

15

Facteurs de risques débattus

Plusieurs facteurs de risque dans la survenue du mésothéliome font l'objet d'étude dans la littérature. Une origine infectieuse du mésothéliome a été proposée, il y a une dizaine d'années, en relation avec une exposition au virus simien SV40. Les radiations ionisantes ont été évoquées ainsi que certains agents chimiques, seuls ou en association avec l'amiante.

Détection du virus SV40

L'hypothèse d'une origine infectieuse du mésothéliome humain remonte au milieu des années 1990, avec la mise en évidence de séquences ADN compatibles avec celles codant pour l'antigène T du virus SV40 (Tag), dans 29/48 cas, ainsi que la présence d'anticorps sériques dirigés contre la protéine Tag, dans des mésothéliomes (Carbone et coll., 1994). Dans ce travail, les séquences ADN n'étaient pas retrouvées chez des sujets témoins (2 cas de tumeurs bénignes de la plèvre), suggérant que la plèvre pourrait être une cible privilégiée de ce virus. Cependant, tous les patients présentant un mésothéliome, pour lesquels les données d'exposition étaient connues, avaient été exposés à l'amiante. Ces auteurs avaient antérieurement observé que l'inspiration intratrachéale et l'inoculation intrapleurale de virus SV40, chez des hamsters, produisaient un taux élevé de mésothéliomes, confirmant le rôle oncogène du virus démontré préalablement, chez le hamster nouveau-né, par l'induction de tumeurs cérébrales consécutives à une inoculation intracérébrale (Cicala et coll., 1993 ; Diamandopoulos et McLane, 1975).

Le virus SV40 est un polyomavirus simien. Les hôtes naturels reconnus de ce virus sont des espèces de singe Macaque d'Asie, plus particulièrement le singe rhesus macaque (*Maccacca mulatta*) (Vilchez et Butel, 2004). SV40 est un virus à ADN double brin ; certaines protéines codées par les gènes viraux (Tag et tag) sont susceptibles d'interagir avec des protéines cellulaires codées par des gènes suppresseurs de tumeurs ou régulant la prolifération cellulaire.

L'origine proposée de la présence d'éléments relatifs au virus SV40 chez l'Homme est l'utilisation de vaccins contre la poliomyélite, contaminés lors de la préparation utilisant des cellules de rein de singe. L'hypothèse d'une

contamination possible de vaccins par ce virus avait été formulée par Sweet et Hilleman dès 1960 (Stratton et coll., 2002). Le rôle de ce vaccin dans la survenue de cancers autres que le mésothéliome (comme des tumeurs cérébrales et des ostéosarcomes chez l'enfant) a été suggéré antérieurement par différents auteurs (Bergsagel et coll., 1992 ; Carbone et coll., 1997 ; Vilchez et coll., 2002). Jusqu'ici, il était considéré que la contamination pouvait être consécutive à l'utilisation d'un vaccin antipoliomyélitique employé entre les années 1955 et 1963. Cependant, plus récemment, Cutrone et coll. (2005) ont étudié des lots préparés dans différents pays après 1961 et ont détecté une contamination de certains lots produits jusqu'à environ 1978. Suite à la publication de Carbone et coll. (1994), de nombreux laboratoires ont recherché la présence de ces séquences dans les mésothéliomes (tumeurs primaires et cultures cellulaires). Les résultats ont montré une discordance entre les différentes études, certains auteurs ne détectant pas de séquences virales dans les échantillons de mésothéliomes. Plusieurs raisons ont été évoquées pour expliquer ces divergences, essentiellement de nature méthodologique et géographique. La méthodologie mise en œuvre pour rechercher la présence de SV40 dans les tumeurs a été le plus souvent la PCR (*Polymerase Chain Reaction*) ; les conditions expérimentales utilisées dans les différentes contributions n'étant pas toujours équivalentes. Deux études multicentriques ont été programmées afin de définir les paramètres susceptibles d'introduire des divergences entre les résultats. Une étude a conclu que des séquences ADN de SV40 étaient fréquemment présentes et exprimées dans les mésothéliomes, aux États-Unis (Testa et coll., 1998) ; une autre étude a mis en évidence qu'aucun des échantillons de mésothéliome testés par différents laboratoires internationaux ne montrait des résultats reproductibles pour la détection de séquences ADN de SV40 (Strickler et coll., 2001). Plusieurs hypothèses sur les problèmes techniques pouvant être à l'origine de ces divergences ont été formulées : qualité des anticorps, nature des amorces et des sondes utilisées pour l'amplification et la détection des séquences virales, contamination par des plasmides de laboratoire (Pilatte et coll., 2000 ; Hubner et Van Mark, 2002 ; Lopez-Rios et coll., 2004). Toutefois, il n'y a pas actuellement de consensus pour valider l'hypothèse de la contamination de laboratoire (Butel et Lednický, 1999 ; O'Neill et coll., 2003).

Une autre hypothèse, non exclusive, a été parallèlement formulée : les différences entre la présence et l'absence de séquences virales SV40 pourraient être associées à une différence géographique de dissémination du virus, car le vaccin mis en cause n'avait pas été utilisé dans tous les pays. Pour résumer, les données de la littérature ont montré une positivité de la détection de SV40 dans les mésothéliomes dans différents pays d'Europe : en France, Grande-Bretagne, Italie mais pas en Finlande. En Belgique, un nouvel examen de cas positifs a conclu à une absence de positivité (Hubner et Van Marck, 2002). Outre aux États-Unis, une positivité pour SV40 a été détectée en Australie, en Égypte et en Inde mais pas en Turquie (Emri et coll., 2000 ;

De Rienzo et coll., 2002 ; Zekri et coll., 2007). S'il est clair que le vaccin a été largement employé aux États-Unis, pour la vaccination d'enfants (administration estimée à 98 millions d'individus), mais aussi de recrues de l'armée américaine, l'utilisation de vaccin contaminé dans les autres pays est plus difficile à définir. Plus récemment, une étude a été réalisée en Suisse. Dans le plasma, les analyses ont été effectuées par PCR quantitative de l'ADN, en éliminant les sources de contamination pouvant relever de l'utilisation de plasmides de laboratoire, ainsi que dans les tissus, par immunohistochimie (IHC) de « *tissue microarrays* ». Les auteurs ont détecté une faible positivité : dans 4/78 cas (PCR) et 16/341 (IHC) (Ziegler et coll., 2007).

La mise en cause de vaccins contaminés comme seule source potentielle d'infection par le SV40 est discutée, suite à la constatation que certaines tumeurs, positives pour le SV40, se sont développées chez des enfants trop jeunes pour avoir été exposés par vaccination. La possibilité d'une contamination horizontale de la population a été abordée par plusieurs auteurs. Le virus a été retrouvé dans les urines d'animaux infectés. Parmi les populations de singes, il semble se disséminer facilement en raison de l'immunodéficience de ces animaux (Vilchez et Butel, 2004) ; toutefois, une transmission verticale ou périnatale semble exclue (Minor et coll., 2003). Chez l'Homme, la présence d'anticorps dirigés spécifiquement contre des protéines de SV40 a été rapportée (Butel et coll., 2003 ; Engels et coll., 2004 ; Rollison et coll., 2004 et 2005 ; Shah et coll., 2004). Le taux de prévalence sérique d'anticorps dirigés contre les protéines virales dans la population générale, aux États-Unis et dans d'autres pays, se situe entre 2 et 20 %, mais n'apparaît pas associé à un excès de cancers (Engels et coll., 2004 ; Rollison et coll., 2004 ; Shah et coll., 2004).

Un autre facteur susceptible d'introduire des différences entre les résultats obtenus par différentes équipes est l'existence de deux autres virus humains de la famille des polyomavirus, universellement distribués, le JC virus (JCV, *John Cunningham Virus*) et le BK virus (BKV). Ces virus présentent une homologie nucléotidique de l'ordre de 72 % entre eux et de 70 % avec le virus simien SV40, ce qui peut interférer avec l'identification de SV40. Les virus JCV et BKV infectent l'Homme précocement ; ce sont des virus ubiquitaires dans la population humaine et plus de 80 % des adultes sont séropositifs (McNees et coll., 2005). On considère actuellement que le JCV et le BKV peuvent être impliqués dans le développement de processus de cancérogenèse. Une question critique pour déterminer si le SV40 peut être un facteur causal du cancer est celle de savoir si la présence du virus dans les tumeurs est essentielle pour faire jouer à ce virus un rôle dans le processus cancérogène. En effet, la non-détection du virus dans la tumeur n'exclut pas que celui-ci ait exercé une action dans les étapes initiatrices précoces ; cette action pourrait se répéter via l'acquisition de modifications par les cellules au cours de leur transformation. Par ailleurs, il est important de connaître l'origine des virus présents dans les tumeurs.

Une étude récente en Norvège, de type cas-témoins, à partir d'une collection biologique de sérums établie depuis 1972 (*Janus Serum bank*), a porté sur la recherche d'anticorps dirigés contre les protéines virales (Kjærheim et coll., 2006). Grâce au lien possible avec le registre national de cancer norvégien, les auteurs de l'étude ont identifié, parmi les 600 000 sérums provenant de 300 000 sujets sains, les sérums de sujets ayant développé un mésothéliome et les ont comparé à des sujets n'ayant pas développé de cancer. Parmi les 82 cas de mésothéliome, seuls 49 ont pu faire l'objet d'une vérification histologique et ont été gardés dans cette étude. Pour chaque cas, 3 témoins appariés sur l'âge, le sexe, la période de recueil du sérum et la région ont été sélectionnés. Les sérums ont été testés pour la recherche d'anticorps dirigés contre 2 protéines des virus SV40, BKV et JCV : VP1 (protéine de capsid) et Tag. De plus, pour les sérums montrant la présence d'anticorps contre le SV40, l'activité neutralisante envers le SV40 a été déterminée après préadsorption sur BKV et JCV, afin de déterminer si cette réactivité n'était pas due à une réaction croisée. Aucune association significative n'a pu être mise en évidence entre la présence spécifique de SV40 et la survenue de mésothéliome (OR = 1,5 ; [0,6-3,7]). Cependant, cette association (non significative) était renforcée lorsque les auteurs considéraient seulement les titres élevés de SV40 (OR = 2,0 ; [0,6-7,0]). Toutefois, aucune activité neutralisante de ces sérums n'était détectée après préadsorption, résultat démontrant une réaction croisée des anticorps humains. Les auteurs ont donc conclu à une absence d'association significative entre le SV40 et la survenue de mésothéliome.

Lors de la dernière réunion de l'IMIG (*International Mesothelioma Interest Group*), en octobre 2006, un débat a confronté les différentes vues, contestant (hypothèse d'une fausse positivité provenant de contaminations), ou défendant un rôle de SV40 dans la pathogenèse du mésothéliome, en raison de l'existence de cas présentant une vraie positivité (Carbone et coll., 2007). Bien qu'aucun consensus ne se soit dégagé de ces opinions, on peut toutefois considérer que l'exposition à un agent ayant montré expérimentalement la production de la pathologie considérée est un facteur à prendre en considération pour définir un rôle possible de cet agent.

Données épidémiologiques concernant le virus SV40

Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre le mésothéliome et une exposition au virus SV40 via la vaccination contre la polio, dans les années 1950 (par un vaccin contaminé). Il s'agit de 3 études de cohorte publiées respectivement en 2001 (Carroll-Pankhurst et coll., 2001), 2003 (Engels et coll., 2003) et 2004 (Rollinson et coll., 2004).

L'étude de Carroll-Pankhurst et coll. (2001) est une cohorte rétrospective de 1 073 sujets vaccinés contre la poliomyélite à la naissance (à l'âge de

1-3 jours) en 1960 ou 1962. Les auteurs ont recherché les causes de décès de cette cohorte entre 1969-1996, à partir du registre national des décès établi en 1979. Les auteurs savent par ailleurs que 15 enfants étaient décédés avant 1979 (qui ne sont donc pas inclus dans l'analyse). Au total, 44 décès ont été identifiés : 4 cancers et 40 non cancers. Parmi les 4 cancers, il s'agissait de 2 cancers des testicules, 1 leucémie et 1 « autre cancer ». Aucun mésothéliome n'a été observé.

Engels et coll. (2003) ont réalisé au Danemark l'étude des causes de mortalité de différentes cohortes de naissance, vaccinées avec des virus contaminés ou non selon la cohorte. La mortalité est observée entre 1943-1997. Les trois cohortes sont les suivantes : 1946-1952 (exposés dans l'enfance) ; 1955-1961 (exposés bébé) et 1964-1970 (non exposés). Dans la cohorte la plus ancienne, 47 mésothéliomes sont observés, 6 dans la cohorte 1955-1961 et 4 dans la cohorte 1964-1970. Le RR (risque relatif) de mésothéliome est de 1,23 [0,4-4,0] pour la cohorte 1946-1952 et 0,48 [0,1-1,8] pour la cohorte 1955-1961.

Une étude cas-témoins au sein d'une cohorte de vétérans américains a été réalisée par Rollison et coll. (2004). L'armée américaine a en effet vacciné tous les soldats contre un adénovirus (type 4 et 7), dont tous les vaccins étaient contaminés par le SV40. Les cas et les témoins ont été restreints aux hommes entrés dans l'armée américaine entre janvier 1959 et décembre 1961 à l'âge de 17-30 ans, traités pour cancer dans le cadre du système médical pour les vétérans de l'armée américaine. Les cas étaient atteints de mésothéliome, tumeur cérébrale, ou lymphome non Hodgkinien. Par ailleurs, les tumeurs devaient avoir une date de diagnostic entre 10-35 ans après l'entrée dans l'armée. L'exposition au vaccin contaminé a été donnée en fonction de la date d'entrée des sujets dans l'armée par liaison avec les registres de données de disposition des vaccins. Au total, 10 mésothéliomes ont été inclus. Le groupe témoin était constitué de cas de cancers du poumon (n = 107) et du côlon (n = 114). L'OR associé à la présence de SV40 après ajustement sur l'âge et l'ethnie était de 1,5 [0,4-5,9].

Ainsi, les 3 études épidémiologiques récentes ne trouvent pas d'association significative entre le mésothéliome et une vaccination contaminée par le SV40, par l'intermédiaire de vaccins (polio) ou autre (adénovirus), contrastant ainsi avec les résultats obtenus dans des études de type « moléculaire » où les auteurs ont recherché la présence de SV40 dans des blocs de cellules tumorales mésothéliales comparées à des cellules d'autres types de cancers.

Il faut cependant noter que les études épidémiologiques de cohorte telles que rapportées ci-dessus présentent un problème de puissance statistique. Compte tenu des effectifs et de la fréquence de la maladie, les cohortes mises en place n'avaient pas réellement la puissance pour investiguer la relation entre présence du virus et mésothéliome. Par ailleurs, leurs évaluations d'exposition reposent sur des croisements de dates entre les années de

naissance et l'historique des vaccinations dans les pays. Ces évaluations contiennent des erreurs, sans doute non différentielles, ce qui diminue également la puissance statistique des comparaisons réalisées.

Une étude italienne publiée en 2005 (Cristaudo et coll., 2005) a recherché la présence de SV40 dans 19 tumeurs mésothéliales et 18 tumeurs de la vessie urothéliales. Un questionnaire permettait par ailleurs d'évaluer notamment l'exposition antérieure à l'amiante. Le principal résultat de cette étude est une interaction entre l'exposition à l'amiante et la présence de SV40 dans la survenue de mésothéliome (amiante seul : OR = 3,6 [0,6-21] ; SV40 seul : OR = 0,4 [0,03-4] ; amiante + SV40 : OR = 12,6 [1,2-134]).

Les résultats de cette étude confirment une méta-analyse plus ancienne d'études ayant comparé la fréquence de la présence de SV40 dans les tumeurs mésothéliales avec des groupes témoins. Cette méta-analyse regroupait 15 études. Le méta-OR était de 16,9 [10-27]. Cette méta-analyse a cependant été critiquée, en particulier dans le choix des études sélectionnées (Magnani, 2005).

L'*Institute of Medicine* (IOM), en 2002, a réuni un comité pour évaluer l'hypothèse du rôle causal possible du SV40 dans les cancers. Les conclusions de ce rapport ont porté sur différents aspects (Stratton et coll., 2002). Les experts ont considéré :

- qu'il n'existait pas de preuve pour accepter ou rejeter l'existence d'un lien causal entre l'utilisation de vaccins contaminés par le SV40 et le cancer ;
- qu'il existe des données biologiques en faveur du potentiel transformant de ce virus ;
- que l'hypothèse selon laquelle, dans des conditions naturelles, une exposition au SV40 pourrait induire un cancer repose sur des arguments biologiques faibles ;
- que les preuves biologiques pour qu'une exposition au SV40 résultant de la vaccination contre la poliomyélite soit liée à l'infection par le SV40 sont également faibles.

Reconnaissant que la question soulevée par la contamination accidentelle de vaccins est un problème important au vu de la nature des conséquences nocives pour la santé, les experts de l'IOM ont fait des recommandations pour développer des recherches permettant de disposer de méthodes plus sensibles et plus spécifiques pour tester la présence de SV40.

On observe également que les études d'épidémiologie moléculaire réalisées dans des pays où l'on sait que les vaccins n'ont pas été contaminés par SV40 (Turquie, Finlande) n'ont pas trouvé de SV40 dans les tumeurs mésothéliales (Hirvonen et coll., 1999 ; Emri et coll., 2000).

En résumé, les études qui mettent en évidence 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 et l'épidémiologie moléculaire pourrait être plus fiable que l'épidémiologie classique. Chaque type d'étude présente des limites méthodologiques, en particulier de contamination par le SV40 au niveau des laboratoires ou de puissance statistique pour les études de cohorte. Des phénomènes de réactions croisées avec d'autres virus très répandus chez l'homme, le JCV et le BKV, sont également évoqués comme explication à la présence de SV40 dans certaines tumeurs.

Enfin, en utilisant une approche de type « écologique », Leithner et coll. (2006) n'ont pas montré d'association entre la prévalence de SV40 dans les tissus humains et la survenue de cancer de la plèvre. Dans ce travail, les auteurs ont répertorié les données de la littérature publiées entre 1969 et 2005, référencées dans *Medline*, qui portaient sur la détection de SV40 dans les tissus humains. En parallèle, ils ont collecté les informations sur les types de vaccins utilisés dans des pays européens et leur statut en contamination par le SV40. Les données ont été reliées aux taux de mortalité par cancer de la plèvre extraits de la base de données OMS, et à la consommation d'amiante publiée par *US Geological Survey* (2003) qui porte sur les consommations entre 1900 et 2000. À partir des informations disponibles pour 18 pays, une relation linéaire entre la mortalité par cancer de la plèvre, chez l'homme, et la consommation d'amiante *per capita*, 25 à 30 ans auparavant, a été observée. Cette relation n'était pas observée chez la femme. Pour 12 pays, une analyse statistique a pu être effectuée, comparant le taux de mortalité moyen par cancer de la plèvre dans les pays pour lesquels une positivité pour la présence de séquences d'ADN de SV40 a été observée à celle de pays pour lesquels ces séquences n'ont pas été trouvées. Les auteurs n'ont pas observé de différence significative, même après correction pour la consommation d'amiante ($p = 0,082$) (Leithner et coll., 2006).

Ces analyses écologiques constituent une approche *in silico* exploitant les données économiques, biologiques et épidémiologiques, qui permet une analyse globale tenant compte des localisations géographiques et sont un complément aux études individuelles. Elles s'inscrivent cependant dans un contexte épidémique d'incidence des mésothéliomes lié à l'utilisation d'amiante dans les différents pays du monde. Il n'est donc pas certain qu'une approche écologique puisse être en mesure de discerner une corrélation positive entre l'utilisation de vaccins contaminés entre les années 1950-1960 dans les différents pays et la mortalité par mésothéliome.

Radiations ionisantes

Plusieurs données de la littérature ont suggéré un rôle de l'exposition à des radiations ionisantes dans la survenue du mésothéliome. Il s'agit généralement de rapports de cas concernant des patients ayant été exposés pour des

raisons diagnostiques (injections de Thorotrast¹²) ou thérapeutiques (cancer du sein, maladie de Hodgkin) (Hofmann et coll., 1994 ; Cavazza et coll., 1996 ; Gross-Goupil et Ruffié, 1999 ; Van Kaick et coll., 1999). Ces cas sporadiques ne permettent pas d'établir ou d'exclure un lien entre l'exposition et la pathologie.

Quelques études ont été effectuées sur des populations. Le suivi à long terme de patients ayant reçu des injections de Thorotrast, des radiothérapies pour cancer du sein ou maladie de Hodgkin n'avait toutefois pas montré d'excès de mésothéliome, et des études cas-témoin en population générale n'avaient pas permis de mettre en évidence un excès d'antécédents de radiothérapie à visée thérapeutique (Iwatsubo et coll., 1998 ; Rolland et coll., 2003 ; Ron et coll., 2003). Toutefois, Andersson et coll. (1995) ont suggéré un lien entre injection de thorotrast et mésothéliome.

Des études plus récentes chez des sujets ayant été traités par irradiation pour lymphome non hodgkinien (LNH) ou lymphome hodgkinien (LH) ont conclu à une augmentation du risque de mésothéliome, comme cancer secondaire. Aux États-Unis, un suivi d'une cohorte de 77 876 patients diagnostiqués entre 1973 et 2001 pour LNH a montré un excès de mésothéliome chez les patients irradiés, comparativement aux patients non irradiés (Tward et coll., 2006). Dans une autre étude, à partir de données obtenues dans des registres de cancers d'Amérique du Nord et d'Europe, sur un total de 18 862 patients ayant survécu 5 ans à un LH, un excès de risque de développement de mésothéliome a été observé (Hodgson et coll., 2007). Des résultats allant dans le même sens viennent d'être rapportés par Teta et coll. (2007). Ces auteurs ont utilisé les données SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results*), sur une période de 30 ans, pour identifier des patients ayant eu un LNH (101 001 cas) ou un LH (21 881 cas) et ayant eu également un diagnostic de mésothéliome. Parmi les patients ayant été irradiés, il y avait une augmentation statistiquement significative du risque de mésothéliome chez l'homme. Chez la femme, l'augmentation n'était pas statistiquement significative. Aucune augmentation du risque de mésothéliome n'était observée chez les patients n'ayant pas reçu d'irradiation. Dans une autre étude, les auteurs ont utilisé plusieurs registres internationaux pour identifier les seconds cancers, survenant après un diagnostic dans l'enfance (jusqu'à 14 ans), de LH ou de LNH, après un suivi moyen de 6,5 années portant sur 16 540 patients (Maule et coll., 2007). Les auteurs ne disposaient pas des données concernant le traitement. La liste des cancers secondaires

12. Produit de contraste opaque aux rayons X, à base de thorium 232, élément dont la radioactivité naturelle est très prolongée (période ou demi-vie de 4×10^{10} années). Le thorotrast a été utilisé en radiologie, entre 1920 et 1950 en Europe, en Amérique du Nord et au Japon, avant d'être écarté en raison de son danger potentiel.

ne relève pas d'excès de mésothéliome, ce qui peut être dû aux caractéristiques de l'étude (âge des patients, suivi, absence de données sur la thérapie).

On peut noter également qu'une augmentation du risque de développement de mésothéliome pleural a été établie pour des patients ayant été traités antérieurement pour cancer testiculaire (Travis et coll., 2005). Ce résultat a été obtenu à partir de l'analyse de données de registres de cancers d'Amérique du Nord et d'Europe.

Un travail récent, aux États-Unis, vient de déterminer l'association entre mésothéliome et radiothérapie post-chirurgicale, pour des patientes entrées dans 11 protocoles nationaux de thérapie adjuvante pour cancer du sein (Deutsch et coll., 2007). Parmi les 9 432 patientes soumis à une irradiation, 3 mésothéliomes étaient référencés, survenus dans le thorax ipsilatéral, après des délais de 25, 115 et 191 mois. Aucune exposition antérieure à l'amiante n'était connue pour ces patientes. Comparé au taux des données SEER pour les femmes américaines, de même âge et avec un suivi du même nombre d'années, le nombre observé de cas était significativement plus élevé que le nombre de cas attendus (0,8). Sur la base de ces études, on peut penser que certains cas de mésothéliomes pourraient être liés à une irradiation thérapeutique antérieure. Il n'est toutefois pas possible de connaître l'augmentation du risque, compte tenu du petit nombre de cas et de la nécessité qu'il y aurait de connaître l'exposition éventuelle à l'amiante avec davantage de précision.

De rares études ont été effectuées en expérimentation animale chez le rat ; l'exposition au radon (^{222}Ra) a mis en évidence un excès de tumeurs chez les animaux exposés au radon et à l'amiante (chrysotile, crocidolite ou amosite) par rapport à ceux uniquement exposés au radon (Bignon et coll., 1983). Dans une autre étude, une augmentation, cependant non significative, de la fréquence de mésothéliomes a été observée chez des rats exposés aux fibres de chrysotile puis à des rayons X, par rapport aux animaux exposés seulement aux fibres (Warren et coll., 1981).

Agents chimiques : bromates, nitroso-urées, nitrosamines

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 exposition à des composés organiques ou à des dérivés métalliques.

L'ingestion de bromate de potassium (KBrO_3) par voie orale, *via* l'eau de boisson, a eu pour conséquence le développement de mésothéliomes péritonéaux chez les rats Fisher 344 des 2 sexes (Kurokawa et coll., 1986 ; DeAngelo et coll., 1998). Il est à noter que, outre des mésothéliomes, des

tumeurs rénales et de la thyroïde ont été observées chez le rat. Le bromate de potassium s'est révélé actif dans différents systèmes d'évaluation de la génotoxicité. Un effet mutagène a été observé sur certaines souches de *Salmonella typhimurium*, de même qu'un potentiel à provoquer des aberrations chromosomiques et des dommages de l'ADN sur cellules en culture, ainsi que des micronoyaux *in vivo* (EPA, 2001). Le mécanisme d'action semble passer par un mécanisme oxydatif car une augmentation des niveaux de 8-OH-dG (8 hydroxy deoxyguanosine) a été observée dans des tissus incubés en présence de $KBrO_3$, ainsi qu'une diminution des groupements SH (EPA, 2001).

Des mésothéliomes péritonéaux, localisés au niveau de la séreuse génitale ont été observés chez des rats mâles exposés par voie orale au N-propyl-N-nitroso-urée (Ogiu et coll., 1988). Aucun mésothéliome n'était détecté chez les animaux femelles. De même, des mésothéliomes localisés à la tunique vaginale étaient mis en évidence chez des rats traités, par voie intra-péritonéale, par l'acétoxy méthyl nitrosamine (Berman et Rice, 1979). L'absorption par voie orale de méthyleugenol (CAS N°93-15-2) a également conduit au développement de mésothéliomes chez le rat mâle (NTP TR 491, 2000). Cette molécule est utilisée comme agent de flaveur¹³ dans différents aliments et boissons, des confiseries, des gommes à mâcher (chewing gum) et également comme agent de fragrance dans des parfums et cosmétiques, des savons et des détergents.

D'autres agents ont été testés chez l'animal, toutefois en association avec des fibres d'amiante. L'exposition par voie intra-péritonéale de rats à une association de N-bis (2-hydroxypropyl) nitrosamine et de fibres de chrysotile a conduit au développement de mésothéliomes pleuraux, alors que l'exposition à un seul des agents ne produisait pas de mésothéliome (Katada et coll., 1983). On peut citer par ailleurs une étude de Okada et coll. (1989) qui ont observé des mésothéliomes après injection intra-péritonéale de saccharate ferrique.

En résumé, l'ensemble de ces résultats suggère un potentiel de certaines molécules, comme les nitrosamines et le bromate de potassium, à provoquer des mésothéliomes chez l'animal après ingestion et, pour les nitrosamines, après inoculation intra-péritonéale. Toutefois, les données de la littérature sont peu nombreuses ; elles concernent généralement de petits groupes d'animaux et ne permettent pas de proposer ces agents comme facteurs de risque du mésothéliome, mais devraient encourager à répertorier les conditions possibles d'exposition à ces agents.

En conclusion, le virus simien SV40 est soupçonné de jouer un rôle dans la survenue de mésothéliome, plutôt en tant que cofacteur, chez l'Homme.

13. La flaveur correspond à l'ensemble des sensations perçues lors du flairage ou de la mise en bouche de l'aliment, à savoir les sensations rétro-olfactives, gustatives et trigéminales.

Chez le hamster, des mésothéliomes ont été observés après inoculation intra-pleurale ou intra-trachéale de SV40. Chez l'Homme, l'origine de la contamination remonterait à l'emploi, au cours des années 1955-1963, d'un vaccin contre la poliomyélite, contaminé par ce virus. Le rôle de ce facteur est débattu en raison des divergences de résultats de la littérature, concluant soit à la présence, soit à l'absence de virus dans les tumeurs. Des hypothèses techniques (réactions croisées avec d'autres polyomavirus ; contamination par des plasmides de laboratoire), ou géographiques (emploi du vaccin inégal selon les pays) ont été formulées. Plusieurs études épidémiologiques se sont intéressées à l'association entre le mésothéliome pleural et une vaccination contaminée par le SV40, mais elles n'ont pas trouvé d'association entre ces deux facteurs. Bien qu'aucun consensus ne se soit aujourd'hui dégagé, on peut toutefois considérer que l'exposition à un virus ayant montré expérimentalement la production de mésothéliomes est un facteur à prendre en considération pour définir un rôle possible de cet agent. En 2002, l'*Institute of Medicine*, a émis des recommandations pour développer des recherches permettant de disposer de méthodes plus sensibles et plus spécifiques pour tester la présence de SV40.

Plusieurs données de la littérature suggèrent un rôle de l'exposition à des radiations ionisantes dans la survenue du mésothéliome. D'après des publications récentes, 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 des testicules a été observée.

Quelques travaux expérimentaux isolés, réalisés chez les rongeurs, le plus souvent exposés par voie orale, ont mis en évidence le développement de mésothéliomes en réponse à certaines nitrosamines ou au bromate de potassium par exemple. Étant donné les limitations de ces études peu nombreuses et comportant un petit nombre d'animaux, elles ne permettent pas de suggérer un risque, mais devraient encourager à répertorier les conditions d'exposition possible à ces agents.

BIBLIOGRAPHIE

ANDERSSON M, WALLIN H, JONSSON M, NIELSEN LL, et coll. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to thorotrast : incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer* 1995, 63 : 330-336

BERGSAGEL DJ, FINEGOLD MJ, BUTEL JS, KUPSKY WJ, GARCEA RL. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors in childhood. *New Eng J Med* 1992, 326 : 988-993

BERMAN JJ, RICE JM. Mesotheliomas and proliferative lesions of the testicular mesothelium produced in Fischer, Sprague-Dawley and Buffalo rats by methyl (acetoxymethyl) nitrosamine (DMN-OAc). *Vet Pathol* 1979, 16 : 574-582

BIGNON J, MONCHAUX G, CHAMEAUD J, JAURAND MC, LAFUMA J, et coll. Incidence of various types of thoracic malignancy induced in rats by intrapleural injection of 2 mg of various mineral dusts after inhalation of ²²²Ra. *Carcinogenesis* 1983, **4** : 621-628

BUTEL JS, LEDNICKY JA. Cell and molecular biology of Simian virus 40: Implications for human infections and disease. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 119-134

BUTEL JS, WONG C, VILCHEZ RA, SZUCS G, DOMOK I, et coll. Detection of antibodies to polyomavirus SV40 in two central European countries. *Cent Eur J Public Health* 2003, **11** : 3-8

CARBONE M, RIZZO HI. Simian virus 40, poliovaccines and human tumors: a review of recent developments. *Oncogene* 1997, **15** : 1877-1888

CARBONE M, PASS HI, RIZZO P, MARINETTI M, DI MUZIO M, et coll. Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994, **9** : 1781-1790

CARBONE M, ALBELDA SM, BROADDUS VC, FLORES RM, HILLERDAL G, et coll. Eighth International Mesothelioma Interest Group. *Oncogene* 2007, **26** : 6959-6967

CARROLL-PANKHURST C, ENGELS EA, STRICKLER HD, GOEDERT JJ, WAGNER J, et coll. Thirty-five year mortality following receipt of SV40-contaminated polio vaccine during the neonatal period. *Br J Cancer* 2001, **85** : 1295-1297

CAVAZZA A, TRAVIS LB, TRAVIS WD, WOLFE JT, FOO ML, et coll. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996, **77** : 1379-1385

CICALA C, POMPETTI F, CARBONE M. SV40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am J Pathol* 1993, **142** : 1524-1533

CRISTAUDO A, FODDIS R, VIVALDI A, BUSELLI R, GATTINI V, et coll. SV40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos: a molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res* 2005, **65** : 3049-3052

CUTRONE R, LEDNICKY J, DUNN G, RIZZO P, BOCCHETTA M, et coll. Some oral poliovirus vaccines were contaminated with infectious SV40 after 1961. *Cancer Res* 2005, **65** : 10273-10279

DE RIENZO A, TOR M, STERMAN DH, AKSOY F, ALBELDA SM, et coll. Detection of SV40 DNA sequences in malignant mesothelioma specimens from the United States, but not from Turkey. *J Cell Biochem* 2002, **84** : 455-459

DEANGELO AB, GEORGE MH, KILBURN SR, MOORE TM, WOLF DC. Carcinogenicity of potassium bromate administered in the drinking water to male B6C3F1 mice and F344/N rats. *Toxicol Pathol* 1998, **26** : 587-594

DEUTSCH M, LAND SR, BEGOVIC M, CECCHINI R, WOLMARK N. An association between postoperative radiotherapy for primary breast cancer in 11 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) studies and the subsequent appearance of pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 2007, **30** : 294-296

DIAMANDOPOULOS GT, MCLANE MF. Effect of host age, virus dose, and route of inoculation on tumor incidence, latency, and morphology in Syrian hamsters inoculated intravenously with oncogenic DNA simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 1975, **55** : 479-482

EMRI S, KOCAGOZ T, OLUT A, GUNGEN Y, MUTTI L, et coll. Simian virus 40 is not a cofactor in the pathogenesis of environmentally induced malignant pleural mesothelioma in Turkey. *Anticancer Res* 2000, **20** : 891-894

ENGELS EA, KATKI HA, NIELSEN NM, WINTHER JF, HJALGRIM H, et coll. Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *J Natl Cancer Inst* 2003, **95** : 532-539

ENGELS EA, VISCIDI RP, GALLOWAY DA, CARTER JJ, CERHAN JR, et coll. Case-control study of simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2004, **96** : 1368-1374

EPA. Toxicological review of bromate (CAS N°15541-45-4). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC 2001, EPA/635//R-01/002

GROSS-GOUPIL M, RUFFIÉ P. Les mésothéliomes malins de la plèvre. *Bull Cancer* 1999, supp FMC 3 : 43-54

HIRVONEN A, MATTSON K, KARJALAINEN A, OLLIKAINEN T, TAMMILEHTO L, et coll. Simian virus (SV40)-like DNA sequences not detectable in Finnish mesothelioma patients not exposed to SV-40 contaminated polio vaccines. *Mol Carcinog* 1999, **26** : 93-99

HODGSON DC, GILBERT ES, DORES GM, SCHONFELD SJ, LYNCH CF, et coll. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007, **25** : 1489-1497

HOFMANN J, MINTZER D, WARHOL MJ. Malignant mesothelioma following radiation therapy. *Am J Med* 1994, **97** : 379-382

HUBNER R, VAN MARCK E. Reappraisal of the strong association between simian virus 40 and human malignant mesothelioma of the pleura (Belgium). *Cancer Causes Control* 2002, **13** : 121-129

IWATSUBO Y, PAIRON JC, BOUTIN C, MENARD O, MASSIN N, et coll. Pleural mesothelioma: dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a French population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998, **11** : 1416-1426

KATADA H, HIGASHIGUCHI R, MARUYAMA H, EMI Y, YOKOSE Y, et coll. Effects of chrysotile asbestos on lung and pleural carcinogenesis of N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine in rats. *Cancer Lett* 1983, **17** : 313-320

KJÆRHEIM K, ROE OD, WATERBOER T, SEHR P, RIZK R, et coll. Exposure to polio vaccine possibly contaminated with simian virus 40 and subsequent risk of malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2006, **54** : S32

KUROKAWA Y, AOKI S, MATSUSHIMA Y, TAKAMURA N, IMAZAWA T, et coll. Dose-response studies on the carcinogenicity of potassium bromate in F344 rats after long-term oral administration. *J Natl Cancer Inst* 1986, **77** : 977-982

LEITHNER K, LEITHNER A, CLAR H, WEINHAEUSEL A, RADL R, et coll. Mesothelioma mortality in Europe: impact of asbestos consumption and simian virus 40. *Orphanet J Rare Dis* 2006, **1** : 44

LOPEZ-RIOS F, ILLEI PB, RUSCH V, LADANYI M. Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive PCR results owing

to presence of SV40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 2004, **364** : 1157-1166

MAGNANI C. SV40, genetic polymorphism and mesothelioma. Pathological and epidemiological evidence. *Med Lav* 2005, **96** : 347-353

MAULE M, SCELO G, PASTORE G, BRENNAN P, HEMMINKI K, et coll. Risk of second malignant neoplasms after childhood leukemia and lymphoma: an international study. *J Natl Cancer Inst* 2007, **99** : 790-800

MCNEES AL, WHITE ZS, ZANWAR P, VILCHEZ RA, BUTEL JS. Specific and quantitative detection of human polyomaviruses BKV, JCV, and SV40 by real time PCR. *J Clin Virol* 2005, **34** : 52-62

MINOR P, PIPKIN PA, CUTLER K, DUNN G. Natural infection and transmission of SV40. *Virology* 2003, **314** : 403-409

MUSTI M, CAVONE D, AALTO Y, SCATTONE A, SERIO G, et coll. A cluster of familial malignant mesothelioma with del(9p) as the sole chromosomal anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 2002, **138** : 73-76

NTP TR 491. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Methyleugenol (CAS No. 93-15-2) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). NIH Publication N° 00-3950 2000 : 1-420

O'NEILL FJ, GREENLEE JE, CARNEY H. The archetype enhancer of simian virus 40 DNA is duplicated during virus growth in human cells and rhesus monkey kidney cells but not in green monkey kidney cells. *Virology* 2003, **310** : 173-182

OGIU T, FUKAMI H, MAEKAWA A. Induction of lung tumors and peritonea mesotheliomas in F344 rats given intragastric N-propyl-N-nitrosourea and histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural characteristics of induced mesotheliomas. *J Cancer Res Clin Oncol* 1988, **114** : 259-265

OKADA S, HAMAZAKI S, TOYOKUNI S, MIDORIKAWA O. Induction of mesothelioma by intraperitoneal injections of ferric saccharate in male wistar rats. *Br J Cancer* 1989, **60** : 708-711

PILATTE Y, VIVO C, RENIER A, KHEUANG L, GREFFARD A, et coll. Absence of SV40 large T antigen expression in human mesothelioma cell lines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000, **23** : 788-793

ROLLAND P, DUCAMP S, BERRON H, AL E. Étiologie: facteurs de risque, risques par profession et par secteur d'activité. Programme national de surveillance du mésothéliome. Ministère de la Santé, 17 novembre 2003

ROLLISON DE, PAGE WF, CRAWFORD H, GRIDLEY G, WACHOLDER S, et coll. Case-control study of cancer among US Army veterans exposed to simian virus 40-contaminated adenovirus vaccine. *Am J Epidemiol* 2004, **160** : 317-324

ROLLISON DE, HELZLSOUER KJ, HALSEY NA, SHAH KV, VISCIDI RP. Markers of past infection with simian virus 40 (SV40) and risk of incident non-Hodgkin lymphoma in a Maryland cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, **14** : 1448-1452

SHAH KV, GALLOWAY DA, KNOWLES WA, VISCIDI RP. Simian virus 40 (SV40) and human cancer: a review of the serological data. *Rev Med Virol* 2004, **14** : 231-239

STRATTON K, ALAMARIO DA, MCCORMICK. Immunization safety review. SV40 contamination of polio vaccine and cancer. Institute of Medicine of the National Academies, The National Academic Press, Washington DC, 2002

STRICKLER HD. A multicenter evaluation of assays for detection of SV40 DNA and results in masked mesothelioma specimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, **10** : 523-532

TESTA JR, CARBONE M, HIRVONEN A, KHALILI K, KRYNSKA B, et coll. A multi-institutional study confirms the presence and expression of Simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 1998, **58** : 4505-4509

TETA MJ, LAU E, SCEURMAN BK, WAGNER ME. Therapeutic radiation for lymphoma: risk of malignant mesothelioma. *Cancer* 2007, **109** : 1432-1438

TRAVIS LB, FOSSA SD, SCHONFELD SJ, MCMASTER ML, LYNCH CF, et coll. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst* 2005, **97** : 1354-1365

TWARD JD, WENDLAND MM, SHRIEVE DC, SZABO A, GAFFNEY DK. The risk of secondary malignancies over 30 years after the treatment of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer* 2006, **107** : 108-115

US GEOLOGICAL SURVEY. Worldwide asbestos supply and consumption trends from 1900 to 2000. Virta, Robert L, Geological Survey (US), Reston, Va. US Department of the Interior, US Geological Survey, 2003 : 1-59.
<http://pubs.usgs.gov/of/2003/of03-083/> consulté le 01 09 2007

VAN KAICK G, DALHEIMER A, HORNIK S, KAUL A, LIEBERMANN D, et coll. The German thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 1999, **152** : S64-S71

VILCHEZ RA, BUTEL JS. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clin Microbiol Rev* 2004, **17** : 495-508

VILCHEZ RA, MADDEN CR, KOZINETZ CA, HALVORSON SJ, WHITE ZS, et coll. Association between simian virus 40 and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 2002, **359** : 817-823

WARREN S, BROWN CE, CHUTE RN, FEDERMAN M. Mesothelioma relative to asbestos, radiation and methylcholanthrene. *Arch Pathol Lab Med* 1981, **105** : 305-312

ZEKRI AR, BAHNASSY AA, MOHAMED WS, HASSAN N, ABDEL-RAHMAN AR, et coll. Evaluation of simian virus-40 as a biological prognostic factor in Egyptian patients with malignant pleural mesothelioma. *Pathol Int* 2007, **57** : 493-501

ZIEGLER A, SEEMAYER CA, HINTERBERGER M, VOGT P, BIGOSCH C, et coll. Low prevalence of SV40 in Swiss mesothelioma patients after elimination of false-positive PCR results. *Lung Cancer* 2007, **57** : 282-291