

# Principaux constats et propositions

Le mésothéliome malin diffus est une tumeur primitive issue de la transformation néoplasique des cellules mésothéliales qui tapissent les séreuses. La plèvre constitue la localisation initiale la plus fréquente. Environ 60 % des cas de mésothéliome se présentent sous une forme épithéliale.

Le diagnostic de mésothéliome malin est parfois difficile. En France, il existe une procédure de certification des mésothéliomes par une structure constituée d'anatomopathologistes « Groupe Mésopath » pour l'identification des cas difficiles. Cette procédure repose sur la recherche d'un consensus diagnostique à partir de la relecture standardisée des lames par un panel international d'anatomopathologistes. L'immunohistochimie est indispensable au diagnostic. À titre complémentaire, les tumeurs peuvent être analysées en microscopie électronique à transmission pour identifier des caractères morphologiques ultrastructuraux spécifiques des cellules mésothéliales. Actuellement, des études sont développées pour identifier des biomarqueurs du mésothéliome, par une quantification de protéines sériques. Le dosage de la mésothéline semble utile pour une aide supplémentaire au diagnostic. Ces dernières approches restent aujourd'hui du domaine de la recherche, mais leur validité devrait être connue prochainement.

Le mésothéliome présente de multiples remaniements cytogénétiques, incluant des délétions chromosomiques fréquentes. En général, plusieurs anomalies cytogénétiques sont présentes, suggérant qu'elles participent aux différentes étapes de l'initiation et/ou de la progression tumorale. On a identifié certains gènes suppresseurs de tumeur inactivés dans le mésothéliome, mais on ignore le nombre d'altérations génétiques somatiques nécessaires à la transformation néoplasique des cellules mésothéliales et la séquence des étapes qui y aboutit.

Au cours des dernières années, des travaux ont été développés pour reproduire des mésothéliomes murins ressemblant le plus possible aux mésothéliomes humains confirmant le rôle important de certains gènes dans la transformation néoplasique des cellules mésothéliales. L'exploitation des cellules tumorales obtenues dans ces expérimentations devrait permettre de préciser la nature d'autres gènes relevant de cette transformation.

## Augmentation de l'incidence

L'utilisation massive de l'amiante dans la plupart des pays industrialisés s'est accompagnée depuis les années 1950 d'une importante et régulière

augmentation de l'incidence du mésothéliome pleural chez les hommes. Une augmentation a été annoncée dans les pays industrialisés pendant encore au moins 2 à 3 décennies, à la fin des années 1990. Le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence sur 1997-2000 est de +6,8 % chez la femme et +4,8 % chez l'homme, respectivement 1<sup>e</sup> et 4<sup>e</sup> rangs des taux d'évolution d'incidence de cancer.

Initié en 1998, le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) qui associe plusieurs équipes aux compétences complémentaires, a constitué un système de surveillance épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française, et a permis d'obtenir de nouvelles évaluations. À partir d'un enregistrement des données sur 22 départements, entre 1998-2002, le nombre de cas a été évalué à 610 chez les hommes et 180 chez les femmes. D'après les données du réseau Francim, le nombre de cas est estimé à 671 chez les hommes et 200 chez les femmes. L'organisation du recueil des cas en population générale assuré par le registre multicentrique du mésothéliome s'appuyant sur plus de 20 départements français et la certification histologique des cas par le PNSM va permettre de confirmer ou d'infirmier la croissance annoncée de l'incidence du mésothéliome en France pour les années qui viennent.

Le mésothéliome n'a été codé dans la classification CIM qu'à partir de l'année 2000. Auparavant, il était inclus dans la catégorie plus large « cancers de la plèvre ». En 2003, 719 décès par mésothéliome étaient répertoriés en France métropolitaine et 348 par cancer de la plèvre. La répartition était de 75 % pour les hommes et 25 % pour les femmes. Le nombre annuel de décès (mésothéliomes et cancers de la plèvre) est passé d'environ 400 au début des années 1970 à plus de 1 000 à la fin des années 1990. Pour les hommes, le nombre de décès a été multiplié par 4, et le taux de progression a été très marqué durant les années 1970 puis a faibli entre 1993 et 2003 (< 20 %). Pour le sexe féminin, l'augmentation a été plus modérée mais régulière (≈ 25 % tous les 10 ans). Il faudrait déterminer les causes des différences de l'évolution de la mortalité entre les hommes et les femmes.

## **Facteurs de risque reconnus**

Les expositions à l'amiante d'origine professionnelle sont responsables de la très grande majorité des cas de mésothéliome. Les secteurs à risques les plus élevés sont retrouvés dans la construction et la réparation navale, la transformation et la fabrication de produits contenant de l'amiante, et la fabrication d'éléments de construction en métal. Les métiers les plus à risque sont les plombiers-tuyauteurs, les tôliers-chaudronniers ou encore les soudeurs-oxycoupeurs. La part des mésothéliomes attribuable à une exposition professionnelle à l'amiante est estimée à 83,2 % chez les hommes et à 38,3 % chez les femmes.

L'importation et l'utilisation de matériaux contenant de l'amiante sont interdites en France depuis 1997, mais il persiste de nombreux matériaux en place sur lesquels divers corps de métiers sont susceptibles d'intervenir.

L'exposition para-professionnelle résulte de contacts avec des travailleurs directement ou indirectement exposés, ou encore en raison de la manipulation d'objets ménagers contenant de l'amiante, ou de certaines activités comme le bricolage...

L'exposition environnementale se produit en cas de présence de fibres dans l'air ambiant (source de contamination dans le voisinage, région géologique dont le sol contient de l'amiante). Une contamination résultant d'expositions d'origine environnementale a été démontrée, dans des travaux réalisés par des équipes en Italie, en Grèce, en Turquie et en Australie ainsi qu'en Nouvelle-Calédonie.

La législation française a prévu des dispositions réglementaires spécifiques, notamment pour les interventions de retrait de matériaux contenant de l'amiante, pour l'inventaire et le contrôle de l'état de conservation des matériaux contenant de l'amiante en place, ainsi que pour le circuit de gestion des déchets.

Les études expérimentales ont montré une dépendance du potentiel cancérigène des fibres avec plusieurs de leurs paramètres physiques et physico-chimiques. Un potentiel toxique plus élevé est observé pour les fibres biopersistantes, et pour les fibres longues, comparativement aux fibres respectivement plus solubles et plus courtes. Toutefois, ces données étant relatives, il conviendrait de mieux préciser le potentiel cancérigène des fibres courtes (< 5µm de longueur) et de définir l'exposition à ces fibres (environnement général).

## **Autres facteurs de risque débattus**

Au cours des dernières années, l'usage des fibres d'amiante a été remplacé par celui de fibres minérales artificielles (laine de verre, de roche ou de laitier, fibres à usage spécial, fibres de céramique réfractaire) dont l'évaluation des propriétés et du potentiel cancérigène a fait l'objet d'expertises antérieures de l'Inserm, en 1998, et du Circ en 2002. Aucune des études épidémiologiques disponibles n'a montré d'excès de mésothéliomes chez les travailleurs exposés à ces fibres de remplacement. Cependant, des anomalies pleurales radiographiques étiquetées « plaques pleurales » ont été rapportées en excès dans l'industrie de production de fibres céramiques réfractaires aux États-Unis et en Europe. Il est encore difficile aujourd'hui de déterminer avec confiance si un excès de mésothéliomes peut être associé à une exposition aux fibres minérales artificielles car la latence est élevée pour ce type de tumeur. De

plus, les sujets ont souvent également été exposés à l'amiante, enfin, le mésothéliome étant une tumeur rare, le nombre des sujets à considérer doit être élevé pour avoir une puissance statistique suffisante permettant la mise en évidence d'un effet. Sur la base d'expérimentations animales, certaines fibres minérales artificielles ont montré une réponse positive ou faiblement positive chez l'animal. L'ensemble de ces données encourage à réaliser un suivi des sujets ayant été exposés aux fibres céramiques réfractaires.

Un autre facteur de risque abondamment discuté est le virus SV40. L'hypothèse d'une origine infectieuse du mésothéliome humain remonte à 1994, avec la mise en évidence de séquences ADN compatibles avec celles codant pour l'antigène T du virus SV40 (Tag) dans des mésothéliomes, ainsi que la présence d'anticorps sériques dirigés contre la protéine Tag. Dans l'ensemble, les études qui concluent à une association entre la présence de SV40 et le mésothéliome sont des études d'épidémiologie moléculaire. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les études épidémiologiques classiques. Selon les conclusions d'un comité d'experts réunis par l'IOM (*Institute of Medicine of the National Academy of Sciences*, État-Unis) en 2002 pour évaluer l'hypothèse du rôle causal possible de SV40 dans les cancers, il n'existe pas de preuve pour accepter ou rejeter l'existence d'un lien causal entre l'utilisation de vaccins contaminés par SV40 et le cancer. Il serait donc utile d'améliorer les méthodes de détections virales dans les tissus, de disposer de méthodes plus sensibles et plus spécifiques pour tester la présence de SV40.

Les radiations ionisantes auxquelles des patients avaient été antérieurement exposés pour raisons thérapeutiques constituent un autre facteur de risque potentiel. Si les premières études n'ont pas montré de lien entre l'exposition et la survenue de mésothéliome, des données plus récentes ont conclu à une augmentation du risque de mésothéliome, comme cancer secondaire, chez des sujets ayant été traités par irradiation pour lymphome hodgkinien ou non hodgkinien et pour cancer du testicule. Il faudrait acquérir de nouvelles données pour évaluer la relation entre exposition aux radiations (thérapeutique) et le risque de mésothéliome.

Chez l'homme, il n'a pas été trouvé de lien entre la survenue de mésothéliome et l'exposition à des agents chimiques. Toutefois, chez l'animal, des mésothéliomes ont pu être observés après ingestion de bromate de potassium ou exposition à certains composés par voie orale (nitroso-urée) ou intrapéritonéale (nitrosamine associée aux fibres de chrysotile). Les données disponibles suggèrent de prendre en compte ces facteurs chimiques (les composés chimiques d'une même famille) et de s'intéresser aux mésothéliomes péritonéaux. En particulier, il serait important d'avoir des données sur l'évolution de l'incidence du mésothéliome péritonéal.

Plusieurs observations ayant montré une fréquence élevée de mésothéliomes dans certaines familles, l'hypothèse d'une susceptibilité génétique a été formulée. Certaines études ont porté sur le polymorphisme de gènes de

détoxification ou de réparation de l'ADN, mais aucun résultat ne permet de suggérer un gène candidat dont un polymorphisme serait susceptible d'être associé à une sensibilité accrue à l'activité cancérogène d'un facteur de risque du mésothéliome.

## Recommandations

Les analyses effectuées au cours de ce travail permettent de souligner plusieurs points essentiels, qui devront faire l'objet d'attention et de recherches pour la gestion de cette pathologie, pleurale ou péritonéale.

Le diagnostic du mésothéliome reste difficile. Il faut encourager le développement de nouveaux marqueurs pour améliorer la spécificité du diagnostic. Les investigations pour identifier les altérations moléculaires des mésothéliomes, permettront de mieux orienter la recherche thérapeutique sur les cibles moléculaires et/ou les voies de signal déterminantes dans l'oncogenèse mésothéliale.

Si l'amiante est le principal facteur de risque, d'autres fibres minérales, naturelles ou artificielles, sont suspectées comme facteurs de risque de mésothéliome et d'autres types de facteurs de risque sont actuellement débattus. Apporter des connaissances sur ces facteurs de risque potentiels, en particulier chez les femmes, permettra de mieux caractériser et d'identifier les expositions ; de fournir des éléments pour résoudre la question de l'origine des mésothéliomes sans exposition à l'amiante, et de développer une prévention plus efficace contre la survenue de ce cancer.