



Résumé – Conclusion



Résumé - Conclusion



- CONCLUSION

Les formidables qualités physico-chimiques de l'amiante sont connues depuis longtemps, mais d'une part son usage limité jusqu'à la révolution industrielle du XIXème siècle et d'autre part le temps de latence qui caractérise les pathologies induites n'ont permis d'en découvrir le caractère dangereux que relativement tardivement. Ces pathologies qui touchent essentiellement l'appareil respiratoire révèlent un caractère fibrosant et cancérigène qui, malgré la mise en œuvre de mesures législatives et réglementaires visant à protéger les populations et les travailleurs, font craindre une augmentation de l'incidence et de la mortalité dans le monde, et en particulier en France, des pathologies bénignes et malignes liées à une exposition aux fibres d'amiantes jusqu'en 2020-2025. La nécessité de substituer l'amiantes par d'autres matériaux, naturels ou synthétiques, pose alors le problème de l'évaluation des risques sanitaires encourus. Il est donc indispensable de comprendre par quels mécanismes les fibres d'amiantes révèlent leur potentiel pathogène de façon à identifier les matériaux de substitution susceptibles de donner lieu aux mêmes manifestations.

Les mécanismes par lesquels les fibres d'amiantes manifestent leurs propriétés toxiques et cancérigènes sont multiples, complexes et variables selon les types de fibres et les types de tumeurs. Le mécanisme le plus souvent mis en avant est celui de la formation d'EADO (ou ROS). Les fibres qui se déposent dans le poumon sont susceptibles d'être internalisées par les cellules. Il en résulte un stress oxydatif associé à une phagocytose par les macrophages et les cellules épithéliales et une activation de la PKC et d'autres cascades de signalisation, en réponse à cette interaction fibres/cellules. Les agents oxydants et les facteurs cassants produits

provoquent alors différentes réponses, dont l'activation de facteurs de transcriptions (NF κ B, AP-1...) et l'endommagement de l'ADN. Il résulte de ce dernier effet l'activation des systèmes de réparation et des points de contrôle du cycle cellulaire qui sont mis à profit par les cellules pour restaurer l'intégrité de leur matériel génétique. L'émergence de cellules qui ont échappé au contrôle ou à la réparation sera un élément capital dans la progression néoplasique. L'autre mécanisme suggéré comme capital repose sur l'altération de la ploïdie de certaines cellules résultant de l'entrave à la dynamique cellulaire pendant la mitose. Les effets toxiques et génotoxiques des fibres dépendent non seulement des interactions directes cellules/fibres, mais également de facteurs (chimiotactiques, facteurs de croissance) produits au cours de ce processus produisant à leur tour un stress oxydatif et entretenant la prolifération des cellules cibles. Enfin, la possibilité que l'amiante agisse comme un co-cancérigène, notamment avec le tabac et le virus oncogène SV40, n'est pas négligeable.

Pour exercer cette toxicité, les fibres d'amiante doivent avant tout avoir des propriétés physico-chimiques permettant leur pénétration, leur migration et leur clairance. La biopersistance des fibres est un facteur clé influence les mécanismes de fibrose et cancérogenèse en conditionnant la persistance des réactions toxiques.

Ainsi la connaissance fondamentale de ces mécanismes de pathogenèse peut conduire à des applications, parmi lesquelles la recherche de facteurs prédisposant au développement de ces pathologies, ou encore la mise en évidence de marqueurs spécifiques et précoces permettant la réalisation d'un diagnostic précoce de ces affections, ou enfin la découverte de cibles moléculaires spécifiques et de mesures préventives et/ou curatives efficaces agissant sur ces cibles. C'est dans cette optique que les études récentes et actuelles sur l'influence du polymorphisme génétique des enzymes antioxydantes devront être étudiée de façon critique.

-ABSTRACT:

With its intemperate use, asbestos is responsible for important increasing incidence and the mortality of asbestos-induced diseases, malignant or non-malignant. In France, 100 000 death are allowed until 2020-2025 with, ofr this period, a mortality arriving at 3000 death each year. Because of its industrial past, the Basse-Normandie is particularly affected by this problem with occupational-asbestos-induced-diseases compensations 3 times higher than the national rate. Thus, elucidating the mecanisms of asbestos-ionduced toxicity is of paramount interest, and we tried, in this document, to have a review of the different hyptothesis. After phagocytosis, the production of reactif oxygen species (ROS), the chromosomic abnormalities générated by physically interfering with segregating chromosomes, the concomitant activation of several transcription factors and of signaling pathways from cell surface receptors mark the main stages of asbestos-induced carcinogenesis. These scenarios are postulated to be associated with co-carcinogens such as smoking and SV40 virus.