

LE MÉSOTHÉLIOME : un cancer professionnel encore d'actualité !

J.L. CORHAY (1), B. DUYSINX (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : Le mésothéliome est une tumeur rare, particulièrement agressive, dont l'incidence augmente dans le monde en raison de l'utilisation massive de l'amiante le siècle passé. L'amiante reste, en effet, l'agent étiologique principal de ce cancer. En cas de mésothéliome, il convient donc de rechercher par l'anamnèse une exposition, même brève, remontant bien souvent à plusieurs décennies. Dans certaines circonstances, une compensation peut être obtenue au Fonds des Maladies Professionnelles. Le regain d'intérêt à l'égard de cette tumeur est encore favorisé par l'amélioration de la prise en charge du mésothéliome, l'apparition de nouvelles techniques d'imagerie, l'apparition de nouveaux traitements et la large diffusion d'information quant au risque de développer cette tumeur suite à l'inhalation d'amiante.

MOTS-CLÉS : Amiante - Mésothéliome - Plèvre

MESOTHELIOMA : A STILL CURRENT OCCUPATIONAL CANCER
SUMMARY : Mesothelioma is a rare tumour, particularly aggressive, whose incidence increases because of the massive use of asbestos during the last century. Asbestos remains indeed the principal etiologic agent of this cancer. In the event of mesothelioma it is advisable to seek an exposure, even of short duration, often which dates back to several decades. In certain circumstances compensation can be obtained at the Occupational Diseases Found. The renewed interest with regard to this tumour is supported by the improvement of mesothelioma management, the new imaging techniques, the new treatments and the broad diffusion of information related to the risk of developing this tumour following asbestos inhalation.

KEYWORDS : Asbestos - Mesothelioma - Pleura

INTRODUCTION

Le terme de mésothéliome a été introduit pour la première fois par Klemperer et Rabin en 1931 (1). Il s'agit d'une tumeur maligne primitive du mésothélium recouvrant les cavités coelomiques. Le plus fréquent touche la plèvre (93% des cas), vient ensuite le péritoine ($\pm 7\%$), les autres localisations étant exceptionnelles (péricarde, tuniques vaginales du testicule). Longtemps considérée comme rare, cette tumeur maligne a vu son incidence s'accroître de manière inquiétante au cours des dernières années. Cette incidence varie d'un pays à l'autre. Aux Etats-Unis en 1987, elle était de 14 à 15 par million d'hommes et par an (2). En Grande-Bretagne le nombre de décès annuels par mésothéliome était inférieur à 200 dans les années soixante, pour atteindre en 2003 près de 1.700 par an, et selon les projections, 2.000 décès par an seraient à envisager pour 2010 (3). L'exposition à l'amiante est le principal facteur étiologique du mésothéliome. Bien que ces fibres, aux multiples qualités (voir en infra), soient connues depuis l'antiquité (du grec «amiantos» qui signifie incorruptible), les avancées technologiques ont entraîné une large utilisation de l'amiante au niveau mondial, avec notamment un «boom» après la seconde guerre mondiale. Le pic d'utilisation de l'amiante dans la plupart des pays se situe entre 1960 et 1980. De plus, le délai entre le début de l'exposition et la manifestation du mésothéliome est géné-

ralement supérieure à 30 ans. Ainsi, malgré l'interdiction absolue d'utilisation de l'amiante en Belgique depuis 1998, le pic de la maladie est prévu pour 2020 (4). Le pronostic du mésothéliome est généralement effroyable (un an de survie en moyenne) et cette tumeur est réputée résistante aux traitements actuels.

Le mésothéliome n'est pas la seule pathologie liée à l'inhalation d'amiante. D'autres affections peuvent se rencontrer, tel que le cancer bronchopulmonaire, mais aussi des pathologies non tumorales parmi lesquelles :

- les plaques pleurales,
- l'asbestose (fibrose interstitielle diffuse),
- les pleurésies exsudatives,
- les épaissements pleuraux diffus,
- les atélectasies rondes.

Dans cet article, nous nous limiterons à présenter le mésothéliome pleural.

ETIOLOGIE

L'amiante est le principal facteur causal du mésothéliome pleural. Elle désigne un terme générique qui regroupe des silicates fibreux naturels aux qualités communes exceptionnelles (isolant thermique, agent ignifuge et durcisseur, isolant électrique, isolant acoustique, stabilité aux acides et alcalins, caractère fibreux permettant le tissage). Ces propriétés lui ont valu d'être utilisée dans une foule d'applications industrielles (plus de 3.000) parfois difficiles à identifier par l'anamnèse (Tableau I). Il existe deux groupes de fibres d'amiante : les amphiboles (crocidolite, amosite, trémolite, actinolite et anthophyllite) et les serpentines (chrysotile).

(1) Chef de Clinique, Chargé de Cours associé en Médecine du Travail, (2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU Sart-Tilman, Liège.

TABLEAU I. TRAVAUX EXPOSANT À L'INHALATION D'AMIANTE

- Ouvriers traitant le minerais brut (extraction, tissage, filage, manutention, ...)
- Plombiers, soudeurs, tuyauteurs
- Travailleurs de la construction en fer ou acier (charpentiers, construction navale et ferroviaire et automobile)
- Sidérurgie (hauts fourneaux, cokeries, aciéries)
- Tôliers, chaudronniers, mécaniciens automobiles et poids lourds
- Electriciens
- Travailleurs du bâtiment en général (démolition)
- Bricoleurs « forcenés »
- Emplois dans la fabrication d'articles contenant de l'amiante
- Emplois dans l'isolation (thermique ou phonique), dans la fabrication d'isolants électriques, dans les centrales thermiques, dans les raffineries
- Réparation automobile et autre véhicules (freins et embrayage)
- Monteurs en ventilation/chauffage/réfrigération, installateur de chaudières
- Prothésistes dentaires, bijouterie
- Industrie du verre
- Dockers,...

La découverte du lien entre l'exposition à certains types d'amiante et le mésothéliome de la plèvre est due au travail de Wagner et coll. qui, en 1960, rapportent une série de 30 mésothéliomes en Afrique du Sud en rapport avec une exposition à la crocidolite (5). Maintenant, le mésothéliome a aussi été décrit en relation avec une exposition à la chrysotile et aux autres amphiboles. Même s'il existe une corrélation nette entre l'apparition du mésothéliome et la quantité de fibres ou la durée de l'exposition chez des cohortes d'ouvriers exposés à l'amiante, des cas de mésothéliomes ont été rapportés suite à des expositions très brèves ou suite à des niveaux très bas d'empoussièrement (6).

Les microfibrilles d'amiante inhalées vont se loger au plus profond du poumon dans les alvéoles; ces fibres sont alors phagocytées par les macrophages alvéolaires dans des phagolysosomes. Après rupture de ces derniers, certaines fibres vont à nouveau être phagocytées par des macrophages, alors que d'autres migreront au travers de la plèvre viscérale où elles entraîneront une irritation mécanique répétée du feuillet pariétal de la plèvre. L'inflammation secondaire, les mécanismes de réparation et l'endommagement de l'ADN conduiront finalement à l'oncogénèse. La lésion de base est donc surtout physique et non chimique, et cette hypothèse expliquerait que les mésothéliomes démarrent de la plèvre pariétale. Le délai entre le début de l'exposition et la maladie atteint souvent plusieurs dizaines d'années (20 à 50 ans). Cette exposition peut être très courte (un an ou deux) et donc difficile à retrouver et à prouver 40 ou 50 ans plus tard. La maladie touche donc principalement les personnes de plus de 50 ans, et,

plus particulièrement, les hommes en raison de leur exposition plus fréquente à l'amiante lors de leur activité professionnelle.

Le mésothéliome peut, dans de rares cas, être causé par des radiations ionisantes (7), voire une exposition environnementale à des fibres d'ériofibrite (fibre minérale de la famille de la zéolite) (8). A cette cause environnementale s'ajoute très vraisemblablement un facteur génétique de susceptibilité, puisque dans les mêmes conditions d'exposition (Cappadoce en Turquie), seules certaines familles sont touchées par le mésothéliome et d'autres pas (9). Pour les autres agents tels que le virus simien (SV40) imparfaitement inactivé qui aurait contaminé le vaccin contre la poliomyélite (années cinquante et soixante) et les fibres synthétiques, leur rôle dans l'apparition d'un mésothéliome est très controversé. Le tabac, contrairement au cancer du poumon, ne favorise pas l'apparition d'un mésothéliome. En effet, les carcinogènes du tabac n'atteignent probablement pas le mésothélium.

TYPES HISTOLOGIQUES

On distingue actuellement 3 types histologiques de mésothéliomes : épithélioïde, sarcomatoïde et biphasique ou mixte. L'OMS (10) classe la sous-variante desmoplastique dans le groupe des sarcomatoïdes. Une analyse immuno-histochimique est indispensable, en particulier dans la forme épithéliale pour la différencier d'autres tumeurs (ex : adénocarcinome pulmonaire avec extension pleurale) par la présence de marqueurs positifs (calrétinine, EMA, cytokératines de différents poids moléculaires,...) et négatifs (ACE, TTF1,...). Le diagnostic sera ensuite impérativement réévalué par le «groupe de référence histologique du mésothéliome» (Registre Belge des Mésothéliomes) constitué d'experts anatomopathologistes universitaires.

SIGNES CLINIQUES ET MISE AU POINT DE LA MALADIE

L'âge moyen d'apparition du mésothéliome est de 60 ans, avec une nette prédominance masculine en raison d'une exposition professionnelle à l'amiante plus fréquente.

Les signes cliniques ne sont pas très évocateurs et restent non spécifiques : douleur thoracique, toux sèche, dyspnée, douleur dans le dos et dans l'omoplate. L'altération de l'état général vient souvent tardivement. Plus évocateur est la mise en évidence d'un épanchement pleural à la radiographie thoracique (Fig. 1A) associé ou

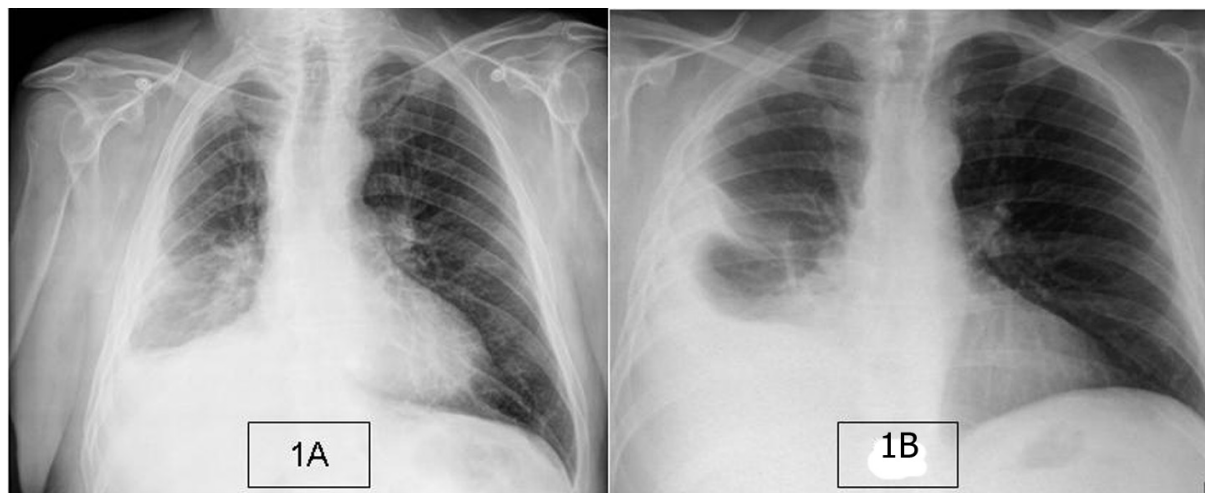


Figure 1A, B. Radiographies thoraciques. Ancien sidérurgiste de 57 ans souffrant d'un mésothéliome malin biphasique droit avec réaction pleurale (1A), épaissements pleuraux correspondant à un mésothéliome pleural épithélioïde chez un ancien chauffagiste (1B)



Figure 2. Scanner thoracique mettant en évidence des épaissements pleuraux suspects d'être tumoraux, après vidange de l'épanchement pleural, chez le même patient que dans la figure 1A.

non à des épaissements pleuraux (Fig. 1B). Parfois les lésions sont bilatérales.

Le scanner thoracique (Fig. 2), supérieur à la radiographie thoracique, permettra de mettre en évidence un épaissement pleural irrégulier ou nodulaire (associé ou non à une pleurésie et à une rétraction d'un hémithorax) et d'en apprécier l'extension et donc le stade (classification TNM : Tableau II), information nécessaire pour un traitement approprié. Il est par ailleurs préférable de vider complètement la réaction pleurale avant de réaliser cet examen. L'extension vers les ganglions médiastinaux se retrouve dans 30 à 50 % des cas.

La résonance magnétique nucléaire (RMN) du thorax sera réalisée si une intervention chirurgicale est envisagée afin de rechercher une extension au diaphragme, au médiastin et à la paroi thoracique.

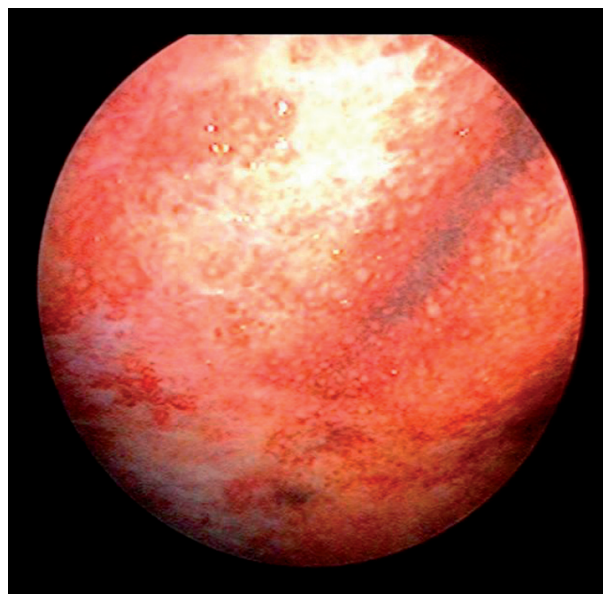


Figure 3. Vue en pleuroscopie d'un mésothéliome pleural épithélioïde droit chez un ancien maçon fumiste. La surface pariétale n'est plus reconnaissable et est infiltrée par un processus tumoral, avec par endroits, des nodules tumoraux.

La thoracocentèse rapporte un liquide séro-hémorragique, voire sanglant, de type exsudatif, à prédominance lymphocytaire, avec des taux de protéines et de LDH élevés, souvent riche en acide hyaluronique comme en témoigne l'aspect visqueux du liquide pleural. La ponction pleurale à la recherche de cellules tumorales a une sensibilité qui ne dépasse pas 60%. Finalement, le diagnostic ne sera confirmé que par une biopsie de la plèvre, parfois à l'aiguille d'Abrams (sensibilité diagnostique faible de 40 à 50%), mais surtout par la réalisation d'une thoracoscopie (Fig. 3). La rentabilité diagnostique de la pleuroscopie est supérieure à 95%, et elle per-

TABLEAU II. CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS PLEURALES (11).

T		N		M	
T1a	Plèvre pariétale, y compris médiastinale ou diaphragmatique, sans atteinte de la plèvre viscérale	Nx	Non exploré	Mx	Non exploré
T1b	Idem avec atteinte focale de la plèvre viscérale	N0	Absence d'extension ganglionnaire	M0	Absence de métastase
T2	Tumeur envahissant le poumon, les scissures, le diaphragme ou péricarde	N1	Envahissement ganglionnaire hilare homolatéral	M1	Métastase à distance
T3	Tumeur localement avancée potentiellement résecable, envahissant le fascia endothoracique ou la graisse médiastinale, ou envahissement focal mais résecable des tissus mous de la paroi thoracique ou du péricarde non transmural	N2	Envahissement ganglionnaire médiastinal		
T4	Infiltration pariétale diffuse avec ou sans atteinte costale Atteinte du péritoine Atteinte de la plèvre controlatérale Atteinte des organes médiastinaux Atteinte de la moelle Atteinte de la face interne du péricarde ou du myocarde	N3	Envahissement ganglionnaire hilare hétérolatéral ou supraclaviculaire		
Stade Ia	T1a N0 M0				
Stade Ib	T1b N0 M0				
Stade II	T2 N0 M0				
Stade III	Tout T3 M0				
Stade IV	Tout N1 ou N2 M0 Tout T4 ou N3 ou M1				

met, outre d'évaluer le stade (Tableau II) de la maladie, de réaliser une pleurodèse au talc afin d'éviter les récidives de pleurésies.

Des études récentes démontrent l'intérêt de la tomographie à émission de positons corps entier au 18-fluorodéoxyglucose (18-FDG) (12-13) dans le «staging» du mésothéliome (Fig. 4). Cet examen permet par ailleurs de différencier les pleurésies bénignes des malignes. Il est important de réaliser cet examen avant le talcage, car ce dernier, par l'inflammation qu'il induit, peut entraîner un faux positif.

En routine, il n'y a actuellement pas de marqueurs biologiques sanguins du mésothéliome.

Cependant, plusieurs études récentes ont souligné l'intérêt du dosage de glycoprotéines (la mésothéline et l'ostéopontine) sériques dans le mésothéliome, nous permettant ainsi d'espérer à court terme le développement d'un test diagnostique (14-15).

TRAITEMENTS

Il n'existe pas actuellement de traitement bien codifié du mésothéliome. A un stade précoce, la chirurgie peut donner de bons résultats; ensuite, la radiothérapie peut ralentir l'évolution; enfin, la chimiothérapie ne sera que palliative.

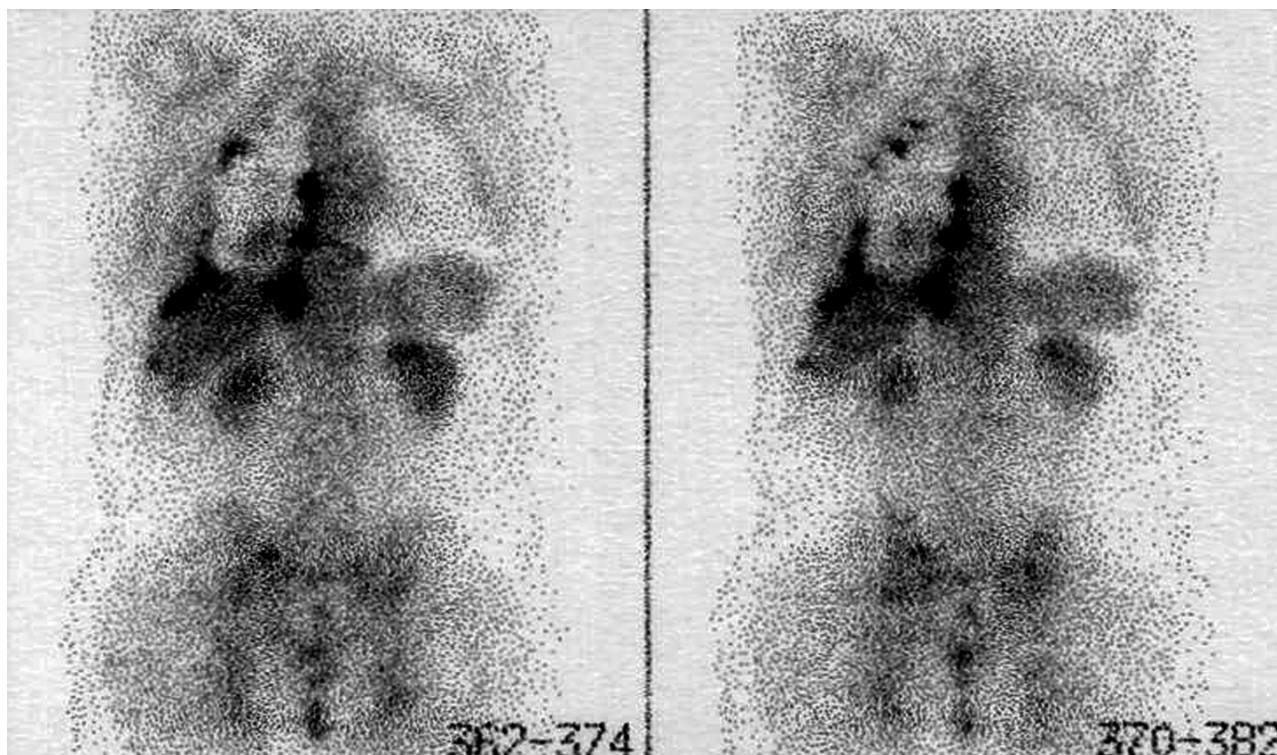


Figure 4. Hyperfixations en imagerie métabolique (PET scanner au 18-FDG) au niveau des nodules pleuraux tumoraux d'un patient souffrant d'un mésothéliome malin biphasique droit avec réaction pleurale.

CHIRURGIE

Trois modalités de prise en charge chirurgicale sont envisageables : diagnostique (thoracoscopie avec biopsies, prélèvements pleuraux par thoracotomie et enfin médiastinoscopie), palliative (pleurectomie, thoracoscopie avec pleurodèse au talc ou à un autre agent symphysant, dérivation pleuro-péritonéale), curative (incluant la pleurectomie/décortication et la pleuro-pneumnectomie extra-pleurale) (16-17). Il est recommandé de ne pas réaliser de pleurectomie dans les stades autres que le stade Ia. La pleuro-pneumnectomie extra-pleurale comporte l'exérèse du poumon, de la plèvre pariétale ipsilatérale, du péricarde ipsilatéral, voire même de l'hémi-diaphragme. Elle a pour but de réséquer en totalité la tumeur en fonction du bilan préopératoire. Elle est la seule technique chirurgicale à être recommandée pour le mésothéliome hors stade Ia, car elle est la seule à pouvoir être considérée comme carcinologiquement valable pour des patients sélectionnés et intégrés à une prise en charge pluridisciplinaire. La mortalité opératoire se situe autour de 6% chez des patients sélectionnés (bon état général et sans risque cardiovasculaire). Sans pour autant qu'il y ait d'attitude consensuelle, la pleuro-pneumnectomie extra-pleurale est le plus souvent suivie d'un traitement chimiothérapeutique et/ou radiothérapeutique adjuvant. La prise en charge devrait

donc se faire par des équipes spécialisées et dans le cadre d'essais cliniques randomisés

CHIMIOTHÉRAPIE, BIOTHÉRAPIE ET THÉRAPIE GÉNÉRIQUE

L'activité des principales drogues chimiothérapeutiques ne dépasse pas 20% de réponses objectives dans le traitement du mésothéliome (18). Aucune association de chimiothérapie ne s'est révélée curatrice, mais plusieurs combinaisons ont montré une amélioration de la qualité de vie en situation palliative (19). L'association de cisplatine et d'un antimétabolite (pémétréxed ou raltitréxed) a cependant montré une augmentation significative de la survie comparativement à une monothérapie par cisplatine seul (20-21). En particulier, l'association de pemetrexed au cisplatine aux doses respectives de 500 mg/m² et 75 mg/m³ en I-V tous les 21 jours, comparée à une monothérapie par cisplatine seule, a montré une survie médiane significativement supérieure en faveur de l'association (12,1 vs 9,3 mois; $p=0,02$), 1 patient sur deux étant toujours en vie à un an (50,3% vs 38%; $p=0,012$), de même qu'une amélioration de la fonction pulmonaire et des symptômes cliniques (21). Aucune chimiothérapie de seconde ligne ne peut être actuellement recommandée hors essai thérapeutique. Plusieurs études cliniques ont montré des réponses tumorales sous immunothérapie injectée en intra-pleurale (interféron alpha, interleukine 2,

facteur de croissance) (22-23). Toutefois, ces thérapeutiques, tout comme les thérapies géniques, ne peuvent être conseillées en pratique courante hors essai thérapeutique (24).

RADIOTHÉRAPIE

Outre les difficultés techniques de réalisation inhérentes à la localisation et l'extension de la maladie, la sensibilité du mésothéliome pleural à la radiothérapie demeure relativement faible (25). Néanmoins, l'irradiation des points de ponction et de drainage se justifie pour éviter la formation de nodule de perméation et d'en traiter la douleur. De même une irradiation thoracique à visée antalgique se conçoit dans des infiltrations pariétales limitées ou lors des atteintes osseuses (26).

PRISE EN CHARGE PALLIATIVE ET SOINS DE CONFORT

Le mésothéliome s'accompagne fréquemment d'épanchements pleuraux récidivants. Dès lors, soulager la dyspnée par la vidange de l'effusion pleurale et la réalisation d'une symphyse pleurale, idéalement par talcage sous thoracoscopie, améliorera le confort du patient (27).

Les douleurs par envahissement local, neurologique ou vertébral, pourront être soulagées par le recours aux opiacés, aux anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire par des anticonvulsivants.

Même si des survies prolongées ont été rapportées chez des patients sélectionnés et ayant bénéficié de ces nouvelles stratégies thérapeutiques, le mésothéliome pleural reste le plus souvent fatal et justifie le plus souvent une prise en charge palliative. La prévention est donc essentielle : suppression de l'utilisation de l'amiante, protection des travailleurs et de leurs proches (épouse qui nettoie les vêtements par exemple). L'amiante est interdite en Belgique depuis 1998 et dans toute l'Union Européenne depuis le 1^{er} janvier 2005.

ÉVOLUTION

Dans la majorité des cas, le mésothéliome a une progression locale, les métastases sont en effet rares. Le pronostic est très péjoratif, la survie médiane est de 9 à 15 mois, et la survie à 5 ans reste inférieure à 5%. Il existe des facteurs de bons pronostics, tels que la forme épithéliale, le stade 1, l'absence de douleur thoracique, l'absence d'atteinte de la plèvre viscérale et d'amaigrissement au moment du diagnostic (28). Récemment, une étude du mésothéliome (29) en imagerie métabolique (Tomographie à émission de positons au 18-FDG) a même permis de prédire la survie dans le mésothéliome pleural malin et ce, en fonction

de l'intensité de l'hyperfixation appréciée par le «Standard Uptake Value» (SUV).

DÉCLARATION AU FONDS DES MALADIES PROFESSIONNELLES

Le mésothéliome est repris dans la liste limitative des maladies professionnelles (numéro de code : 9.307.) reconnues et pouvant donc donner droit à une indemnisation (Fig. 5). Dans ce cas (système liste), le patient salarié, pour bénéficier d'une réparation des dommages dus à sa maladie, doit seulement apporter la preuve qu'il est atteint d'un mésothéliome et qu'il a été exposé au risque professionnel de développer cette maladie. Notre système de reconnaissance bénéficie au patient, car dans ce cas, la relation de cause (agent toxique ou travail) à effet (maladie) est présumée. Mais depuis le 1^{er} avril 2007, les patients souffrant de mésothéliome ou d'asbestose et n'ayant pas droit à une indemnisation par le Fonds des Maladies Professionnelles (FMP), peuvent bénéficier d'une intervention du Fonds des victimes de l'amiante (Moniteur du 28/12/2006). Ce Fonds amiante sera cependant géré par le FMP.

Outre l'appartenance à un groupe classique à risque d'exposition à l'amiante (Tableau I), nous disposons d'une méthode d'évaluation de l'exposition à l'amiante par la recherche de corps asbestosiques (CA) (Fig. 5) dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire obtenu lors d'une endoscopie bronchique (30-31). En effet, lorsque les fibres d'amiante ont pénétré dans le poumon profond, au-delà des bronchioles terminales, elles sont phagocytées en tout ou en partie par les macrophages. Ces derniers forment alors des CA par le dépôt de ferroprotéines engainant la fibre d'amiante. Ces ferroprotéines dérivent des produits de dégradation de l'hémoglobine résultant

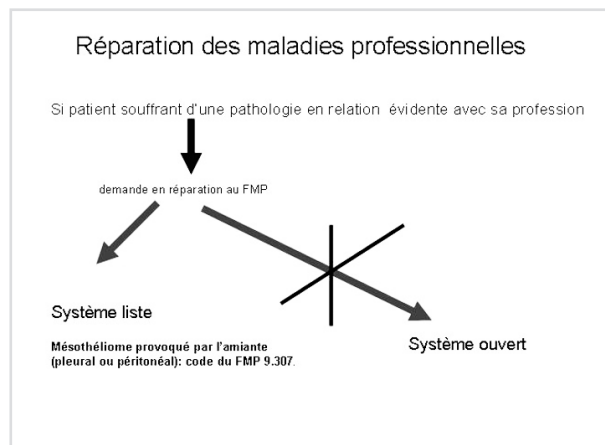


Figure 5. Réparation au Fonds des Maladies Professionnelles.

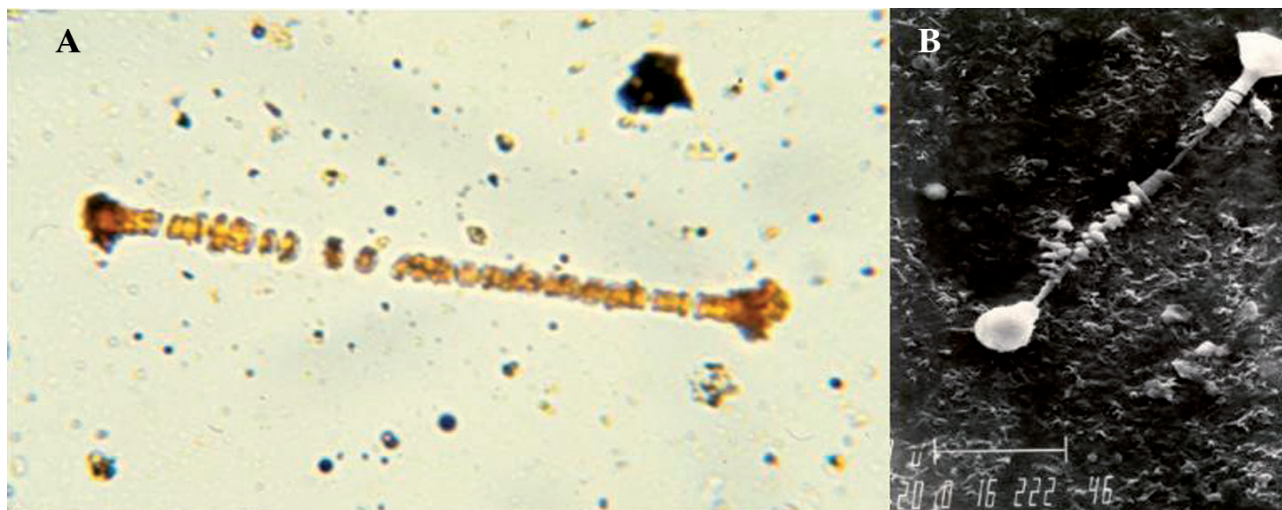


Figure 6. Corps asbestosiques vus en microscopie optique (A) et en microscopie électronique (B)

tant de la phagocytose de débris d'hématies par les macrophages alvéolaires (32). Les CA (Fig. 6) sont donc constitués d'une fibre d'amiante, axe central brillant et incolore, entouré d'une gaine ferroprotéique jaune plus ou moins foncée. Cette gaine se dispose autour de la fibre en renflements multiples avec souvent des extrémités en massue ou en haltère. La plupart des CA ont une taille comprise entre 20 et 50 μm . Notons cependant que contrairement à ce que l'on retrouve dans le cancer bronchique et l'asbestose, la charge en CA n'est pas toujours élevée dans le mésothéliome.

CONCLUSION

Le mésothéliome est une tumeur dont l'incidence est en augmentation, sa relation avec l'amiante est bien établie et permet donc, pour certains groupes de travailleurs, la reconnaissance et l'indemnisation par le Fonds des Maladies Professionnelles. Depuis le 1^{er} avril 2007, les patients souffrant de mésothéliome et n'ayant pas droit à une indemnisation par le Fonds des Maladies Professionnelles, peuvent bénéficier du Fonds des victimes de l'amiante. Si des mesures préventives ont été prises dans les années nonante, en raison du long délai entre le début de l'exposition et la maladie (20 à 50 ans), de nombreux sujets exposés à l'amiante vivent aujourd'hui avec une «épée de Damoclès» au dessus de leur tête. Il n'existe malheureusement pas actuellement de traitement bien codifié du mésothéliome et le pronostic reste mauvais.

BIBLIOGRAPHIE

1. Klemperer P, Rabin CB.— Primary neoplasms of pleura: report five 5 cases. *Arch Pathol*, 1931, **11**, 385-412.
2. Connelly RR, Spirtas R, Myers MH, et al.— Demographic patterns for mesothelioma in the United States. *J Natl Cancer Inst*, 1987, **78**, 1053-1060.
3. White C.— Annual deaths from mesothelioma in Britain to reach 2000 by 2010. *Brit Med J*, 2003, **326**, 1417.
4. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, et al.— The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer*, 1999, **79**, 666-672.
5. Wagner JC, Slegges CA, Marchand P.— Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Brit J Ind Med*, 1960, **17**, 260-271.
6. Iwatsubo Y, Paireon JC, Boutin C, et al.— Pleural Mesothelioma : Dose-Response Relation at Low Levels of Asbestos Exposure in a French Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol*, 1998, **148**, 133-142.
7. Lerman Y, Learman Y, Schachter P, et al.— Radiation associated malignant pleural mesothelioma. *Thorax*, 1991, **46**, 463-464.
8. Baris YL, Simonato L, Artvinli M.— Epidemiological and environmental evidence of health effects of exposure to erionite fibres. *Int J Cancer*, 1987, **39**, 10-17.
9. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet*, 2001, **357**, 444-445.
10. Travis WD, Colby TV, Corrin B, in Collaboration with Sobin LH and pathologists from 14 countries.— Histological typing of lung and pleural tumors. New York : SpringerVerlag, Berlin Heideberg, 1999.
11. Rusch VW.— A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*, 1995, **108**, 1122-1228.
12. Haberkorn U.— Positron tomography in the diagnosis of mesothelioma. *Lung cancer*, 2004, **455**, s73-s76.
13. Duysinx B, Nguyen D, Louis R, et al.— Evaluation of pleural disease with 18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography imaging. *Chest*, 2004, **125**, 489-493.
14. Robinson BW, Creaney J, Lake R, et al.— Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*, 2003, **362**, 1612-1616.

15. Pass HI, Lott D, Lonardo F, et al.— Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med*, 2005, **353**, 1564-1573.
16. Rusch VW.— Pleurectomy/decortication for palliation in the setting of multimodality treatment for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 1997, **9**, 367-372.
17. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, et al.— Resection margins, extrapleural nodal status, cell type, determine postoperative longterm survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma : results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1999, **117**, 54-63.
18. Ong ST, Vogelzang NJ.— Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma : a review. *J Clin Oncol*, 1996, **14**, 1007-1017.
19. Nowak AK, Byrne MJ, Williamsson R, et al.— A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer*, 2002, **87**, 491-496.
20. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al.— Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2636-2644.
21. Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al.— European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group; National Cancer Institute of Canada. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 6881-6889.
22. Mukherjee S, Robinson BWW.— Immunotherapy of malignant mesothelioma. In: Robinson BWS, Chahinian AP, eds. *Mesothelioma*. London : Martin Dunitz. 2002, 325-338.
23. Robinson BWS, Bowman R, Christlmas T, et al.— Immunotherapy for malignant mesothelioma: use of interleukine-2 and interferon alpha. *Interferons Cytokines*, 1991, **18**, 5-7.
24. Streman DH, Kaiser LR, Albelda SM.— Gene therapy for malignant pleural mesothelioma. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1998, **12**, 553-568.
25. Hakkinen AM, Laasonen A, Linnainmaa K, et al.— Radiosensitivity of mesothelioma cell lines. *Acta Oncologica*, 1996, **4**, 451-456.
26. Baldini EH.— External beam radiation therapy for the treatment of pleural mesothelioma. *Thorac Surg Clin*, 2004, **14**, 543-548.
27. Dresler et al.— Phase III intergroup studies of talc pouddrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*, 2005, **127**, 909-915.
28. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, et al.— Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer*, 1993, **72**, 394-404.
29. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, et al.— Positron emission tomography predicts survival in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, **132**, 763-768.
30. Corhay JL, Hotermans G, Biquet JF, et al.— L'asbestose pleuro-parenchymateuse «intérêt de l'analyse du liquide de lavage broncho-alvéolaire». *Rev Méd Lge*, 1989, **54**, 218-228.
31. Corhay JL, Delavignette JP, Bury Th, et al.— Occult exposure to asbestos in steel workers revealed by bronchoalveolar lavage. *Arch Environ Health*, 1990, **45**, 278-282.
32. Botham S, Holt P.— The mechanism of formation of asbestos bodies. *J Pathol Bacteriol*, 1968, **96**, 443-452.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. Corhay J.L., Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.