos et coll., 1985	Calcifications	++	Trémolite
France (Corse)	Boutin et coll., 1986	Calcifications	+	Trémolite
Israël (Golan Heights)	Gaulberg et coll., 1985 [2]		+++	Trémolite

(1) Un initiateur est une molécule capable d'induire une mutation à l'origine d'une altération irréversible du génome cellulaire, transmise aux cellules filles.

(2) Un promoteur est une molécule permettant l'expression d'un phénotype transformé par un agent initiateur préalablement appliqué.

(3) Un co-cancérogène est une molécule qui, lorsqu'elle est administrée conjointement à un cancérogène, peut générer un taux de tumeur plus élevé que le cancérogène seul.

(4) Le diamètre aérodynamique d'une particule dans l'air est le diamètre qu'aurait une sphère de densité unité dont la vitesse limite de chute dans l'air calme (à même température et pression) serait identique à celle de la particule.

1.2. GÉNÉRALITÉS SUR LES FIBRES, CRITÈRES D'ACTIVITÉ

Les études animales, principalement réalisées chez le rat après exposition par inhalation, injection intrapleurale ou intra-péritonéale, ou les modèles in vitro ont permis d'élucider une partie des mécanismes d'action des fibres. L'amiante se comporte à la fois comme un initiateur (1), un promoteur (2) et un co-cancérogène (3). Ces différentes caractéristiques font donc de ce matériau un cancérogène complet [3].

Il est important de noter que ces études, appliquées à d'autres types de fibres ont permis de montrer que toutes les fibres, qu'elles soient organiques ou minérales, naturelles ou synthétiques, sont capables d'induire des effets pathogènes équivalents à condition de posséder certaines des caractéristiques détaillées ci-dessous.

1.2.1. Caractéristiques physico-chimiques des fibres

a) Forme et dimension

Les caractéristiques dimensionnelles jouent un rôle primordial dans ces effets toxiques. Selon l'OMS [4], une fibre est définie par sa longueur supérieure à 5 µm (L), son diamètre inférieur à 3 µm (D) et par le rapport L/D > 3. Seules les fibres de diamètre inférieur à 1,5 µm sont susceptibles de pénétrer jusqu'à l'alvéole. La limite supérieure du diamètre aérodynamique (4) d'une fibre susceptible de se déposer dans le poumon profond est d'environ 3,5 µm. Les fibres inférieures à 1 µm de diamètre aérodynamique présentent la plus forte probabilité de dépôt dans l'alvéole.

La structure fibreuse augmente le potentiel inflammatoire, cytotoxique et cancérogène en comparaison à la structure granulaire [5, 6]. Cette notion de potentiel toxique lié à la structure fibreuse est particulièrement bien illustrée par l'exemple de la trémolite. Cette amphibole a la caractéristique d'exister sous forme

NRS

Documents
pour le médecin
du travail
N° 78
2^e trimestre 1999

fibreuse et non fibreuse. Seule la forme fibreuse injectée chez le rat en intra-péritonéal induit des mésothéliomes [7].

Schématiquement, les fibres les plus longues et les plus fines induisent le plus grand nombre de tumeurs. Dès 1977, Stanton et coll. [8], en implantant des fibres dans la cavité pleurale de rats, ont retrouvé une relation entre la probabilité de survenue de tumeurs et la proportion de fibres longues ($> 8 \mu\text{m}$) et fines ($\leq 0,5 \mu\text{m}$) présentes dans l'échantillon. Pott et coll., en 1989, ont démontré également l'importance du paramètre longueur ($> 5 \mu\text{m}$) dans la cancérogenèse péritonéale [9].

Ces paramètres dimensionnels conditionnent la pénétration des fibres dans le tractus respiratoire mais également les mécanismes toxiques. Cette toxicité des fibres longues et fines résulte d'une part de leur plus grande difficulté à être épurées par le tractus respiratoire et d'autre part de leur interférence avec les composants du cytosquelette induisant une perturbation de la division cellulaire [10].

b) Composition chimique

Les différences de composition chimique des fibres vont conditionner leur vitesse de dissolution dans les différents milieux biologiques et leur réactivité de surface. Leur contenu en fer ferreux va notamment conditionner, lors des processus de dissolution, l'apparition de métabolites actifs de l'oxygène à l'origine d'une forte agression oxydante [11, 12, 13].

Voir également les chapitres 1.2.2.b) et 1.2.2.e).

c) Biopersistance

La biopersistance peut se définir comme la durée de rétention des fibres dans le poumon. C'est une notion qui dépend de plusieurs paramètres comme la dimension, la solubilité dans les milieux biologiques, la capacité de transformer la structure fibrillaire des fibres, ainsi que du potentiel d'épuration de l'hôte.

Plusieurs études [14] ont montré que les amphiboles présentaient une biopersistance supérieure à celle du chrysotile. Ceci s'explique notamment par la résistance supérieure des amphiboles à l'acidité des phagolysosomes [15]. Chez l'homme, cette différence de durabilité dans l'organisme entre amphibole et chrysotile a été confirmée par des analyses biométriologiques [16]. En effet, le comptage des fibres présentes dans le parenchyme pulmonaire de mineurs québécois décédés, exposés au chrysotile, a montré des concentrations constantes de chrysotile, reflet de leur dernière exposition, tandis que la concentration en fibres de trémolite, amphibole contaminant en faible quantité le minerai, était proportionnelle à la durée d'exposition. Bien qu'aucune relation quantitative entre biopersistance et pouvoir tumorigène chez l'animal n'ait été clairement établie, cette biopersis-

tance supérieure des amphiboles pourrait rendre compte d'un pouvoir cancérogène plus important. Ainsi, le risque accru de mésothéliome, chez les sujets exposés aux amphiboles, a permis à certains d'émettre l'hypothèse d'un potentiel cancérogène proportionnel à cette biopersistance, au moins pour la plèvre. L'importance relative de la biopersistance des fibres d'amiante semble moins claire dans la genèse du cancer broncho-pulmonaire.

Cette notion de biopersistance est, néanmoins, un des outils actuels d'évaluation de la toxicité des fibres de tout type.

1.2.2. Cinétique et mécanismes toxicologiques des fibres [17, 18]

L'introduction de fibres d'amiante dans le tractus respiratoire va induire des mécanismes de détoxification mais également des effets toxiques favorisant à terme la survenue de fibrose et de cancer.

a) Clairance muco-ciliaire

Les fibres libres ou phagocytées par les macrophages alvéolaires sont épurées mécaniquement sous l'effet de l'appareil muco-ciliaire. Au niveau bronchique, les battements ciliaires et la fluidité du mucus induisent l'épuration des fibres vers le pharynx où elles sont secondairement dégluties dans le tube digestif. Ce mécanisme d'épuration est particulièrement efficace pour les fibres longues et de gros diamètre qui se déposent essentiellement dans les voies respiratoires proximales.

b) Phagocytose par le macrophage alvéolaire et dissolution

Les macrophages alvéolaires présents dans le tractus respiratoire phagocytent les fibres qui sont secondairement internalisées dans les phagolysosomes totalement ou partiellement selon la longueur de la fibre. L'acidité ambiante dans ces organites intracellulaires ($\text{pH} = 4,5$) induit une dissolution de certains minéraux comme le magnésium. Les études in vitro ont montré des différences de solubilité entre les deux principaux types d'amiante commercialisés.

Ainsi, le chrysotile ($\text{Mg}_3\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$), sous l'effet de l'acidité des phagolysosomes subit une solubilisation de son magnésium. Ce processus biologique macrophagique aboutit à une fragmentation du chrysotile en microfibrilles courtes plus facilement épurées. Une étude sur le rat a montré que l'inoculation intra-pleurale de fibres de chrysotile préalablement soumises à un traitement acide entraîne un taux de tumeurs pleurales moindre que dans le lot de rats ayant été inoculés avec des fibres de chrysotile non traitées [19].

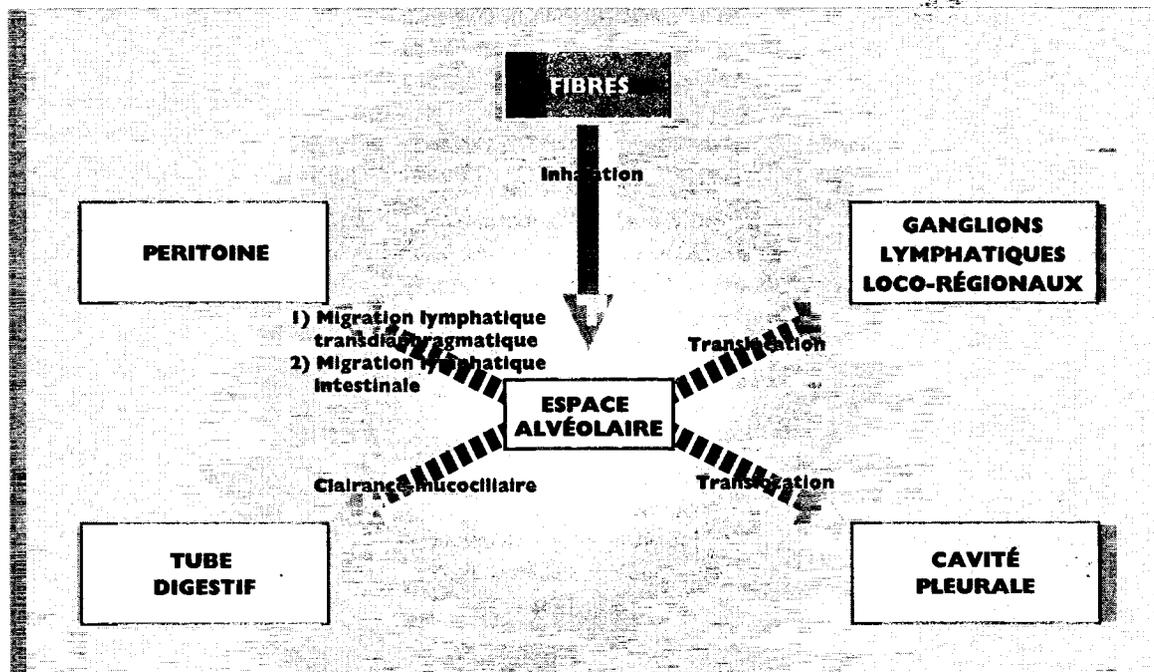


Fig. 2. Schéma de la cinétique des fibres d'amiante

Les fibres d'amphiboles sont, par contre, totalement insolubles en milieu acide. Elles conservent donc après leur phagocytose macrophagique leur dimension initiale [15, 20]. Elles s'engainent secondairement d'un revêtement protidique riche en fer formant des entités appelées corps asbestosiques. Les microfibrilles de chrysotile sont peu ou pas concernées par ce processus. Ainsi, la présence de corps asbestosiques dans les milieux biologiques humains (liquide de lavage broncho-alvéolaire, parenchyme pulmonaire) signe une exposition aux amphiboles mais leur absence n'élimine pas une exposition passée au chrysotile.

c) Translocation

Une partie des fibres déposées dans l'espace alvéolaire va migrer vers d'autres compartiments comme les ganglions lymphatiques loco-régionaux, la cavité pleurale, le tube digestif et le péritoine (fig. 2).

Le rôle potentiel de cette translocation a été, jusqu'à présent, insuffisamment évalué, notamment sa responsabilité dans la genèse des pathologies inflammatoires induites dans les compartiments thoraciques ou extrathoraciques. Bien que les particules déposées dans les poumons soient épurées vers les structures lymphoïdes des bronches et vers les ganglions lymphatiques du médiastin, il n'a pas été mis en évidence d'excès de tumeurs lymphoïdes en relation avec l'exposition à l'amiante. Les mécanismes de migration des fibres vers la plèvre et le péritoine seront détaillés dans

les chapitres concernant la physiopathologie des atteintes pleurales bénignes et malignes (cf. § 2.3 et 2.4).

d) Phénomènes d'adsorption et effets mécaniques au cours de la mitose

Le chrysotile peut adsorber les protéines et l'ADN ce qui permet de mieux comprendre l'interaction de ces fibres avec les microtubules cellulaires ou les chromosomes [21, 22]. De plus, les fibres d'amiante ont également la particularité d'adsorber les membranes y compris les structures membranaires de l'appareil mitotique [10].

Les perturbations induites par les fibres sur la division cellulaire peuvent donc être le résultat d'interférences purement mécaniques, comme il a été mentionné précédemment, mais peuvent également résulter de phénomènes d'adsorption de composants cellulaires par les fibres.

Parmi les effets cellulaires occasionnés par les fibres d'amiante, les modèles in vitro ont montré qu'elles induisaient une faible proportion de mutations géniques. Par contre, des mutations chromosomiques ont été mises en évidence. Les cellules exposées aux fibres subissent par ailleurs des modifications phénotypiques entraînant une perte d'inhibition de contact et une transformation morphologique. Ces observations concordent avec les anomalies retrouvées sur des cellules issues de mésothéliomes humains puisque peu de mutations ponctuelles ont été retrouvées alors que

des délétions ont été observées [14].

Les fibres intracellulaires peuvent également entraîner une altération de la ségrégation des chromosomes au cours de la mitose induisant la formation de cellules aneuploïdes ou polyploïdes [10].

e) Production d'espèces moléculaires réactives

Des études *in vitro* ont montré que les fibres d'amiantes sont capables d'induire la production d'espèces moléculaires dérivées de l'oxygène, radicaux libres ou molécules oxydantes, présentant un potentiel clastogène ⁽⁵⁾ et cancérogène (voir encadré).

La présence de fer dans certains types d'amiantes a été particulièrement mise en cause dans la production de radicaux libres (voir encadré). Il a été montré notamment que l'utilisation d'antioxydants (superoxyde dismutase, catalase) ou de chélateurs du fer comme la déferoxamine, diminuaient la toxicité des fibres sur les cultures cellulaires [12, 13]. Toutefois, la seule présence de fer dans les fibres n'est pas une condition indispensable à leur effet cancérogène puisque certaines fibres inorganiques naturelles (chrysotile, érionite) ou synthétiques (fibres céramiques réfractaires) en sont dépourvues alors qu'elles possèdent un effet cancérogène certain.

La formation de ces molécules réactives résulte de la phagocytose des fibres par les macrophages alvéolaires. Cette phagocytose induit la libération d'ions superoxydes (O_2^-) intracellulaires capables de provoquer la libération de molécules clastogènes. Toutefois,

en raison d'une durée de vie brève, ces molécules ne peuvent agir que localement, rendant l'atteinte directe de l'ADN improbable. D'autres dérivés, plus stables que les précédents, comme les produits de peroxydation des lipides, peuvent également se former du fait de l'agression des acides gras insaturés membranaires par un radical libre. Toutefois, l'inhibition de ce mécanisme ne fait pas disparaître la cytotoxicité induite par les fibres, suggérant que cette peroxydation des lipides membranaires ne suffit pas à elle seule à expliquer cette cytotoxicité [24].

Les études établissant une relation entre la cytotoxicité des fibres et la production d'espèces actives dérivées de l'oxygène sont réalisées essentiellement sur des modèles *in vitro*. Les études *in vivo* sont peu nombreuses. Il convient donc de rester prudent quant à l'importance réelle de ces molécules dans la cancérogénicité des fibres.

⁽⁵⁾ Un agent clastogène est un agent entraînant des cassures chromosomiques et/ou des gains, des pertes ou des réarrangements de chromosomes.

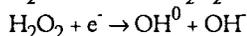
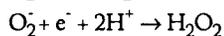
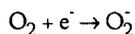
La libération de radicaux libres peut se faire de trois façons :

1) Par la réaction de Fenton :

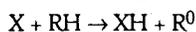
le phagolysosome macrophagique du fait de la présence de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) réunit les conditions nécessaires à la formation de radical hydroxyle (OH^0) :



2) Par la production de OH^0 à partir de l'oxygène (O_2) qui est un composant ubiquitaire :



3) Par extraction d'une molécule d'hydrogène à partir d'une molécule organique RH :

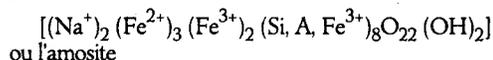


Ces observations, ainsi que la capacité des chélateurs du

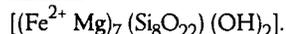
fer à diminuer la toxicité cellulaire des fibres dans les études *in vitro*, suggèrent donc le rôle important joué par le fer.

Trois situations différentes peuvent être observées [13] :

1) Le fer entre dans la composition de la fibre minérale comme c'est le cas pour la crocidolite



ou l'amosite



Ces fibres d'amiantes peuvent contenir de 26 à 36 % de fer sous forme de Fe^{2+} ou de Fe^{3+} [23].

2) Le Fe^{2+} peut se substituer au Mg^{2+} du chrysotile [$Mg_3 Si_2 O_5 (OH)_4$] notamment du fait de la présence fréquente de minéraux contenant du fer à proximité du chrysotile [11].

3) Le fer peut aussi être présent comme impureté des fibres minérales artificielles.

INRS

Documents pour le médecin du travail
N° 78
2^e trimestre 1999

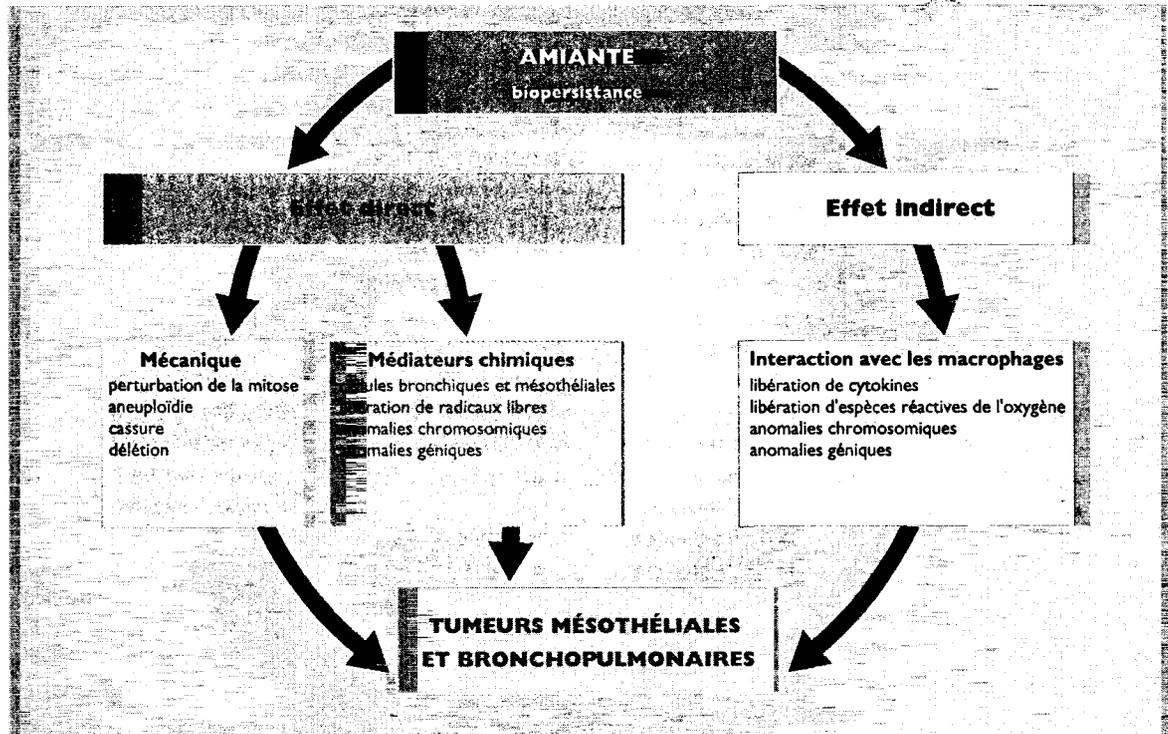


Fig. 3. Représentation schématique des effets cancérogènes de l'amiante

(6) Il est important de tenir compte des différences interspécies dans l'interprétation des études par inhalation.

Ainsi :
 - certaines fibres susceptibles d'atteindre le poumon profond de l'homme ne sont pas inhalables par le rat,
 - les lésions pulmonaires observées sont différentes chez l'homme et le rat du fait d'une anatomie différente de l'arbre respiratoire dans ces deux espèces : chez l'homme les dépôts et les lésions primitives se produisent aux intersections bronchiques ; alors que chez le rat ces anomalies sont observées sur les bifurcations débouchant directement dans les sacs alvéolaires,

- le parenchyme pulmonaire du hamster est particulièrement résistant à l'induction de cancers par les fibres. Il présente, en revanche, une propension importante à la formation de mésothéliomes.

Les différents effets toxiques de l'amiante et leur implication dans la cancérogenèse sont résumés schématiquement dans la figure 3.

2. Relation entre pathologies de l'amiante et mécanismes toxicologiques

2.1. LA FIBROSE PARENCHYMEUSE OU ASBESTOSE

Les modèles animaux (rat, mouton) ont permis une meilleure compréhension de ces mécanismes. Plusieurs voies d'exposition ont été utilisées, comme l'instillation intratrachéale ou l'inhalation, plus proche de la réalité de l'exposition chez l'homme (6).

Le dépôt de fibres d'amiante dans le territoire alvéolaire induit deux types de réponses qui se succèdent dans le temps :

1. Une alvéolite macrophagique caractérisée par un afflux de macrophages dans l'interstitium et l'espace alvéolaire. Les macrophages activés libèrent des médiateurs pro-inflammatoires (cytokines et protéases) dont la quantité est proportionnelle au nombre de fibres déposées.

2. Cette inflammation est le préalable à l'installation progressive d'une fibrose dont le siège initial est péribronchiolaire. Les observations anatomopathologiques [25] suggèrent une extension de la fibrose à l'ensemble de l'interstitium, en rapport avec une migration des fibres vers les lobules périphériques sous-pleuraux.

Ainsi, il a été montré que des dépôts de fibre d'amiante au niveau des canaux alvéolaires induisaient chez le rat, dans un délai de 12 à 24 heures, un afflux de macrophages alvéolaires. L'activation de ces macrophages conduit à la libération d'agents chimiotactiques (leucotriène B4, fractions du complément (C5a), interleukines IL1 et IL8, Tumor Necrosis Factor). Ces substances sont à l'origine d'une neutrophilie puis d'une pérennisation de l'afflux macrophagique avec sécrétion de facteurs pro-inflammatoires et fibrosants (1 fibronectine et Smooth Muscle Actin) [26]. D'autres facteurs sécrétés par les macrophages alvéolaires dont le Transforming Growth Factor β (TGF β), l'Insulin Growth Factor (IGF-1) et le Platelet-derived Growth Factor (PDGF) possèdent un effet chimio-attractant pour les fibroblastes et sont à l'origine de leur activation [14].

Les études animales ont permis de mettre en évidence les notions de susceptibilité individuelle et d'effet-seuil (les expositions doivent être suffisantes pour entraîner des lésions), ainsi que le rôle aggravant de la poursuite des expositions sur des lésions constituées.

NRS

Documents pour le médecin du travail
 N° 78
 2^e trimestre 1999

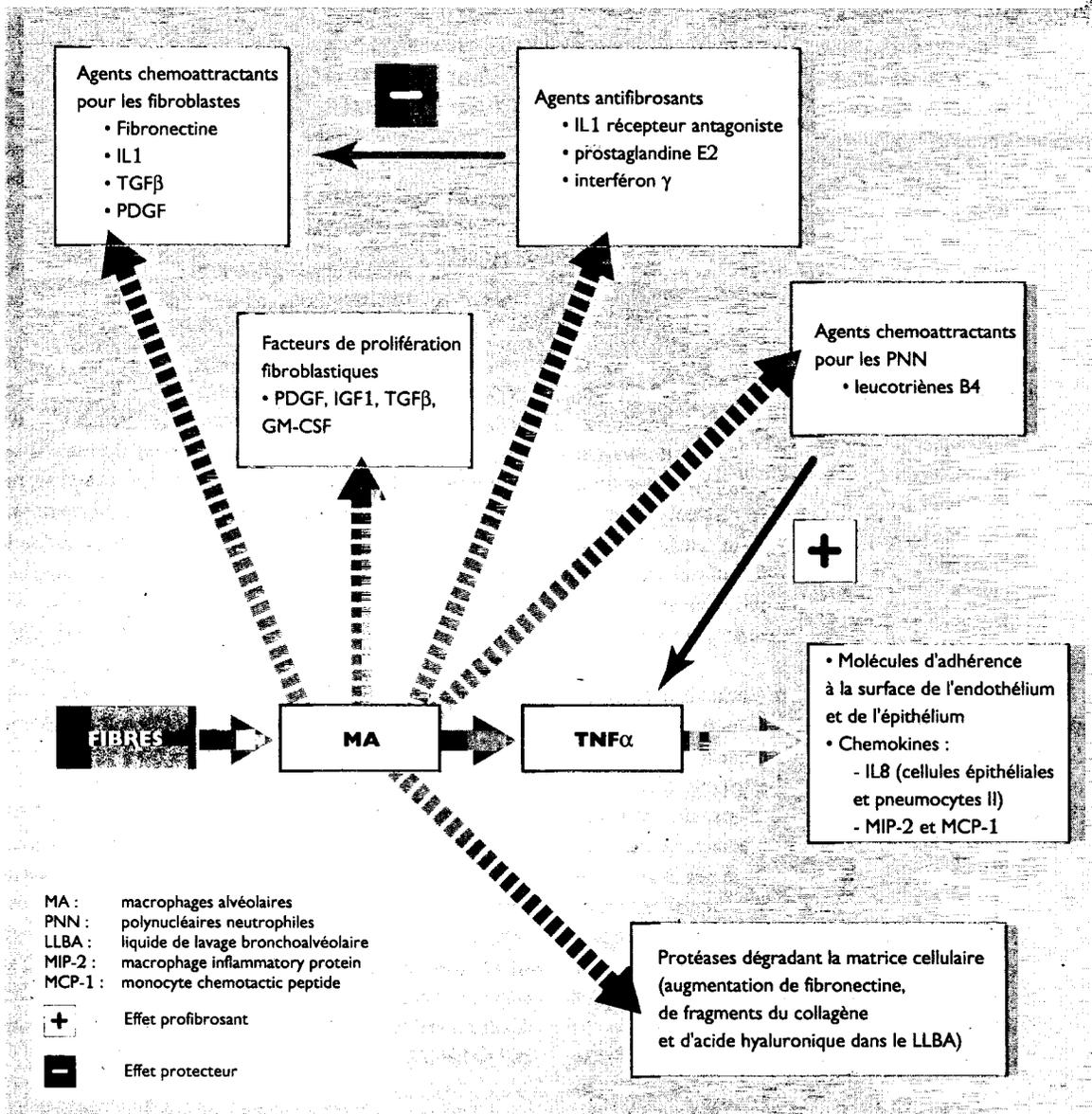


Fig. 4. Représentation schématique de la réponse macrophagique aux fibres

Concernant les données chez l'homme, les techniques de prélèvement du liquide de lavage bronchoalvéolaire ont permis de retrouver chez les personnes exposées aux fibres d'amiante une alvéolite macrophagique [14] ainsi qu'un afflux de polynucléaires neutrophiles (3 à 5 % du total cellulaire) attribué à la production de leucotriène B4 par le macrophage alvéolaire. Inconstamment, une éosinophilie locale est observée. Une lymphocytose alvéolaire est observée chez 30 % des patients avec une augmentation du rapport CD4 / CD8. Mais le pronostic et l'évolution clinique de ce sous-groupe comparé à l'ensemble des personnes exposées sont actuellement inconnus [27].

Comme il a été mentionné précédemment, les études in vitro ont permis de montrer l'importance du macrophage alvéolaire dans la réponse initiale du tractus respiratoire aux fibres. C'est en effet la première

cellule agressée par les fibres inhalées. La phagocytose des fibres est à l'origine d'une libération dose-dépendante de médiateurs chimiques comme les radicaux libres, les dérivés de l'acide arachidonique (leucotriène B4) et des cytokines [28] (fig. 4).

Le lymphocyte T semble jouer également un rôle important par ses effets essentiellement inhibiteurs sur la fibrose par l'intermédiaire de la production d'interféron γ [14].

Les études expérimentales animales ou sur modèles cellulaires ainsi que les analyses de liquides de lavage broncho-alvéolaires de patients atteints de fibrose asbestosique ont permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la fibrose. Les effets, parfois contradictoires, de certaines cellules et de certaines cytokines, avec des effets tantôt profi-

brosants (+) et tantôt protecteurs (-), montrent la complexité extrême de ces mécanismes et la nécessité de poursuivre les études pour compléter cette connaissance du processus fibrosant (cf. fig. 4).

2.2. RELATION ENTRE FIBROSE INTERSTITIELLE PULMONAIRE ET CANCER BRONCHO-PULMONAIRE

Turner-Warwick et coll., en 1980 [29], ont suggéré que la fibrose pulmonaire, quelle qu'en soit l'étiologie, favorisait la survenue de cancers broncho-pulmonaires. Bien que les données animales aient montré que les tumeurs pulmonaires ne survenaient que chez les animaux présentant des lésions histologiques de fibrose pulmonaire [14], l'association entre fibrose parenchymateuse et cancer broncho-pulmonaire chez l'homme, au décours d'expositions à l'amiante, fait actuellement l'objet d'une controverse parmi les spécialistes de ces pathologies.

En effet, il était classiquement admis que seuls les patients présentant une fibrose parenchymateuse au décours de fortes expositions à l'amiante, avaient un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire [30 à 33]. La fibrose apparaissait alors comme un préalable indispensable à la survenue du cancer broncho-pulmonaire. Ce postulat a été récemment remis en question par plusieurs publications mentionnant un excès de risque de cancer broncho-pulmonaire chez des personnes ayant eu des expositions importantes à l'amiante et ne présentant pas de signes radiologiques de fibrose pulmonaire [34 à 36].

Il est à noter que dans toutes ces études, la fibrose était évaluée uniquement sur des données radiographiques alors que l'asbestose est avant tout un diagnostic anatomopathologique et que certains auteurs évaluent à 10 à 20 % les asbestoses pouvant être méconnues radiologiquement mais confirmées histologiquement [37, 38].

2.3. PHYSIOPATHOLOGIE DES AITEINTIES PLEURALES BÉNIGNES

La physiopathologie des épanchements pleuraux bénins et de la fibrose pleurale bénigne n'est pas encore totalement élucidée. Toutefois, la présence de fibres d'amiante dans la plèvre a été démontrée et ces atteintes pleurales pourraient être la réponse inflammatoire à l'irritation mécanique de la plèvre par ces fibres [39]. Une étude *in vitro* sur des cultures de cellules mésothéliales pleurales de lapin a montré qu'après stimulation par des fibres d'amiante, ces cel-

lules étaient à l'origine d'une production de facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles [40].

L'hypothèse la plus vraisemblable est la migration des fibres inhalées vers la périphérie du poumon puis le passage de celles-ci à travers la plèvre viscérale vers l'espace pleural. Les études par inhalation ou instillation intra-trachéale de fibres chez le rat ont montré que les fibres d'amiante déposées dans le poumon profond migraient vers la périphérie du poumon induisant des zones sous-pleurales d'alvéolite avec afflux de macrophages [41 à 43].

Chez l'homme, cette migration pourrait expliquer la prédominance des lésions asbestosiques en périphérie du poumon et les manifestations pleurales. La fibrose pleurale est le plus souvent localisée au niveau de la plèvre pariétale. Ces plaques fibrohyalines sont susceptibles de se nécroser et de se calcifier secondairement. Des études en microscopie électronique analytique ont montré la présence de fibres de chrysotile et d'amphiboles au niveau de la plèvre pariétale et plus particulièrement au niveau des zones anthracosiques [43, 44]. Ces points chauds encore appelés « black spot » pourraient correspondre à l'accumulation de fibres au niveau des pores lymphatiques faisant communiquer la cavité pleurale avec les lymphatiques sous-pleuraux de la paroi thoracique et du diaphragme [45].

Ce tropisme préférentiel des fibres pour la plèvre pariétale pourrait expliquer la localisation quasi exclusive à ce feuillet pariétal des plaques pleurales ainsi que celle du mésothéliome [44, 45]. Toutefois, il est important de noter que les études épidémiologiques n'ont pas montré de lien entre l'incidence de ces plaques pleurales et l'incidence du mésothéliome. En d'autres termes, ces plaques pleurales ne sont pas un préalable à la survenue d'un mésothéliome.

2.4. PHYSIOPATHOLOGIE DU MÉSOTHÉLIOME MALIN DIFFUS

2.4.1. Le mésothéliome pleural

La totalité des mécanismes à l'origine de cette pathologie n'est pas encore totalement élucidée (fig. 5).

La biologie du mésothéliome humain a été essentiellement étudiée sur des lignées cellulaires isolées à partir de tumeurs humaines [47].

Cette tumeur a la particularité de montrer une grande hétérogénéité cellulaire. Les études immuno-histochimiques ont montré que ces tumeurs contenaient des filaments de cytokératine et de vimentine. Elles n'exprimaient pas l'antigène carcino-embryonnaire, ni le LeuM1 contrairement aux adénocarcinomes.

Les lignées de cellules mésothéliales tumorales obtenues à partir de mésothéliomes malins humains ont montré des antigènes spécifiques ; ME1 est retrouvé dans 100 % des lignées tumorales observées et OV632 est retrouvé dans 80 % des cas.

L'analyse du caryotype des lignées cellulaires montre une grande hétérogénéité entre les différentes lignées. Certaines révèlent une diploïdie mais d'autres montrent une hyperploïdie très marquée. Des anomalies chromosomiques ont été décrites dont des polysomies et des monosomies totales ou partielles. Il existe une bonne similitude entre les caryotypes des lignées cellulaires et les caryotypes des tumeurs d'origine.

Concernant les données de biologie moléculaire, encore peu nombreuses, il n'a pas été mis en évidence à ce jour de relation entre l'activation d'un oncogène spécifique (Ki RAS...) ou la mutation d'un gène suppresseur de tumeur (p53, RB, WTI...) et la transformation maligne de ces cellules.

Récemment, des délétions et des mutations géniques ont été mises en évidence (gène type 2 de la neurofibromatose et gène p16).

Des études sur la production de facteurs de croissance par ces lignées cellulaires tumorales montrent que certains facteurs comme le PDGF (Platelet Derived Growth Factor) pourraient jouer un rôle dans la stimulation autocrine de la prolifération cellulaire.

Des travaux récents ont montré que l'interféron γ (IFN γ) présentait une action antiproliférative sur près de 50 % des lignées cellulaires testées. Les essais thérapeutiques chez l'homme suggèrent que l'IFN γ a un effet antiprolifératif direct mais également un effet indirect médié par d'autres types cellulaires. Néanmoins, cette cytokine n'a pas apporté de rémission durable de cette tumeur.

2.4.2. Le mésothéliome péritonéal

Le mésothéliome péritonéal, beaucoup plus rare que le mésothéliome pleural, est une particularité dont les mécanismes physiopathologiques sont encore moins bien compris que ceux du mésothéliome pleural. Il a été constaté que cette localisation plus rare survient préférentiellement au décours de fortes expositions à l'amosite.

Chez l'homme plusieurs hypothèses sont envisagées. La première est une contamination de la cavité péritonéale par voie transintestinale par des fibres inhalées et secondairement dégluties, résistant à l'acidité gastrique. La deuxième est le transfert des fibres par les lymphatiques transdiaphragmatiques dans la cavité péritonéale [45, 48].

Une étude consistant à induire des mésothéliomes chez le rat par injection intra-péritonéale de fibres minérales apporte des données comparables aux don-

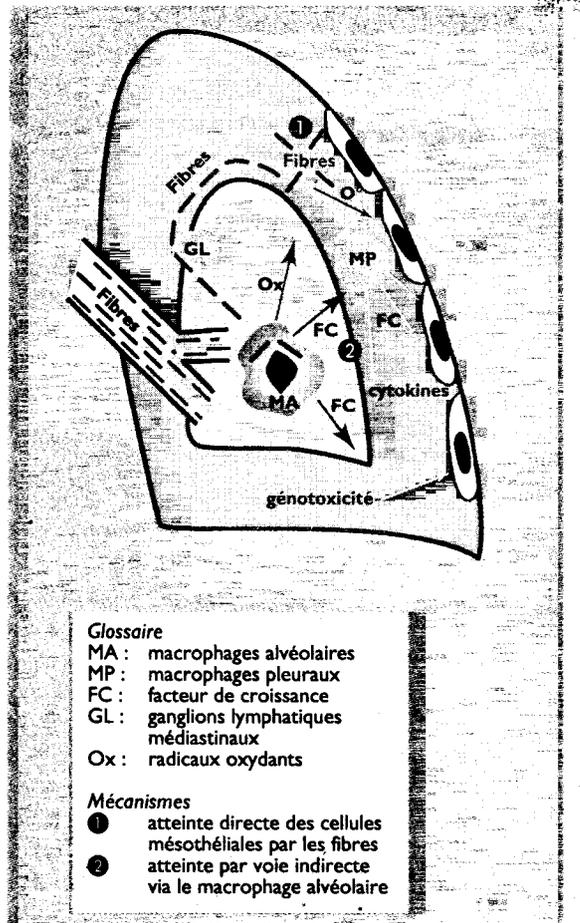


Fig. 5. Mécanismes de toxicité des fibres dans le mésothéliome pleural

nées connues pour la plèvre [9]. Les tumeurs sont précédées d'un granulome macrophagique et fibroblastique. Les fibres les plus courtes seraient drainées vers les ganglions régionaux satellites tandis que les fibres les plus longues et les plus persistantes s'accumuleraient au niveau des pores lymphatiques de la cavité péritonéale [49].

Ces effets de durabilité et de distribution des fibres d'amiante au niveau des séreuses pourraient expliquer :

→ la latence du mésothéliome par rapport au début de l'exposition,

→ l'implication prédominante des amphiboles qui, au décours de la déglutition, sont beaucoup plus résistantes à l'acidité du tube digestif,

→ la différence dans la relation dose-réponse entre cancer du poumon et mésothéliome puisque pour des doses d'amiante au niveau des séreuses a priori peu

importantes, il existe une possibilité de concentrations focales élevées de fibres, du fait de l'accumulation des plus longues au niveau de l'ouverture des pores lymphatiques.

2.4.3. Mésothéliome et autres cancérrogènes

Devant l'existence d'un certain nombre de mésothéliomes pour lesquels il n'a pu être mis en évidence d'expositions passées, professionnelles ou non, à l'amiante, certains auteurs ont soulevé la possibilité d'autres agents cancérrogènes pouvant être à l'origine de ces pathologies. C'est le cas notamment des radiations ionisantes ou des virus oncogènes.

1) Mésothéliome malin et radiations ionisantes

L'expérimentation animale suggère une interaction entre amiante et radiations ionisantes [50].

Depuis ces 20 dernières années, plusieurs auteurs ont publié des cas de patients ayant développé des mésothéliomes pleuraux ou péritonéaux au décours d'expositions à des radiations. Ces mésothéliomes sont survenus après des radiothérapies pour maladie de Hodgkin, des carcinomes testiculaires, des cancers ORL, des tumeurs de Wilms et des cancers du sein ; mais aussi au décours d'irradiation pour pathologies non tumorales (prévention de cicatrices chéloïdes) ou d'exposition au thorotrast (7) [51, 52, 53]. Les informations relatives aux expositions potentielles passées à l'amiante étaient rarement renseignées dans la plupart de ces rapports de cas.

Une étude de cohorte rétrospective publiée en 1997, réalisée sur 251 750 femmes atteintes d'un cancer du sein et 13 743 personnes atteintes d'une maladie de Hodgkin, n'a pas pu mettre en évidence d'augmentation de l'incidence du mésothéliome dans le groupe des personnes ayant subi une radiothérapie comparé au groupe des personnes non traitées par radiothérapie. La notion d'exposition à l'amiante n'était pas renseignée [54].

2) Mésothéliome et virus SV40

En 1993, une étude rapporte que des hamsters exposés à une souche sauvage du virus SV40 par voie intrapleurale ont développé dans 100 % des cas des mésothéliomes pleuraux. Les animaux exposés par voie intracardiaque ou par voie intra-péritonéale ont développé des mésothéliomes dans 60 % des cas [55].

Aux Etats-Unis, des travaux récents ont montré que certains cas de mésothéliomes présentaient des séquences d'ADN similaires à celles trouvées dans l'ADN du virus de singe SV40 [56, 57]. Ainsi, des séquences d'ADN similaires à celles codant pour la protéine T du virus SV40 ont été observés chez 60 % des 48 cas de mésothéliomes étudiés par Carbone et coll. [56]. La majorité des patients avaient été exposés

à l'amiante. Ces auteurs suggèrent donc une possible synergie entre une exposition à l'amiante et une contamination par ce virus oncogène. Cependant d'autres auteurs n'ont pas détecté de séquence du virus SV40 dans ce type de tumeur [58].

Une étude française récente a montré la présence d'ADN « SV40-like » dans des prélèvements tumoraux (mésothéliomes et cancers broncho-pulmonaires), mais également dans des prélèvements pulmonaires non tumoraux. Les auteurs concluent donc que la présence de ces séquences d'ADN « SV40-like » n'est pas spécifique au cancer [59].

L'origine de la contamination humaine par ce virus d'origine simienne reste à ce jour controversée. Certains auteurs avancent l'hypothèse selon laquelle cette contamination aurait pu résulter de la vaccination antipoliomyélitique par le vaccin injectable Salk préparé sur cellules rénales de singe rhésus et utilisé dans les années 1956 à 1963 aux Etats-Unis [60]. Cependant, la présence d'anticorps réagissant avec le SV40 a été retrouvée dans près de 5 à 20 % des échantillons de sérum humains prélevés avant l'introduction de ce vaccin ou chez des personnes non vaccinées. Ces résultats suggèrent donc l'existence d'agents SV40-like présents dans la population avant l'introduction de ce vaccin [61].

L'expression « SV40 » signifie soit que le virus a été identifié comme tel soit qu'il s'agit d'un virus « SV40-like » avec une séquence virale proche du SV40. Il pourrait alors s'agir soit du virus SV40 lui-même, soit d'un virus SV40 recombiné, soit d'un virus humain proche du SV40.

L'expression de séquences d'ADN SV40-like a été retrouvée dans certains types de tumeurs humaines. C'est le cas notamment des tumeurs de l'épididyme, des tumeurs des plexus choroïdes, de mésothéliomes malins et de certaines tumeurs osseuses. Cependant, les études épidémiologiques réalisées à ce jour n'ont pas montré de différences significatives dans l'incidence de ces tumeurs, entre les groupes de patients vaccinés par les premiers lots de vaccins et ceux ayant été vaccinés ultérieurement par des vaccins non contaminés. Il convient donc de rester prudent quant au rôle étiologique réel de ces virus dans la genèse de ces tumeurs. A l'occasion d'une rencontre internationale en 1997 [61, 62], les spécialistes du sujet ont convenu de la nécessité de confirmer, de façon collégiale et à l'aide de techniques de biologies moléculaires standardisées, la présence de séquences d'ADN SV40-like dans les tissus humains et de déterminer si ces séquences sont soit intégrées dans l'ADN cellulaire soit présentes de manière indépendante [61]. Ces études à venir devraient permettre de préciser le rôle joué par ces virus dans la genèse de ces tumeurs.

(7) Le thorotrast est une substance de contraste à base de thorium, anciennement utilisée dans l'examen radiographique des voies hépatobiliaires. La radioactivité du thorium et sa longue période biologique en ont fait rejeter l'usage, en raison du risque élevé de radiocancers.

Remerciements

L'auteur tient à remercier le Pr J. Bignon pour l'aide et les conseils qu'il a apportés lors de la rédaction de cet article.

Bibliographie

- [1] BIGNON J. - Mineral fibers in the non-occupational environment. In : BIGNON J., PETO J., SARACCI R. (éds) - Non-occupational exposure to mineral fibers. Lyon, International agency for research on cancer, 1989.
- [2] GOLDBERG P., LUCE D., BILLON-GALLAND M.A., QUENEL P., SALOMON-NEKIRIAI C., NICOLAU J., BROCHARD P., GOLDBERG M. - Rôle potentiel de l'exposition environnementale et domestique à la trémolite dans le cancer de la plèvre en Nouvelle Calédonie. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique*, 1995, **43**, pp. 444-450.
- [3] MOSSMAN B.T. - Carcinogenesis and related cell and tissue responses to asbestos: a review. *Annals of Occupational Hygiene*, 1994, **38**, 4, pp. 617-624.
- [4] International programme on chemical safety (IPCS) - Asbestos and other mineral fibres. Geneva, World Health Organization, 1986.
- [5] JAURAND M.C. - Particulate state carcinogenesis: a survey of recent studies on the mechanisms of action of fibers. In : op. cit. [1], pp. 54-73.
- [6] DONALDSON K., BROWN R.C., BROWN G.M. - Respirable industrial fibres: mechanisms of pathogenicity. *Thorax*, 1993, **48**, pp. 390-395.
- [7] DAVIS J.M., ADDISON J., MCINTOSH C., MILLER B.G., NIVEN K. - Variations in the carcinogenicity of tremolite dust samples of differing morphology. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1991, **643**, pp. 479-89.
- [8] STANTON M.F., LAYARD M., TEGERIS A., MILLER E., MAY M., KENT E. - Carcinogenicity of fibrous glass: pleural response in the rat in relation to fiber dimension. *Journal of the National Cancer Institute*, 1977, **58**, pp. 587-603.
- [9] POTT F., ROLLER M., ZIEM M., REIFFER F., BELLMANN B., ROSENBRUCH M., HUTH F. - Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test in rats. In : op. cit. [1], pp. 173-179.
- [10] WANG N.S., JAURAND M.C., MAGNE L., BIGNON J. - The interactions between asbestos fibers and metaphase chromosomes of rat pleural mesothelial cells in culture. *American Journal of Pathology*, 1987, **126**, pp. 343-349.
- [11] ZALMA R., BONNEAU L., GUIGNARD J., PEZERAT H. - Formation of oxy-radicals by oxygen reduction arising from the surface activity of asbestos. *Canadian Journal of Chemistry*, 1987, **65**, pp. 2338-2341.
- [12] GOODGLICK L.A., KANE A.B. - Cytotoxicity of long and short crocidolite asbestos-induced fibers in vitro and in vivo. *Cancer Research*, 1990, **50**, pp. 5153-63.
- [13] FUBINI B., MOLLO L. - Role of iron in the reactivity of mineral fibers. *Toxicology Letters*, 1995, **82/83**, pp. 951-960.
- [14] Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Expertise collective. Paris, INSERM, 1997.
- [15] JAURAND M.C., FLEURY J., MONCHAUX G., NEBUT M., BIGNON J. - Pleural carcinogenic potency of mineral fibers (asbestos, attapulgite) and their cytotoxicity on cultured cells. *Journal of the National Cancer Institute*, 1987, **79**, pp. 797-804.
- [16] SEBASTIEN P., BEGIN R., CASE B.W., McDONALD J.C. - Inhalation of chrysotile dust. Accomplishments in oncology. In : WAGNER J.C. (éd.) - The biological effects of chrysotile. Philadelphie, J.B. Lippincott Co, 1986, pp. 19-29.
- [17] MCCLELLAN R.O., MILLER F.J., HESTERBERG T.W., WARHEIT D.B., BUNN W.B., KANE A.B., LIPPMANN M., MAST R.W., MCCONNELL E.E., REINHARDT C.F. - Approaches to evaluating the toxicity and carcinogenicity of man-made fibers. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 1992, **16**, pp. 321-364.
- [18] MELDRUM M. - Review of fibre toxicology. Londres, Health and Safety Executive, 1996, 72 p.
- [19] MONCHAUX G., BIGNON J., JAURAND M.C., LAFUMA J., SEBASTIEN P., MASSE R., HIRSCH A., GONI J. - Mesotheliomas in rats following inoculation with acid-leached chrysotile asbestos and other mineral fibres. *Carcinogenesis*, 1981, **2**, 3, pp. 229-236.
- [20] JAURAND M.C., GAUDICHET A., HALPERN S., BIGNON J. - In vitro biodegradation of chrysotile fibres by alveolar macrophages and mesothelial cells in culture : comparison with a pH effect. *British Journal of Industrial Medicine*, 1984, **41**, pp. 389-395.
- [21] JAURAND M.C., BAILLIF R., THOMASSIN J.H., MAGNE L., TOURAY J.C. - X-ray photoelectron spectroscopy and chemical study of the adsorption of biological molecules on chrysotile asbestos surface. *Journal of Colloid and Interface Science*, 1983, **95**, pp. 1-9.
- [22] TOURAY J.C., BAILLIF P., JAURAND M.C., BIGNON J., MAGNE L. - Etude comparative de l'adsorption d'acide désoxyribonucléique sur le chrysotile et le chrysotile phosphorylé (chryso-phosphate). *Journal Canadien de Chimie*, 1987, **65**, pp. 508-511.
- [23] LUND L.G., AUST A.E. - Iron-catalyzed reactions may be responsible for the biochemical and biological effects of asbestos. *Biofactors*, 1991, **3**, pp. 83-89.
- [24] GOODGLICK L.A., PIETRAS L.A., KANE A.B. - Evaluation of the causal relationship between crocidolite asbestos-induced lipid peroxidation and toxicity to macrophages. *American Review of Respiratory Diseases*, 1989, **139**, pp. 1265-1273.
- [25] CRAIGHEAD J., ABRAHAM J., CHURG A., GREEN F., KLEINEMAN J., PRATT J., SEEMAYER T., VALLYATHAN V., WEILL H. - The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1982, **106**, pp. 544-596.
- [26] PERDUE T.D., BRÖDY A.R. - Distribution of transforming growth factor- β 1, fibronectin, and smooth muscle actin in asbestos-induced pulmonary fibrosis in rats. *Journal of Histochemistry and Cytochemistry*, 1994, **42**, pp. 1061-1070.
- [27] ROM W.N., TRAVIS W.D. - Lymphocyte-macrophage alveolitis in nonsmoking individuals occupationally exposed to asbestos. *Chest*, 1992, **101**, pp. 779-786.
- [28] MOSSMAN B.T., SESKO A.M. - In-vitro assays to predict the pathogenicity of mineral fibers. *Toxicology*, 1990, **60**, pp. 53-61.
- [29] TURNER-WARWICK M., LEBOWITZM, BURROWS B., JONHSON A. - Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax*, 1980, **35**, pp. 496-499.
- [30] DOLL R. - Mortality from lung cancer in asbestos workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 1955, **12**, pp. 81-86.



- [31] HUGHES J.M., WEILL H. - Asbestosis as a precursor of asbestos-related lung cancer: results of a prospective mortality study. *British Journal of Industrial Medicine*, 1991, **48**, pp 229-233.
- [32] WEILL H., HUGHES J.M., JONES R.N. - Asbestos: a risk too far? *The Lancet*, 1995, **346**, pp. 304.
- [33] JONES R.N., HUGHES J.M., WEILL H. - Asbestos exposure, asbestosis, and asbestos-attributable lung cancer. *Thorax*, 1996, **51**, (suppl. 2), pp. S9-S15.
- [34] IRVINE H.D., LAMONT D.W., HOLE D.J., GILLIS C.R. - Asbestos and lung cancer in Glasgow and the west of Scotland. *British Medical Journal*, 1993, **305**, pp. 1503-1506.
- [35] HILLERDAL G. - Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. A prospective study. *Chest*, 1994, **105**, pp. 144-150.
- [36] WILKINSON P., HANSELL D., JANSSENS J., RUBENS M., RUDD R., NEWMAN TAYLOR A., McDONALD C. - Is lung cancer associated with asbestos exposure when there are no small opacities on the chest radiograph? *The Lancet*, 1995, **345**, pp. 1074-1078.
- [37] ROCKOFF D., SCHWARTZ A. - Roentgenographic underestimation of early asbestosis by international labor organization classification. Analysis of data and probabilities. *Chest*, 1988, **93**, pp. 1088-1091.
- [38] GEFTER M.D., WARREN B., EMILY F., CONANT M.D. - Issues and controversies in the plain-film diagnosis of asbestos-related disorders in the chest. *Journal of Thoracic Imaging*, 1988, **3**, pp. 11-28.
- [39] BEGIN R., MASSE S., GROBEAU S., SEBASTIEN P. - Asbestose et atteintes pleurales de l'asbeste. Paris, Elsevier, Encyclopédie médico-chirurgicale, Pneumologie, 6-039-U-10, 1993, 22 p.
- [40] ANTONY V.B., OVEN C.B., HADLEY K.J. - Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro. *American Review of Respiratory Diseases*, 1989, **139**, pp. 199-206.
- [41] TASKINEN E.K., AHLMAN K., WIKIERI M. - A current hypothesis of the lymphatic transport of inspired dust to the parietal pleura. *Chest*, 1973, **64**, pp. 193-196.
- [42] MORGAN A., EVANS J.C., HOLMES A. - Deposition and clearance of inhaled fibrous minerals in the rat. Studies using radioactive tracer techniques. In : WALTON W.H. (éd.) - Inhaled particles IV. Oxford, Pergamon Press, 1977, pp. 259-274.
- [43] SEBASTIEN P., JANSON X., BONNAUD G., RIBA G., MASSE R., BIGNON J. - Translocation of asbestos fibers through respiratory tract and gastrointestinal tract according to fiber and size. In : LEMEN R., DEMENT J. (éd.) - Dusts on disease. Park Forest South, Pathotox Publishers Inc, 1979, pp. 65-85.
- [44] BOUTIN C., DUMORTIER P., REY F., VIALLAT J.R., DE VUYST P. - Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineral study. *American Review of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1996, **153**, pp. 444-449.
- [45] WANG N.S. - The performed stomas connecting the pleural activity and the lymphatics in the parietal pleura. *American Review of Respiratory Disease*, 1975, **111**, pp. 12-20.
- [46] DE VUYST P. - Physiopathologie des affections pleurales. *La Revue du Praticien*, 1997, **47**, pp. 1294-1297.
- [47] FLEURY-FEITH J., JAURAND M.C., BIGNON J. - Anatomie et biopathologie de la plèvre. In : AUBIER M., FOURNIER M., PARIENTE R. (éds) - Pneumologie. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1996, pp. 83-91.
- [48] KANE A.B., BOFFETTA P., SARACCI R., WILBOURN J.D. - Mechanisms of carcinogenesis. Lyon, IARC Scientific Publications **140**, 1996, 135 p.
- [49] McDONALD J.L., KANE A.B. - Mesothelial cell proliferation and biopersistence of wollastonite and crocidolite asbestos fibers. *Fundamental and Applied Toxicology*, 1997, **38**, pp. 173-183.
- [50] WARREN S., BROWN C.E., CHUTE R.N., FEDERMAN M. - Mesothelioma relative to asbestos, radiation, and methylcholanthrene. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 1981, **105**, pp. 305-312.
- [51] ANTMAN K.H., CORSON J.M., LI F.P., GREENBERGER J., SYTKOWSKI A., HENSON D.E., WEINSTEIN L. - Malignant mesothelioma following radiation exposure. *Journal of Clinical Oncology*, 1983, **1**, 11, pp. 695-700.
- [52] HOFFMANN J., MINTZER D., WARHOL M.J. - Malignant mesothelioma following radiation therapy. *American Journal of Medicine*, 1994, **97**, pp. 379-382.
- [53] SHANNON V.R., NESBITT J.C., LIBSHITZ H.I. - Malignant pleural mesothelioma after radiation therapy for breast cancer. *Cancer*, 1995, **76**, pp. 437-41.
- [54] NEJUGUT A.I., AHSAN H., ANTMAN K.H. - Incidence of malignant pleural mesothelioma after thoracic radiotherapy. *Cancer*, 1997, **80**, pp. 948-50.
- [55] CICALA C., POMPETTI F., CARBONE M. - SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *American Journal of Pathology*, 1993, **142**, 5, pp. 1524-1533.
- [56] CARBONE M., PASS H.I., RIZZO P., MARINETTI M.R., DI MUZIO M., MEW D.J.Y., LEVINE A.S., PROCOPIO A. - Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene*, 1994, **9**, pp. 1781-1790.
- [57] PEPPER C., JASANI B., NAVABI H., WYNFORD-TOMAS D., GIBBS A.R. - Simian virus 40 large T antigen (SV40LTAg) primer specific DNA amplification in human pleural mesothelioma tissue. *Thorax*, 1996, **51**, 11, pp. 1074-1076.
- [58] STRICKLER H.D., GOEDERT J.J., FLEMING M., TRAVIS W.D., WILLIAMS A.E., RABKIN C.S., DANIEL R.W., SHAH K.V. - Simian virus 40 and pleural mesothelioma in humans. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 1996, **5**, pp. 473-475.
- [59] GALATEAU-SALLE F., BIDET P., IWATSUBO Y., GENNETAY E., RENIER A., LETOURNEUX M., PAIRON J.C., MORITZ S., BROCHARD P., JAURAND M.C., FREYMUTH F. - SV40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary diseases. *Journal of Pathology*, 1998, **184**, pp. 252-257.
- [60] CARBONE M., RIZZO P., GRIMLEY P.M., PROCOPIO A., MEW D.J.Y., SHRIDHAR V., DE BARTOLOMEIS A., ESPOSITO V., GIULIANO M.T., STEINBERG S.M., LEVINE A.S., GIORDANO A., PASS H.I. - Meeting Review. Simian virus-40 large-T antigen binds p53 in human mesotheliomas. *Nature Medicine*, 1997, **3**, 8, pp. 908-912.
- [61] LEWIS A.M., EGAN W. - Meeting report. Workshop on Simian Virus 40 (SV40) : a possible human polyomavirus*. *Biologicals*, 1997, **25**, pp. 355-358.
- [62] CARBONE M., RIZZO P., PASS H.I. - Association of Simian virus 40 with rodent and human mesotheliomas. In : BARBANTI-BRODANO G. (éd.) - DNA tumor viruses : Oncogenic Mechanisms. New York, Plenum Press, 1995, pp.75-90.