



ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏ ⴰⵎⴻⵔⴰⵏ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 099/19

PRISE EN CHARGE DU MESOTHELIOME PLEURAL MALIN

Expérience du service d'oncologie du CHU Hassan II de Fès

(A propos de 8 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 15/05/2019

PAR

M. HAITA ABDELKRIM

Né le 04 JUIN 1993 à ksar irbibne

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Mésothéliome - plèvre - Amiante - Thoracoscopie
Chimiothérapie - Traitement palliatif

JURY

M. MELLAS NAWFEL.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. SMAHI MOHAMED	} JUGES
Professeur de Chirurgie Thoracique	
Mme. EL FATEMI HINDE.....	
Professeur d'Anatomie pathologique	
Mme. SERRAJ MOUNIA.....	
Professeur de Pneumo-phtisiologie	
Mme. BENBRAHIM ZINEB.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistante d'Oncologie Médicale	

PLAN

• LISTE D'ABREVIATIONS.....	6
• INTRODUCTION–GENERALITES	7
• MATERIELS ET METHODES	11
I. TYPE D'ETUDE.....	12
II. CRITERES D'INCLUSION	12
III. CRITERES D'ECLUSION.....	12
IV. RECUEIL DES DONNES :.....	12
1) Les données civiles :	12
2) Les données cliniques :	12
3) Les données histologiques :	13
4) Les données radiologiques :	13
5) Les paramètres biologiques :.....	13
6) Les traitements reçus :	13
7) La réponse au traitement :	14
8) Le suivi	14
V. ANALYSE STATISTIQUE	14
• RESULTATS	15
I. CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES :	16
9) La fréquence	16
10) L'âge	17
11) Le sexe	17
12) Les comorbidités	18
13) Les facteurs de risque	18
II. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :	19
1) Date de début	19
2) Circonstances de découverte.....	19

3) Signes physiques	20
III. BILAN RADIOLOGIQUE :	21
1) Radiographie thoracique (face +profil)	21
2) TDM thoracique	21
3) Thoracoscopie.....	25
4) Fibroscopie bronchique.....	26
5) Autres examens	26
IV. CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES :	27
V. CLASSIFICATION PRONOSTIQUE :	31
VI. DONNEES THERAPEUTIQUES :	32
1) La chirurgie.....	32
2) La radiothérapie	33
3) La chimiothérapie :.....	33
a. Protocoles de chimiothérapie.....	33
b. Tolérance à la chimiothérapie	34
4) Les soins de support	35
VII. RESULTATS THERAPEUTIQUES ET EVOLUTION :	36
1. La réponse.....	36
2. La stabilité	36
3. La progression.....	36
4. Evolution et survie	37
VIII. TABLEAU RECAPITULATIF	38
• DISCUSSION	40
I. LES CARACTERISTIQUES EPIDMIOLOGIQUES :	41
a) Fréquence-incidence.....	41
b) Répartition selon le sexe.....	41

c) Répartition selon l'âge	42
d) Facteurs de risque.....	43
II. LES CARACTERISTQUES CLINIQUES	44
a) Motif de consultation	44
b) Signes physiques	45
III. LES DONNEES PARA CLINIQUES	47
a) La radiographie thoracique.....	47
b) Scanner thoracique	48
c) Thoracospie.....	49
d) Fibroscopie bronchique.....	50
IV. LES CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES :	51
a) Moyens de prélèvements.....	51
b) Histologie	52
i. Histologie de mesotheliome pleural.....	52
ii. L'étude immuno-histologique	54
V. LE BILAN D'EXTENSION ET PRE-THERAPEUTIQUE :.....	56
1. Evaluation de l'état général du patient et du terrain :	56
2. Examens paracliniques :	56
a. Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP)	56
b. IRM	57
c. TEP scan.....	57
d. Autres examens dans le but d'un bilan d'extension.....	57
VI. LE STADE D'EXTENSION :	58
a)Voies de dissémination.....	58
b) Classification en stades	58
VII. LE PRONOSTIC ET FACTEURS PRONOSTIC	60

1) Les facteurs pronostiques.....	60
a) Les caractéristiques cliniques	60
b) Le type histologique	61
c) Le stade anatomo-clinique	61
2) Le pronostic	62
VIII. LA PRISE EN CHARGE.....	63
A. Les moyens thérapeutiques :	63
1) La chirurgie.....	63
2) La radiothérapie :	64
i. Doses et complications	65
ii. La radiothérapie adjuvante.....	65
iii. La radiothérapie palliative	66
3) La chimiothérapie :.....	67
i. Objectifs.....	67
ii. Drogues et protocoles de la chimiothérapie.....	68
4) Les thérapies ciblées	73
5) L'immunothérapie	74
6) Le traitement combiné	75
7) Les soins de support	77
B. Les indications thérapeutiques	79
IX. LA SURVEILLANCE	83
CONCLUSION	85
RESUMES	88
ANNEXES	95
BIBLIOGRAPHIE	104

LISTE DES ABRÉVIATIONS

CHU	: centre hospitalier universitaire
MPM	: Mésothéliome pleural malin
OMS	: organisation mondiale de la santé
RCP	: Réunion de concertation pluridisciplinaire
TDM TAP	: tomodensimétrie thoraco–abdomino–pelvien
TEP	: tomographie à émission de positrons
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
VATS	: Video–assisted thoracoscopic surgery
UICC	: Union for International Cancer Control
IMIG	: International Mesothelioma Interest Group
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
PEP	: Pneumonectomie extrapleurale
P/D	: Pleurectomie/décortication
IHC	: Immunohistochimie
VEGF	: vascular endothial growth factor
WT1	: Wilms Tumor gene 1
AC anti–CK 5/6	: Anticorps anti cytokératine 5/6
AC anti–CK7	: Anticorps anti cytokératine 7
Anti–TTF1	: AC anti–Thyroid transcription factor–1
EMA	: Epithélial membrane antigen
Anti ACE	: AC anti–antigène carcino–embryonnaire
SG	: Survie Globale
SSM	: Survie Sans Maladie
SSP	: Survie Sans Progression

INTRODUCTION- GENERALITES

Le mésothéliome est une tumeur maligne développée dans les séreuses à partir du revêtement mésothélial. Il survient la plupart du temps au niveau pleural (90% des cas), les autres localisations étant plus rares : péritoine (5 à 10% des cas), péricarde (0,4% des cas) et la vaginale testiculaire, prolongement du péritoine. Ce travail a porté uniquement sur les tumeurs de topographie pleurale.

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur rare de pronostic très sombre. Sur un plan plus global, en 2005 l'incidence mondiale standardisée est de 1,2 cas pour cent mille personnes-année chez l'homme et 0,4 cas pour cent mille personnes-années pour la femme (1).

En règle, le MPM touche préférentiellement les hommes de plus de 60 ans, ayant été exposé à l'amiante sur des durées étendues de plus de 20 ou 30 ans. Le lien entre l'exposition à l'amiante et la survenue d'un MPM est depuis les années 60 largement établi (2). D'autres facteurs ont plus récemment été évoqués, comme une antériorité d'exposition à des rayonnements ionisants (3). Exceptionnellement, le MPM survient chez l'enfant et le jeune adulte, avec une fréquence plus grande d'irradiation thoracique antérieure (4).

Le diagnostic de MPM est souvent réalisé à un stade avancé de la maladie en raison de signes d'appels cliniques et radiologiques peu spécifiques.

Dans la majorité des cas, des signes cliniques sont présents au diagnostic, mais ils n'ont aucune spécificité. Il s'agit d'une toux irritative, d'une dyspnée et/ou d'une douleur thoracique, retrouvée dans 60% des cas (Robinson et al., 2005). Dans le cadre du MPM, la dyspnée est le plus souvent expliquée par un épanchement pleural liquidien. Parfois, les patients sont asymptomatiques et leur maladie est découverte fortuitement sur un examen radiologique.

Le MPM se présente habituellement sous la forme d'un épanchement pleural liquidien unilatéral sur la radiographie de thorax, et plus rarement sous la forme d'une masse pleurale ou d'un épaissement pleural diffus (Greillier and Astoul, 2008).

L'imagerie médicale (scanner thoracique, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), tomographie à émission de positons (TEP)) est utile pour évaluer la dissémination de la maladie mais ne permet pas toujours de différencier un MPM d'une autre affection pneumologique. Sur le plan histologique, on distingue 3 types histologiques de MPM. Le mésothéliome épithélioïde, type le plus fréquent, le mésothéliome sarcomatoïde et le mésothéliome biphasique.

Le pronostic du MPM est parmi les plus sombres de tous les cancers. La survie du MPM, tous stades confondus est de 38% à 2 ans et de 15% à 5 ans avec une médiane de 19 mois (5). La survie médiane avec des traitements palliatifs seuls est de 6 à 11 mois. Il existe par ailleurs des différences de survie selon le type histologique : le type Epithélioïde est de meilleur pronostic que les variantes non-épithélioïdes mixtes et surtout sarcomatoïdes qui sont celles de moins bon pronostic (6).

La décision thérapeutique se fera lors d'une discussion collégiale par une équipe médico-chirurgicale expérimentée. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif validé du mésothéliome (7, 8). Selon l'état général du patient, la résécabilité de la tumeur évaluée sur examen tomodensitométrie thoraco-abdominal, le type histologique, différents traitements pourront être proposés : la chimiothérapie, la chirurgie avec la pleuropneumectomie extrapleurale élargie et la pleurectomie décortication, la radiothérapie, le traitement multimodal, les thérapies ciblées, l'immunothérapie dans le cadre d'essais cliniques et les soins de support.

Pour faire ce travail nous avons mené une étude rétrospective s'étendant de janvier 2011 jusqu'à décembre 2018 incluant tous les patients pris en charge pour

mésothéliome pleural malin au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de FES.

Nous avons comme objectifs :

- Évaluer les aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du mésothéliome pleural malin dans notre service.
- Comparer nos résultats à ceux de la littérature.
- Proposer des actions qui pourraient conduire à l'amélioration de la prise en charge et du pronostic.

MATERIELS ET METHODES

I. Type de l'étude :

C'est une étude rétrospective réalisée entre Janvier 2011 et Décembre 2018 sur 08 dossiers de malades suivis pour mésothéliome pleural malin au service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès.

II. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tout patient ayant plus de 18 ans, qui présente un mésothéliome pleural malin et dont le diagnostic est fondé sur un faisceau d'arguments reposant sur des critères morphologiques et immunohistologiques. Tous les patients ont été pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

III. Recueil des données :

Les différents paramètres sont issus des dossiers sources des patients ; soit à partir des dossiers papiers classés aux archives du service soit à partir des dossiers électroniques du système Hosix.net.

Une fiche d'exploitation (annexe 1) a été constituée comportant :

1. Les données civiles :

Le nom, le prénom, l'adresse, le numéro de téléphone, l'âge, le sexe, la profession et la situation familiale.

2. Les données cliniques :

Les antécédents personnels toxiques de tabagisme, d'alcoolisme, d'exposition à l'amiante (environnement professionnel ou autre), de maladies (tuberculose, autre néoplasie), les antécédents familiaux de néoplasie, le statut de performance (OMS)

(annexe 2), les signes d'atteinte pleurale (douleur thoracique, toux sèche, dyspnée), les signes d'envahissement local (douleur thoracique), et la présence des adénopathies régionales.

3. Les données histologiques :

Les moyens de prélèvements, et le type histologique.

4. Les données radiologiques :

Le siège, la taille, le contour et la densité tumoral, la présence d'un épaississement de la plèvre, de nodule ou encore d'un épanchement pleural, l'envahissement pulmonaire, l'atteinte des organes adjacents, l'atteinte métastatique hépatique ou osseuse, et le nombre de sites métastatiques.

5. Les paramètres biologiques :

Les taux d'hémoglobine, de leucocytes (neutrophiles et leucocytes), de plaquettes,

6. Les traitements reçus :

Chirurgie :

Traitement local : talcage +/- décortication de la plèvre.

Chirurgie Radicale : la pneumonectomie extrapleurale (PPE) et la pleurectomie ± décortication (P/D).

Radiothérapie :

Radiothérapie externe/Radiothérapie sur le trajet de la thoracoscopie

Modalités et complications

Chimiothérapie :

Le nombre et le type des drogues reçues :

Sels de platine ; Pemetrexed ; Gemcitabine ; méthotrexate

Les complications post chimiothérapie.

Soins de support : Drainage/Prise en charge de la douleur/Prise en charge de la dyspnée.

7. La réponse au traitement :

Nous avons déterminé le type de réponse : Stabilité, réponse partielle, complète ou progression de la maladie en se basant sur les critères RECIST V1.1. (Annexe3)

- Le taux de réponse objective est défini par la somme des réponses partielles (RP) et des réponses complètes (RC).
- Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des réponses partielles, complètes et des stabilités.

8. Le suivi

La médiane de suivi est calculée depuis la date des dernières nouvelles (soit la dernière consultation pour les sujets vivants, soit la date du décès pour les sujets morts) par rapport à la date du diagnostic.

- La survie sans maladie (SSM) est calculée à partir de la date de début du traitement à la date de la rechute ou du décès (dans les formes localisées).
- La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date du début de traitement à la date de progression ou du décès (dans les formes avancées).
- La survie globale (SG) est calculée à partir de la date du diagnostic à la date de décès ou de dernières nouvelles.

IV. Analyse statistique :

- L'analyse statistique est faite par Microsoft office Excel 2007.
- Les variables qualitatives sont exprimées en fréquence et en pourcentage.
- Les variables quantitatives sont exprimées en médiane, moyenne, écart-type.

RESULTATS

I. Les caractéristiques épidémiologiques :

1) La fréquence :

Dans notre série, nous avons colligé seulement **8 cas** de mésothéliome pleural sur une période de **8 ans**. Leur fréquence annuelle est ainsi de **1 nouveau cas par an**. Le mésothéliome pleural présente moins de 0,1 % des cancers suivis au service d'oncologie du CHU HASSAN II le long de la période étendue entre 2011 et 2018.

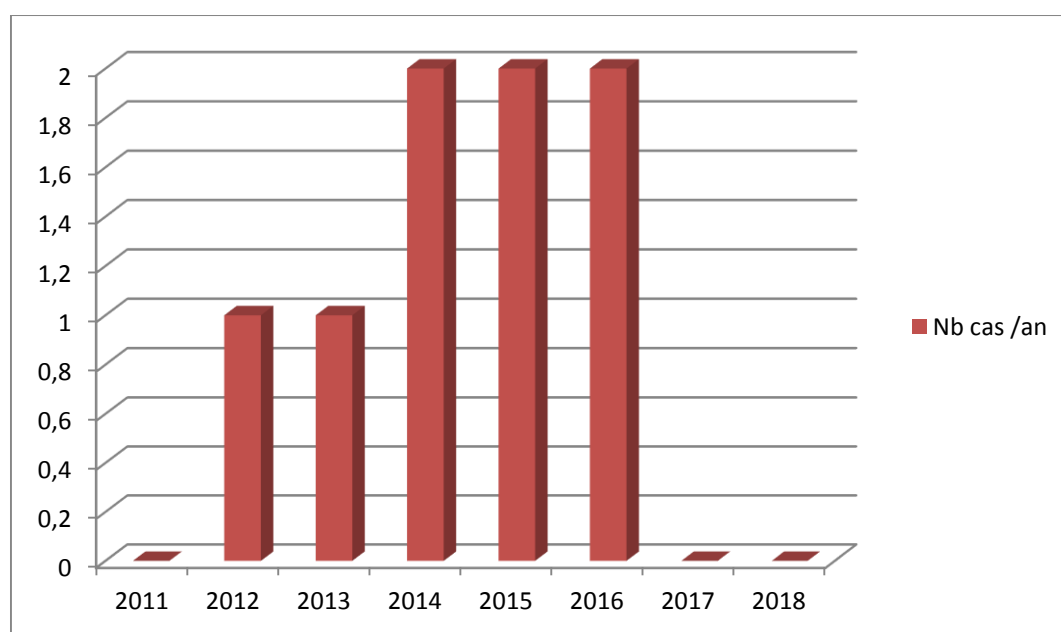


Figure 1 : Répartition des cas diagnostiqués de mésothéliome pleural malin par année.

2) Age :

La moyenne d'âge de nos patients était de 53 ans avec des extrêmes de 26 et 80 ans. La tranche d'âge dominante était celle comprise entre 40 et 60 et 60 et plus. 75% des patients avaient plus de 40 ans au moment du diagnostic.

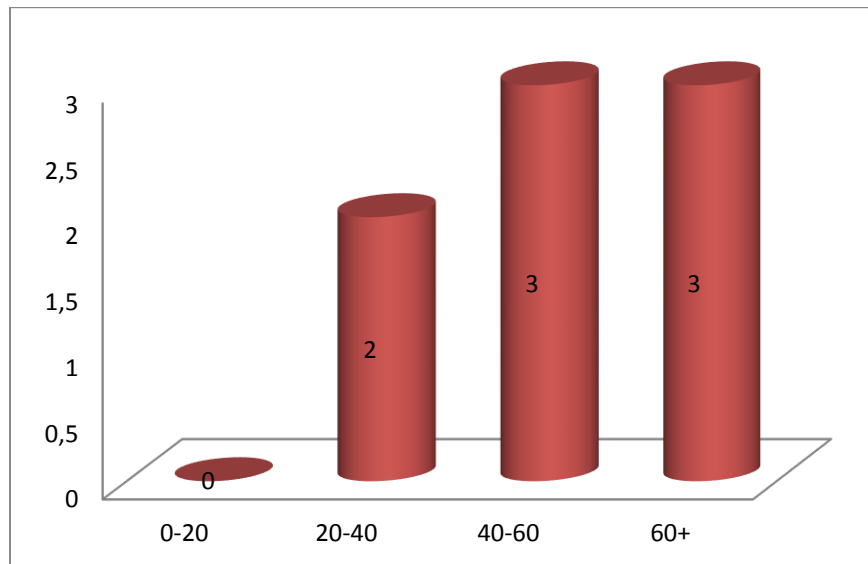


Figure 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

3) Le sexe :

Dans cette série, on note une prédominance masculine, avec un sexe ratio de 1,7.

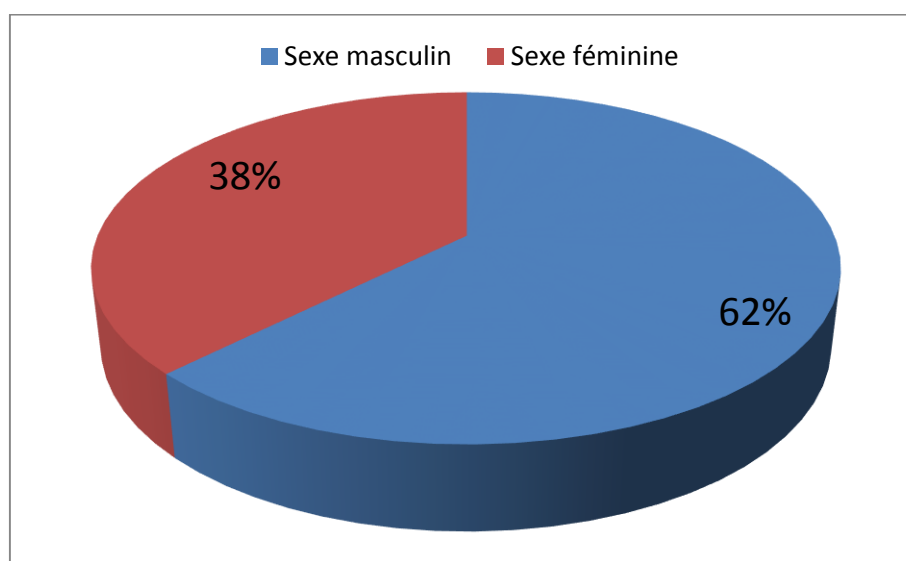


Figure 3 : répartition de la population selon le sexe.

4) Les comorbidités :

Les comorbidités rapportées chez nos patients étaient :

- Le diabète retrouvé chez 2 patients soit 25% des cas.
- Cardiopathie ischémique chez 2 patients soit 25% des cas.
- Hépatopathie chronique sur hépatite B a été retrouvé chez un patient soit 12,5% des cas.
- Hémopathie maligne chez un patient soit 12,5 % des cas.

Les antécédents familiaux : Le seul antécédent familial retrouvé dans notre série était le décès d'une mère d'un patient traitée pour tumeur cérébrale.

5) Les facteurs de risque :

1. L'exposition à l'amiante

Dans notre série, la notion de l'exposition à l'amiante a été retrouvée chez une patiente, soit 12,5% des cas.

Tableau 1 : L'exposition à l'amiante dans notre série.

Exposition à l'amiante	Nombre	Fréquence
Exposés	1	12,5%
Non exposés	7	87,5%
Total	8	100%

2. Le tabac :

Dans notre série, la notion du tabagisme a été retrouvée chez 3 patients de sexe masculin, soit 37,5% des cas.

II. Les caractéristiques cliniques :

1) Date de début :

Le délai moyen entre le début de la symptomatologie et la consultation était de 8,5 semaines avec des extrêmes de 2 semaines et 24 semaines.

2) Circonstances de découverte :

Tous nos patients avaient présenté des signes respiratoires au moment du diagnostic. Ces signes étaient répartis comme suit : la dyspnée retrouvée chez 6 soit 75,5% des cas, suivie par la douleur thoracique retrouvée chez 5 patients soit 62,5% des cas, la toux chez 2 patients soit 25% des cas, l'œdème des membres inférieurs a été retrouvé chez un seul patient soit 12,5% des cas.

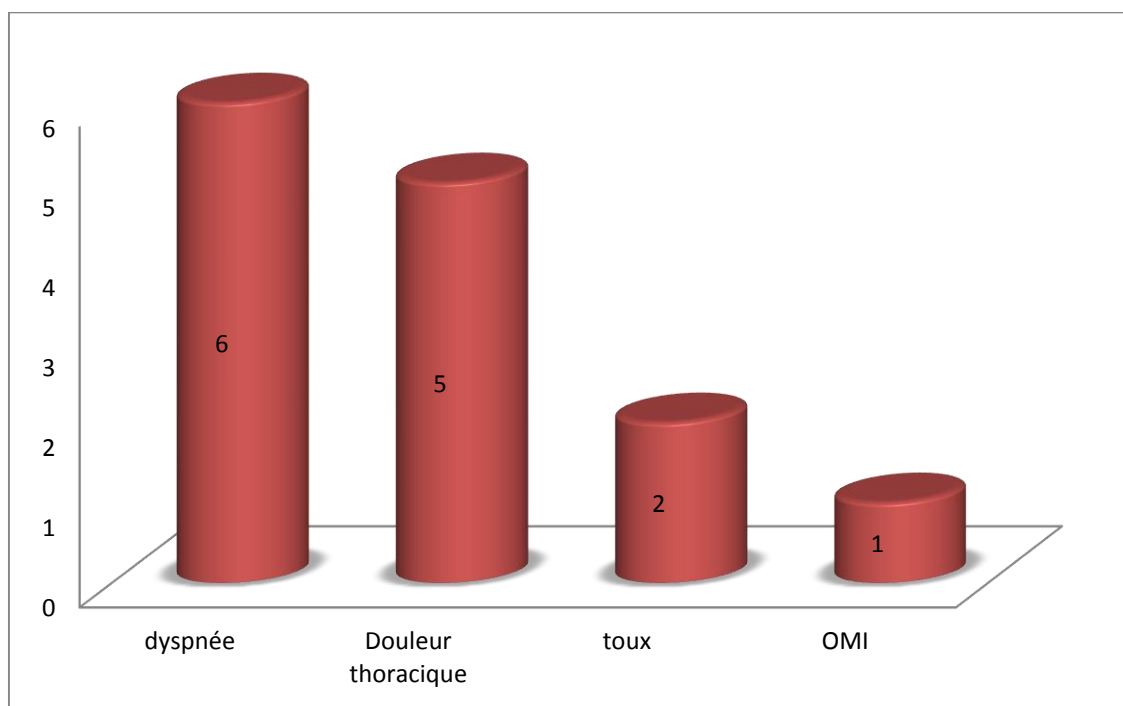


Figure 5 : Signes cliniques révélateurs du mésothéliome pleural chez nos patients.

3) Signes physiques

➤ Statut de l'OMS :

A travers l'étude de notre série, les données de l'état général, évaluées selon l'échelle de l'OMS, étaient les suivantes :

Tous les cas de notre série avaient un statut OMS de 0 à 2 et la majorité des patients (62,5% des cas ; N=5cas) ont gardé un état général assez conservé (OMS 0 et OMS1). La distribution de l'état général selon l'échelle de l'OMS est présentée dans la figure N°6.

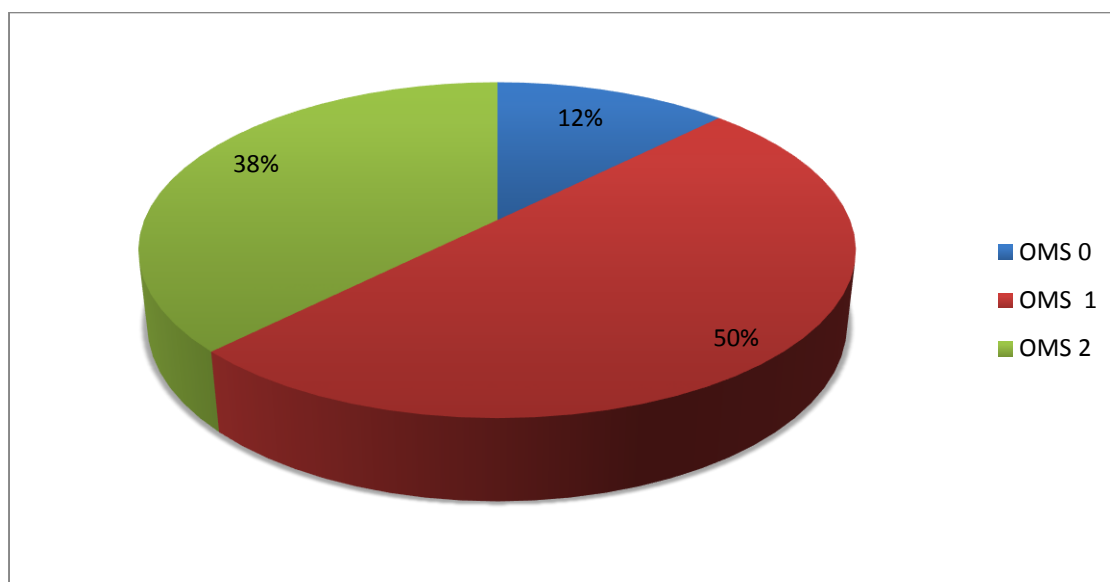


Figure 6 : répartition des patients selon le statut OMS.

➤ L'examen physique :

L'examen physique a révélé un syndrome d'épanchement pleural (matité à la percussion, abolition des vibrations vocales et silence auscultatoire) chez 6 patients soit 75 % des cas, Masse dorsale mesurant 15 cm douloureuse sans signes inflammatoires chez un seul patient soit 12,5% des cas et OMI avec chez un autre patient soit 12,5% des cas.

III. Bilan radiologique :

Les explorations d'imagerie se basent essentiellement, dans notre étude, sur la radiographie thoracique, la TDM TAP et la thoracoscopie.

1) Radiographie de thorax (face +profil) :

La radiographie thoracique a permis d'objectiver un épanchement pleural chez 6 patients soit 75% des cas. Une rétraction de l'hémithorax homolatéral a été retrouvée chez un patient soit 12,5% des cas. Elle n'a révélé aucune anomalie chez un seul patient soit 12,5% des cas.

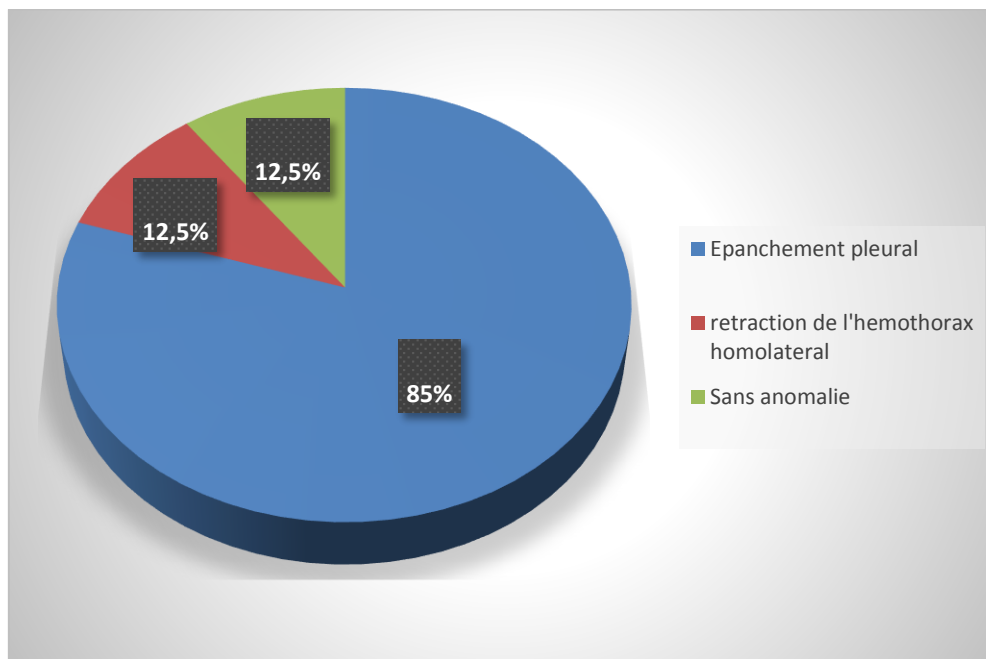


Figure 7 : résultats de la radiographie de thorax.

2) TDM thoracique :

Le scanner thoracique étudie mieux le parenchyme pulmonaire et a été utilisé pour :

- Guider la thoracoscopie car elle localise mieux l'endroit de l'épanchement
- Poser le diagnostic positif

- Informer sur l'état du parenchyme pulmonaire
- Étudier précisément l'extension tumorale
- Suivre l'évolution à long terme.

Tous les malades ont bénéficié de la tomodensitométrie, soit 100% de nos patients.

Les lésions observées sont résumées dans le diagramme suivant. (Figure N°8)

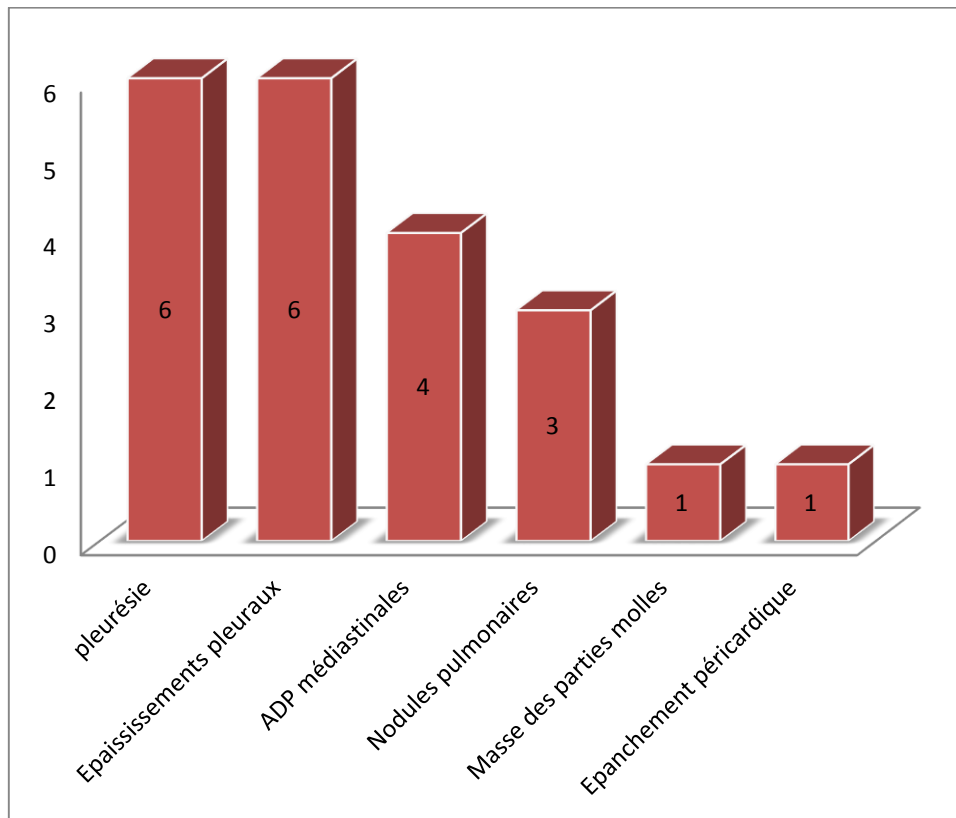


Figure 8 : les différents aspects radiologiques retrouvés à l'examen tomodensitométrique.

Les tomodensitométries thoraciques étudiées avaient montré un épanchement pleural et un épaissement pleural chez 75% des cas, ADP médiastinales chez 50 % des cas, Nodules pulmonaires chez 37,5% des cas, masse des parties molles et épanchement péricardique chez 12,5% des cas.

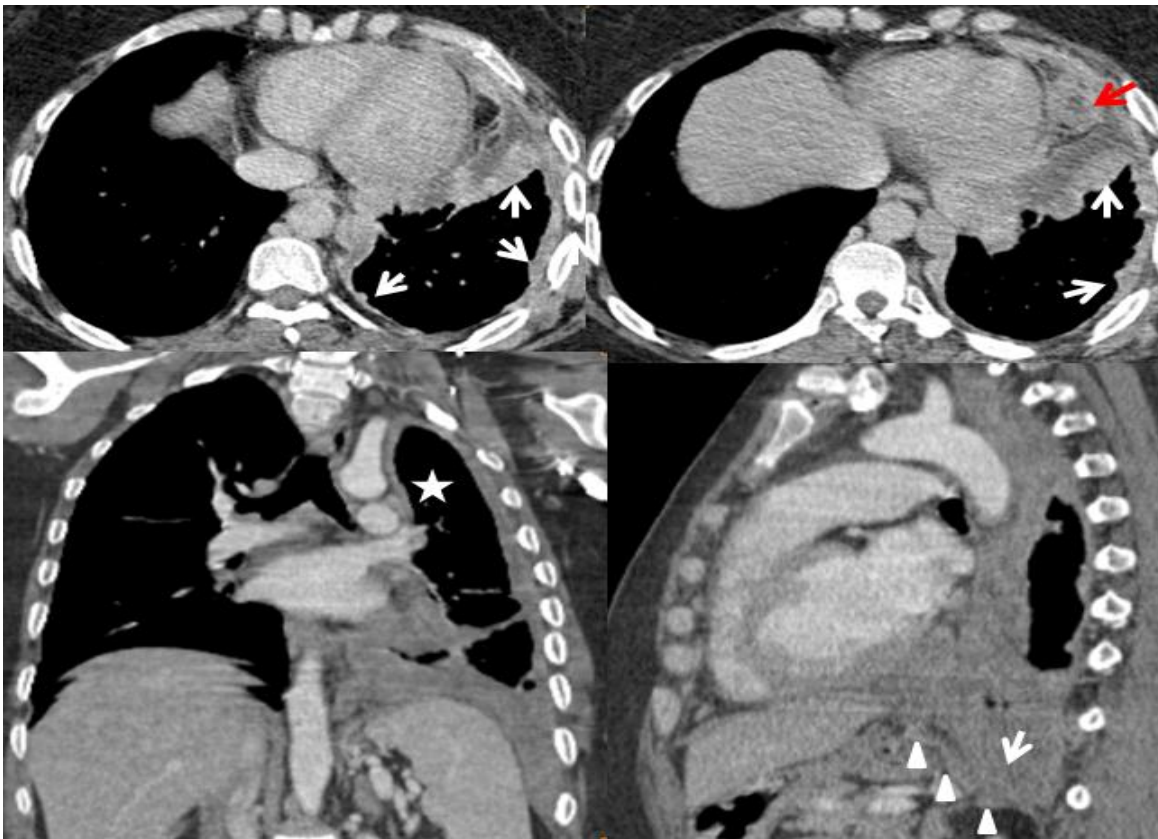


Figure 9 : MPM chez une patiente âgée de 46 ans (service de radiologie du CHU HASSAN II Fès).

TDM thoracique après injection de produit de contraste en coupes axiales, coronale et sagittale montrant un épaissement circonférentiel diffus de la plèvre pariétale gauche (flèche blanche), nodulaire par endroit, avec perte de volume de l'hémichamp pulmonaire gauche (étoile blanche). Notez le rapport intime que présente le diaphragme (tête de flèche) avec l'épaississement et la volumineuse adénopathie de l'angle cardio-phrénique gauche.

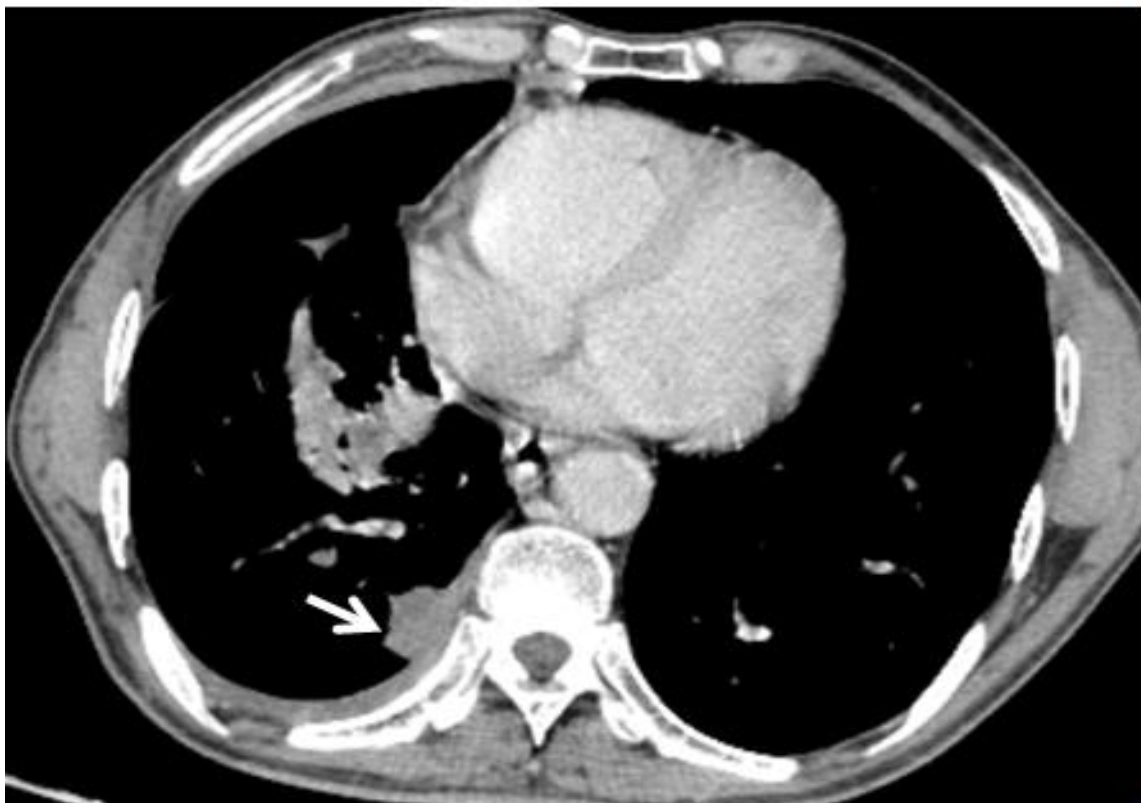


Figure 10 : MPM focale chez un patient âgé de 65 ans (service de radiologie du CHU HASSAN II Fès).

TDM thoracique injectée en coupe axiale en fenêtre médiastinale montrant un épaissement focal pleural (flèche blanche) hétérogène après contraste en rapport avec un mésothéliome malin pleural dans sa forme focale.

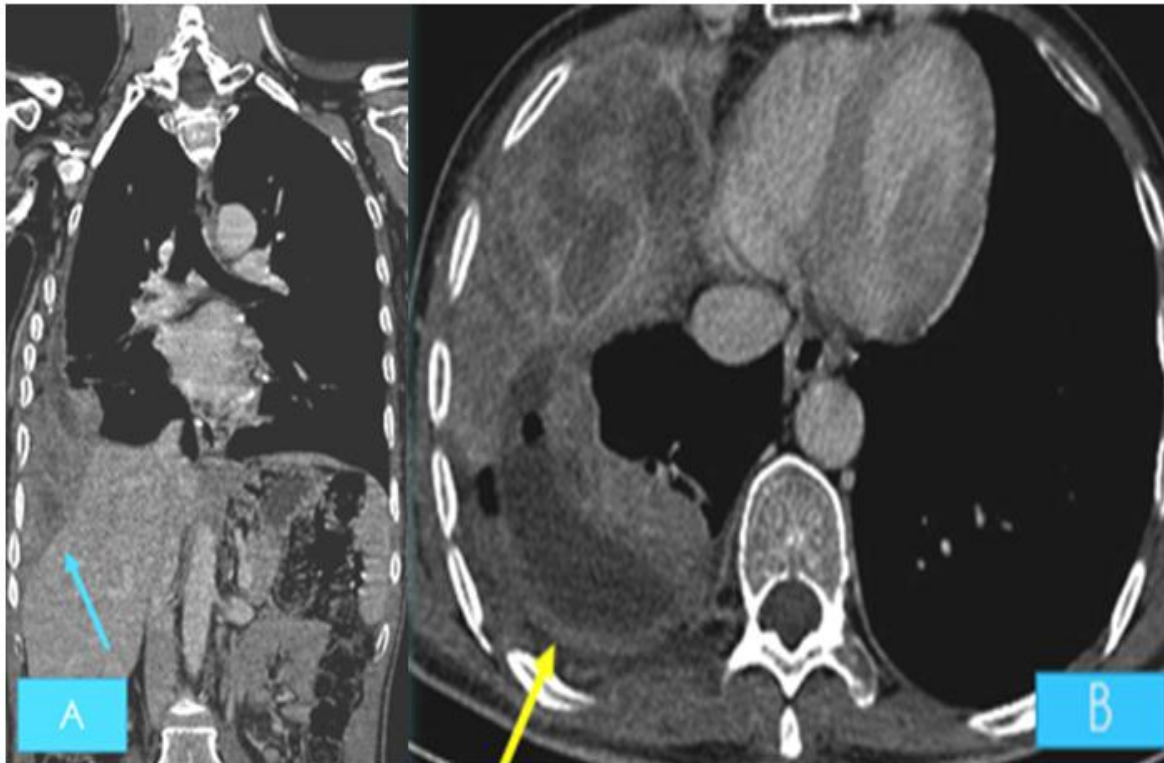


Figure 11 : MPM chez un patient âgé de 68 ans sans ATCD pathologique (service de radiologie du CHU HASSAN II Fès).

TDM thoracique injectée en coupes coronale (A), axiale (B): Epaissement pleural droit circonférentiel avec des masses pleurales basales, hétérogènes, nécrotiques, franchissant le diaphragme avec extension intra-péritonéale faisant empreinte sur le foie mais gardant une surface régulière avec celle-ci (flèche bleue), associée à une collection pleurale contenant une bulle d'air en rapport avec un empyème pleural compliquant un MMP.

3) Thoracoscopie :

La thoracoscopie a été réalisée chez 7 patients soit 87,5% des cas.

Elle permet l'exploration de l'ensemble de la cavité pleurale, la réalisation de biopsies larges et multiples au niveau de la plèvre pariétale (+/- viscérale), un

traitement symptomatique (talcage) et un bilan d'extension endoscopique. Elle reste le meilleur examen pour un diagnostic histologique de certitude de MPM.

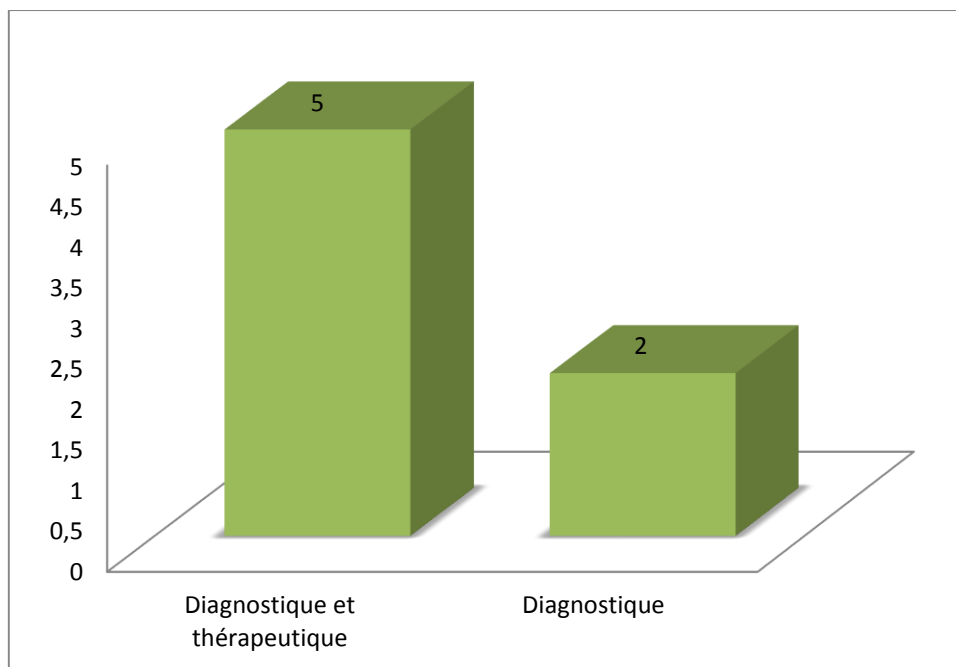


Figure 12 : les indications de la thoracoscopie chirurgicale.

4) Fibroscope bronchique :

Les résultats de fibroscopie bronchique n'ont pu être obtenus dans cette étude.

5) Autres examens :

- L'échographie thoracique a été réalisée chez 3 patients soit 37,5% des cas, elle a objectivé un aspect d'épanchement pleural unilatéral de moyenne abondance chez deux patients et un épanchement pleural bilatéral chez un seul patient.
- L'échographie abdominale a été réalisée chez 2 patients, elle a permis d'objectiver une lésion kystique homogène siège au niveau de segment hépatique 4 chez un seul malade.

IV. Les caractéristiques anatomopathologiques

Le diagnostic histologique a été fait après une ponction biopsie pleurale chez un patient (12,5 % des cas ; N=1 cas). Pour les autres patients une biopsie a été effectuée chirurgicalement sous thoracoscopie (87,5% des cas ; N=7 cas).

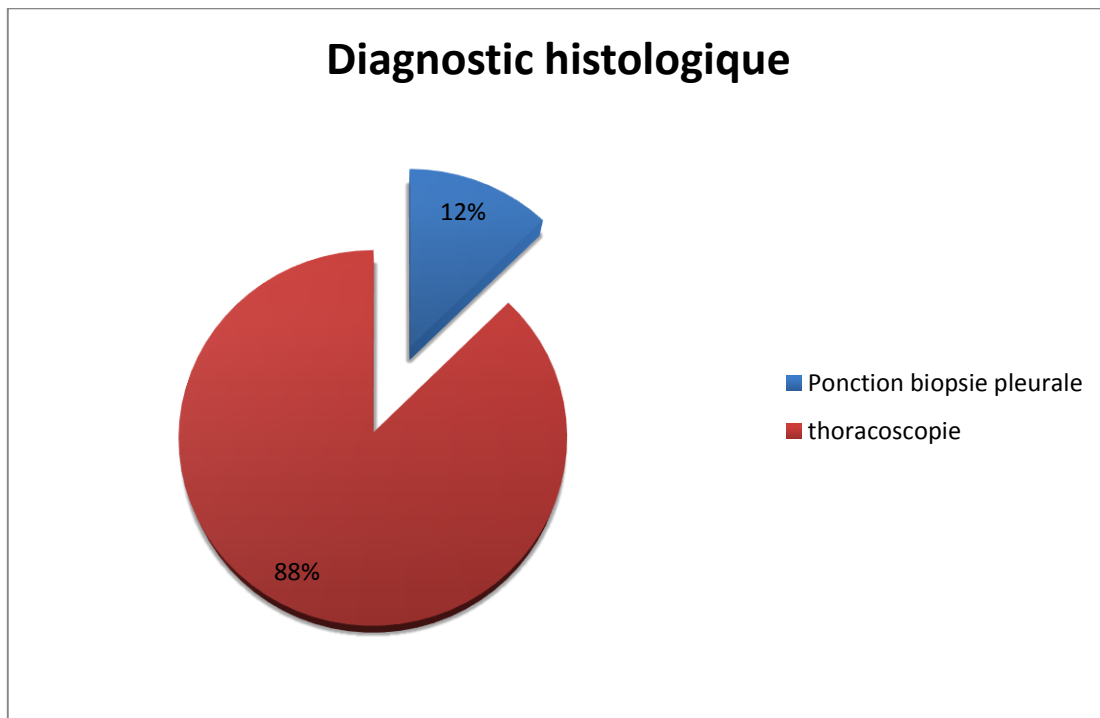


Figure 13 : les différents méthodes diagnostiques du MPM

Le type histologique épithélioïde est retrouvé chez un seul patient. Pour les autres patients l'étude anatomopathologique et l'étude immunohistologique sont revenues en faveur de mésothéliome pleural malin avec type histologique non déterminé.

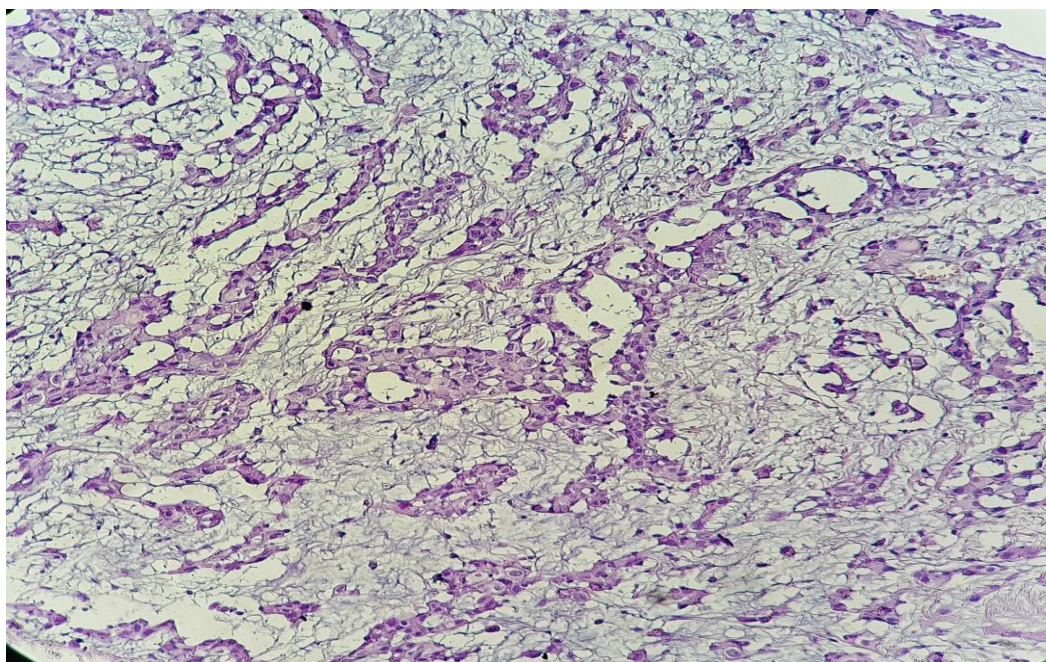


Figure 14 : Aspect microscopique d'un MPM (HESx200) ; Prolifération carcinomateuse disposée en travées et quelques tubes. (Service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès).

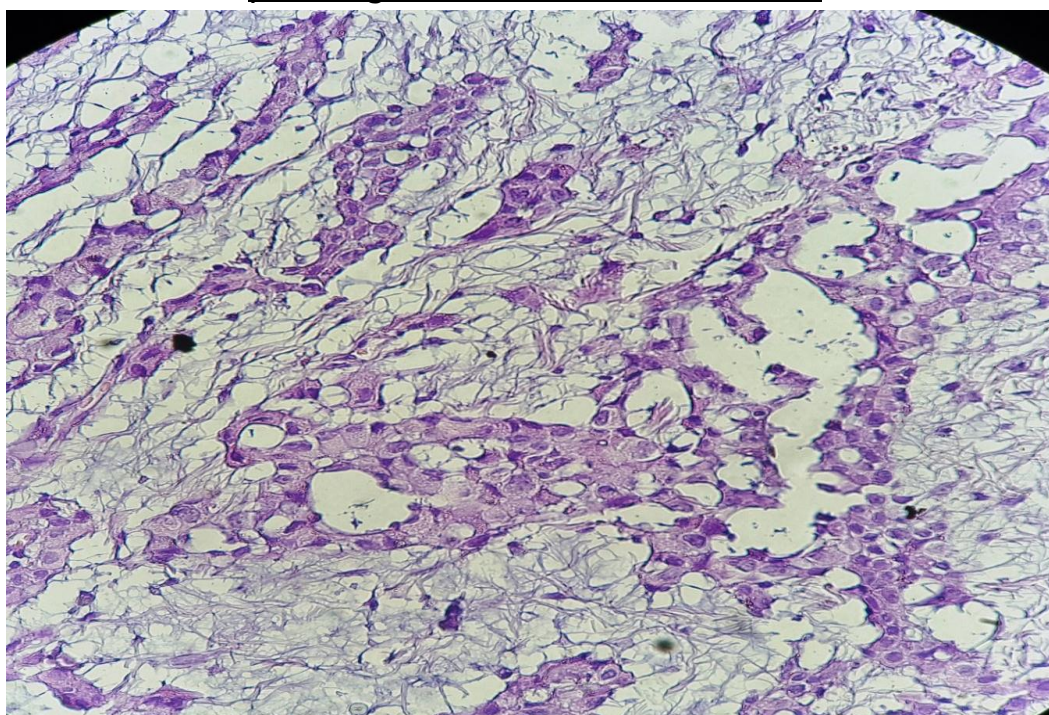


Figure 15 : Aspect microscopique d'un MPM (HESx400). Cellules tumorales de grande taille, aux noyaux volumineux avec des atypies marquées. Le fond est lâche avec présence de quelques fibroblastes. (Service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès).

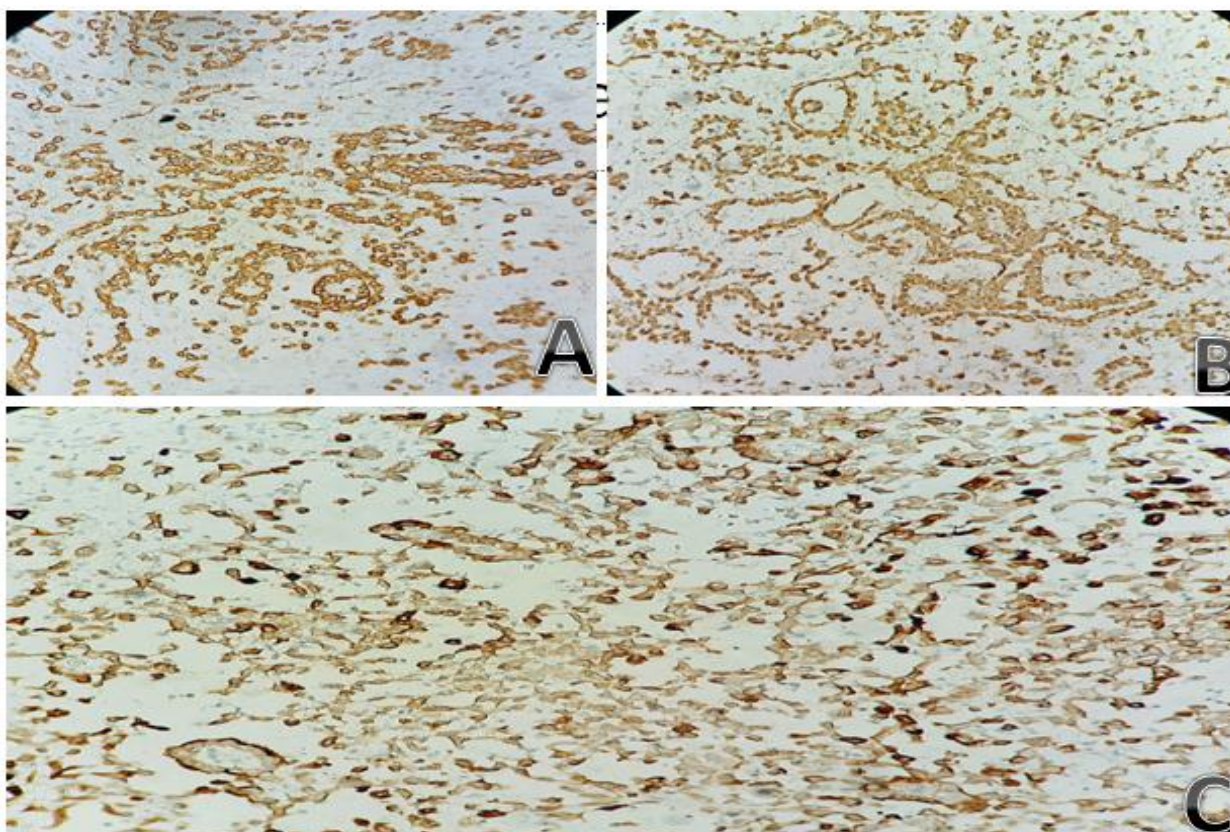


Figure 16 : Expression des cellules tumorales de l'anticorps anti Calrétinine (A) ; de l'anticorps anti CK5/6 (B) ; de l'anticorps anti EMA (C). (Service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès).

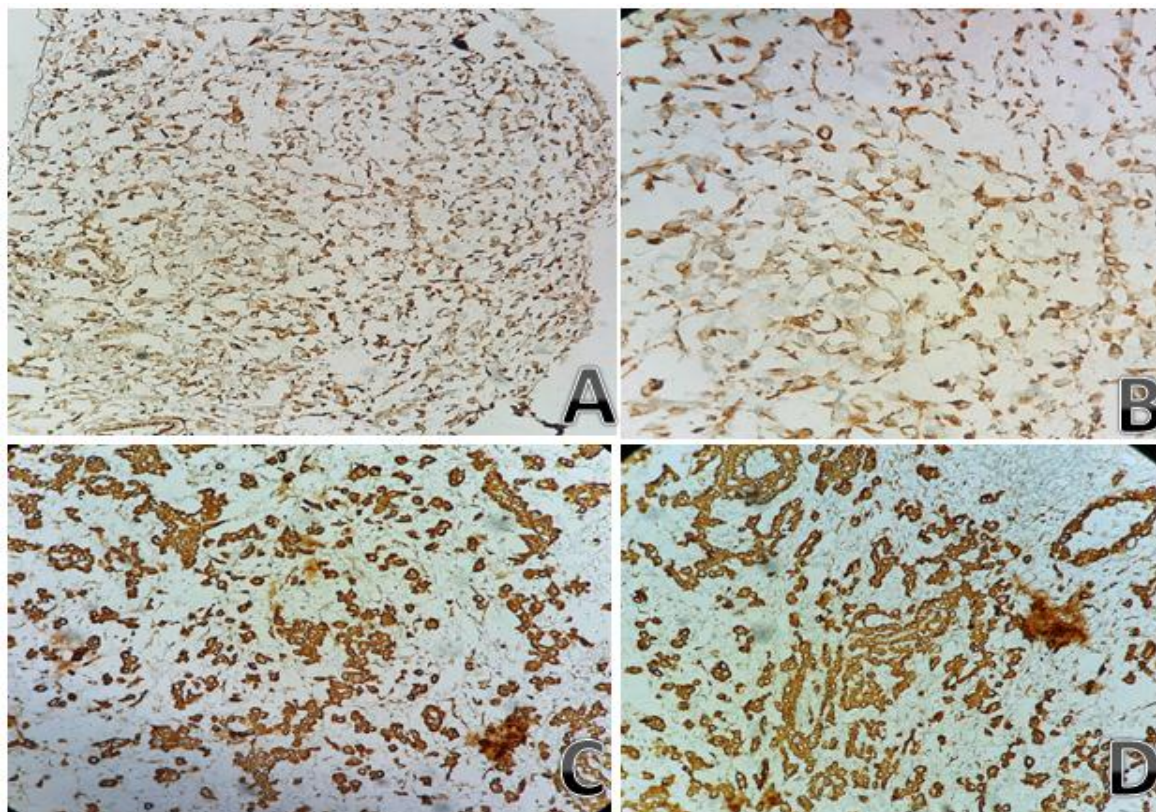


Figure 17 : Expression des cellules tumorales de l'anticorps anti Vimentine (A et B) ; de l'anticorps anti CK7 (C et D). (Service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II de Fès).

V. Classification pronostique :

Comme pour toute pathologie tumorale, le bilan d'extension de la tumeur mésothéliale permet d'établir une « cartographie » de la pathologie tumorale, à la fois sur le plan de la localisation de la tumeur primitive (T), de l'envahissement des ganglions locorégionaux (N) et sur la présence d'éventuelles métastases (M).

Le stade est effectué par la **classification actuellement en vigueur des mésothéliomes malins de la plèvre UICC (Union for International Cancer Control) 8^{ème} édition. (Annexe 4)** Cette classification permet d'effectuer une stadification, d'évaluer le pronostic du patient en constituant le principal critère de décision thérapeutique.

Dans notre série les mésothéliomes pleuraux étaient majoritairement des stades III (87,5% des cas ; N=7). Aucun site de métastase n'a été trouvé dans notre série. (Figure 18)

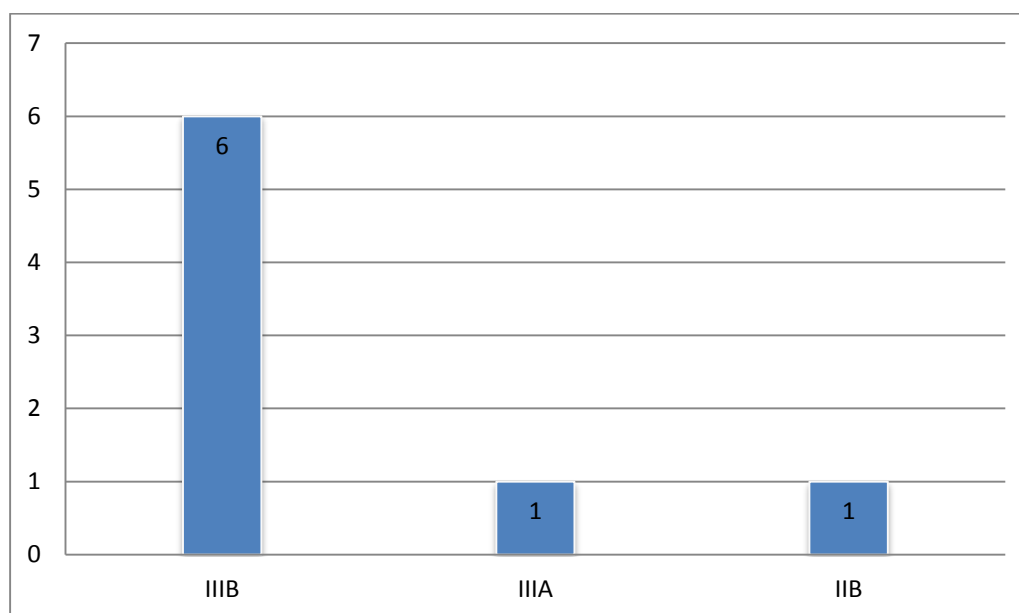


Figure 18 : Répartition des cas de notre série selon la classification TNM.

VI. Données thérapeutiques :

1) La chirurgie

Au terme des données cliniques, des examens complémentaires, et des résultats anatomopathologiques, aucun des patients de notre série n'a bénéficié d'une chirurgie radicale (PEP) vue la non résécabilité de la tumeur.

5 patients ont bénéficié d'un traitement local sous thoracoscopie chirurgicale :

- Un traitement par talcage pleural a été effectué chez 4 patients soit 50%.
- Un patient seulement a bénéficié d'une décortication de la plèvre.

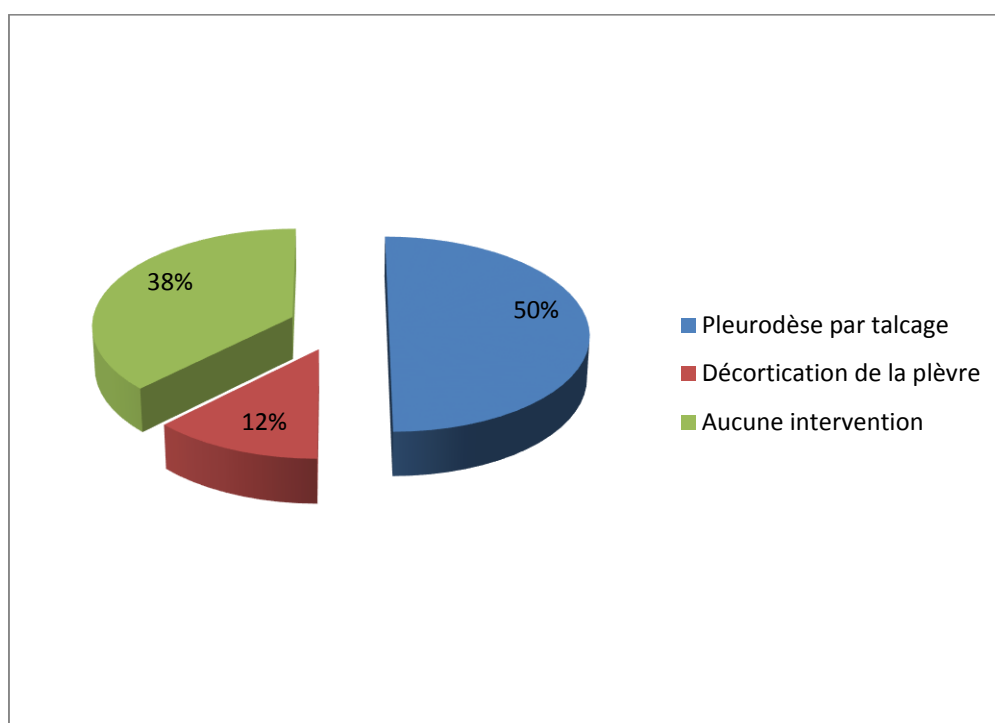


Figure 19 : Répartition des malades selon la nature du traitement.

2) La radiothérapie

La radiothérapie par irradiation thoracique n'a été instaurée que chez deux patients, la dose totale était de 21 Gy répartie en 3 séances. La radiothérapie a été bien tolérée.

3) La chimiothérapie :

a. Protocoles de chimiothérapie

- La chimiothérapie néoadjuvante : n'a été effectuée en aucun cas.
- La chimiothérapie adjuvante : n'a été effectuée en aucun cas.
- La chimiothérapie palliative :

La chimiothérapie de première ligne a été instaurée chez tous les patients soit 100%, La chimiothérapie choisie en première ligne est basée sur l'association par bithérapie soit carboplatine-Pemetrexed chez cinq patients (62,5 % des cas), soit CDDP +/- (gemcitabine/Doxorubicine). (Figure 20)

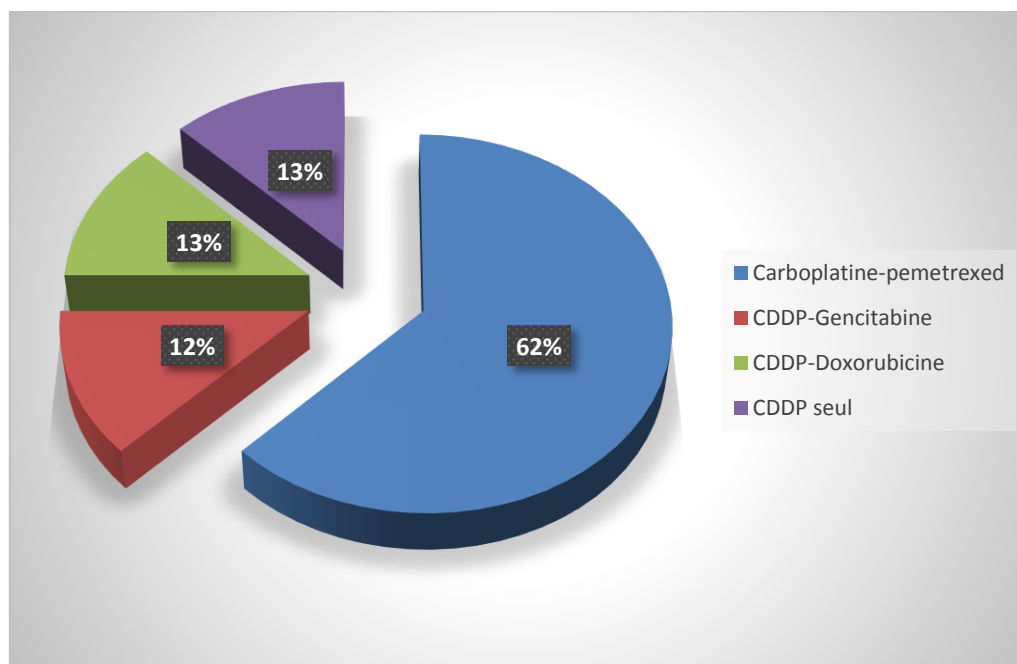


Figure 20 : Chimiothérapie palliative 1 ère ligne chez nos patients.

Trois patients (3/8 ; 37,5% des cas) ont pu recevoir une chimiothérapie de deuxième et troisième ligne.

Cette chimiothérapie a consisté en monothérapie à base de : Navelbine, Gemcitabine ou Pemetrexed.

Le nombre des cures de chimiothérapie palliative était entre 2 et 26 cures avec une moyenne de 9 cures. Parmi les patients ayant reçu une chimiothérapie, 7 patients ont été évaluables à l'issue de leurs cures de chimiothérapie. Un seul patient a été perdu de vue au cours du suivi après 3 cures de deuxième ligne.

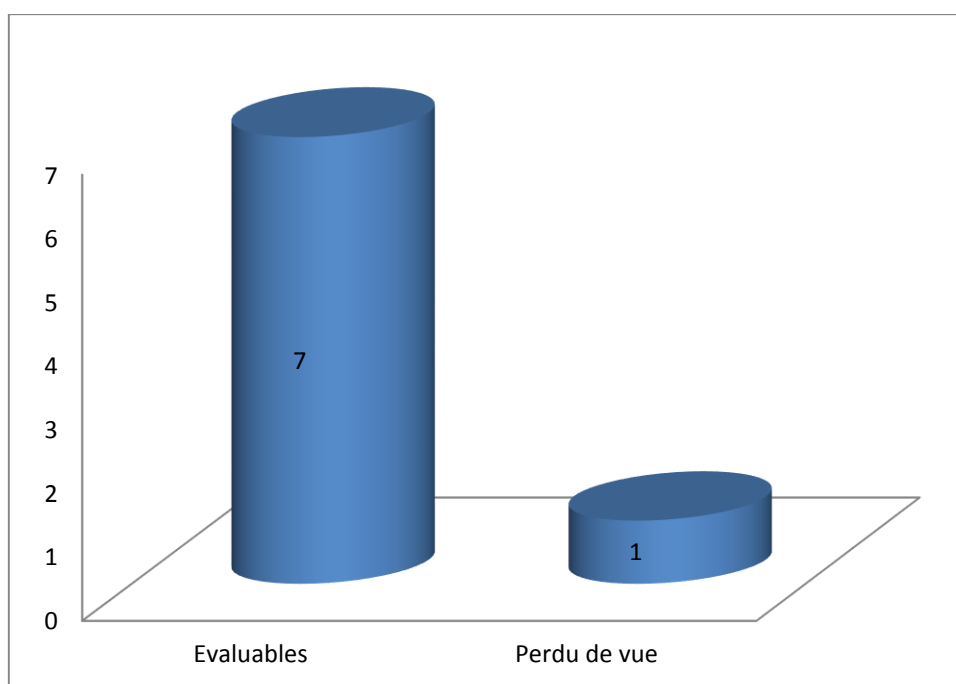


Figure 21 : Evaluation à l'issue de chimiothérapie

b. Tolérance à la chimiothérapie

- La tolérance a été marquée par la survenue de :
 - Neutropénies fébriles chez 3 patients soit 37,5 % des cas.
 - Anémie chez 2 patients soit 25% des cas.
 - Vomissements chimio-induits de grade 2 chez 2 patients soit 25% des cas.

- Aucun cas d'insuffisance rénale fonctionnelle.
 - Aucun cas d'insuffisance hépatique.
 - Aucun cas de toxicité neurologique, cardiaque ou auditive n'a été rapporté.
- La réduction de dose a été effectuée chez un seul patient.

4) Les soins de support

Un traitement antalgique a été reçu chez 4 patients soit 50% des cas, palier 3 chez deux patients, palier 2 chez un seul patient et palier 1 chez un autre patient. (Figure 22)

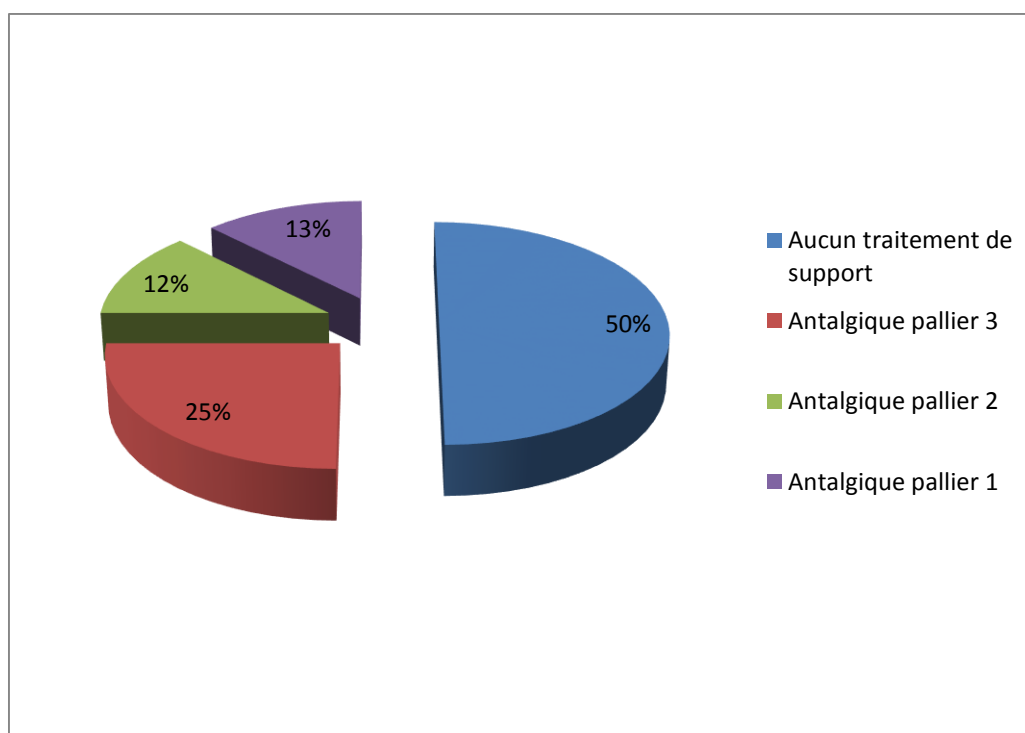


Figure 22 : Les soins de support reçus chez nos patients.

Aucun agent modulateur de l'os n'a été reçu chez les patients de notre série.

VII. Résultats thérapeutiques et évolution :

1. La réponse

Aucun cas de réponse n'a été noté.

2. La stabilité :

La stabilité a été maintenue chez 4 patients soit 57 % des cas (4 pour les 7 malades évaluables).

3. La progression

La progression radiologique a été notée chez 3 patients soit 43 % des cas (3 malades pour les 7 malades évaluables). Nous avons objectivé l'augmentation de l'épaississement pleural tumoral de plus de 20% avec majoration de l'épanchement pleural chez le premier et une augmentation en taille et en nombre des nodules pulmonaires chez le deuxième et le troisième. (Figure 23)

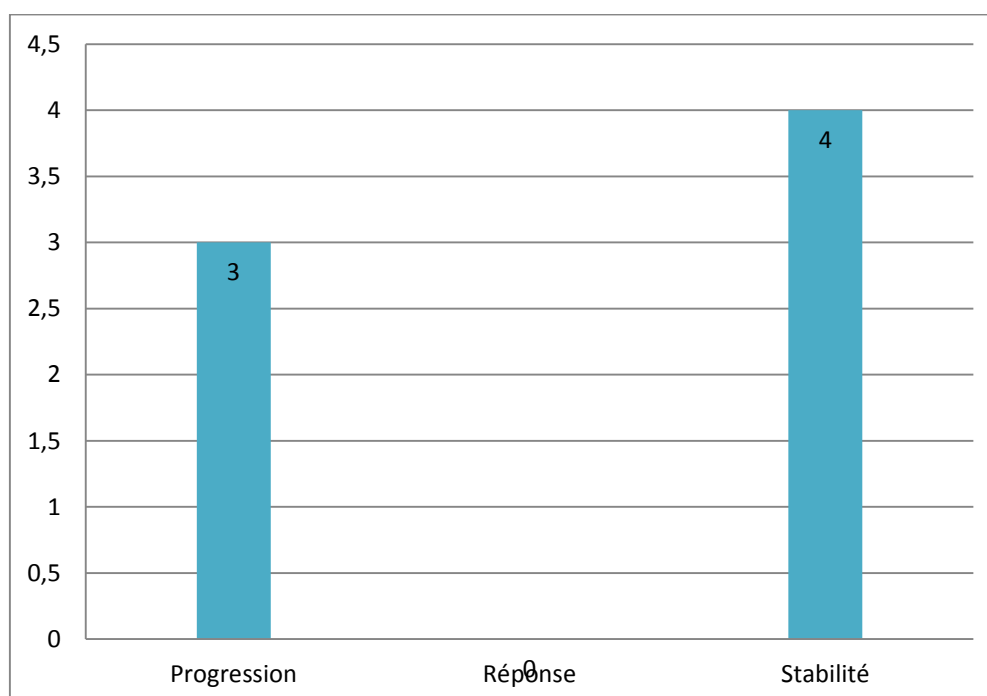


Figure 23 : Les résultats thérapeutiques

4. Evolution et survie.

Après un suivi médian de **16 mois** [2 – 54 mois], nous avons noté :

- Une Survie Sans Progression médiane chez les patients ayant reçu un traitement palliatif de **9 mois** [2 – 48 mois]
- Une survie globale médiane de tous stades confondus de **23 mois** [4– 54 mois]

VIII. Tableau récapitulatif :

N	IP	Sexe	Age	ATCDs	Présentation clinique	Etat général (OMS)	Histologie	Traitement reçu	Evolution
1	83857	F	36	Exposition à l'amiante depuis l'enfance	Douleur thoracique Toux productive Dyspnée	1	Mesotheliome malin épithélioïde	Chimiothérapie palliative 06 cures par CDDP	Progression : non SSP : 48 mois Décès : ND SG : 56 mois
2	721725	M	62	-Tabagique chronique -SCA ST + mis sus traitement	Dyspnée stade III Douleur thoracique	2	Mesotheliome pleural malin Type hystologique ND	Chimiothérapie 2 cures carboplatine+ Pemetrexed	Progression : oui SSP : 3 mois Décès : ND SG : 4 mois
3	708591	M	80	-Tabagique chronique sevré il y a 20ans -Diabétique sous ADO	Dyspnée stade III Toux sèche Douleur thoracique	2	Mesotheliome pleural malin Type hystologique ND	Chimiothérapie carboplatine /pemetrexed : 03cures	Progression : oui SSP : 2 mois Décès : oui SG : 13 mois
4	611082	M	58	-suivie en 2004 pour Lymphome (non documenté) -diabétique depuis 10 ans sous insuline -cardiopathie sous traitement	Œdèmes des membres inférieurs	2	Mesotheliome pleural malin Type hystologique ND	-radiothérapie : 3 séances de 7 Gy -Chimiothérapie : 6 cures de CDDP- Gemcitabine Puis perdu de vue	Progression : oui SSP : 8 mois Décès : ND SG : 12 mois
5	395573	F	26	notion de contact avec les chiens	Douleur thoracique Dyspnée	1	Mesotheliome pleural malin Type hystologique ND	-Décortication de la plèvre associée à une aspiration du liquide pleurale -Chimiothérapie : 6 cures CDDP-Doxorubicine -Radiothérapie externe : 3 séances de 7 Gy	Progression : non SSP : 7 mois Décès : ND SG : 10 mois

6	577688	F	46	RAS	gêne respiratoire	0	Mesotheliome pleural malin Type hystologique ND	Chimiothérapie : 3 cures de CDDP +Pemetrexed puis 2eme ligne : 19 cures Pemetrexed mise par la suite sous Pemetrexed:4cures	Progression : oui SSP : 3 mois Décès : non SG : 48 mois
7	675896	M	65	Tabagique chronique pendant 10 ans sevré il y a plus de 40 ans	dyspnée d'effort douleur thoracique en coup de poignard	1	Mesotheliome pleural malin Type hystologique ND	-Thoracoscopie + biopsie +talcage le 20/01/15 -Chimiothérapie : 3 cures CDDP/Pemetrexed Puis 2 ème ligne méta type navelbine : 6 cures -Gemcitabine en monothérapie : 6 cures -soins palliatifs	Progression : oui SSP : 5 mois Décès : ND SG : 28 mois
8	751 132	M	46	Hépatopathie chronique	dyspnée stade IV	1	Mesotheliome pleural malin Type hystologique ND	-Chimiothérapie : CDDP - pemetrexed 02 cures -évacuation pleurale -2ème ligne type Navelbine 02 à 03 cures -3ème ligne thérapeutique type Gemcitabine : 3 cures	Progression : oui SSP : 5 mois Décès : non SG : 24 mois

Légende : M : Masculin ; F : Féminin ; IHC : immunohistochimie ; CDDP : cis-diaminedichloroplatine ; NP : non précisé ; ND : Non déterminé ; Gy : gray ; SSP : Survie sans progression ; SG : Survie globale.

DISCUSSION

I. Caractéristiques épidémiologiques :

a) Fréquence- incidence :

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est considéré comme une tumeur relativement rare. L'incidence du MPM est estimée à environ 2 cas pour 100 000 d'habitants avec des grandes variations selon les pays. (9) En Grande-Bretagne, l'incidence est de 3,4 / 100 000, en France de 2,3 / 100 000 et aux Pays-Bas, de 3,2 / 100 000. (10)

Dans notre série, le mesotheliome pleural a représenté moins de 0,1 % des cancers suivis au service d'oncologie du CHU HASSAN II le long de la période étendue entre 2011 et 2018.

Le fait que nous avons colligé seulement 8 cas de mésothéliome pleural malin sur une période de 8 ans, témoigne de la rareté de cette tumeur également rapportée dans la littérature.

b) Répartition selon le sexe :

Le MPM touche d'une façon plus fréquente l'homme que la femme avec un sexe ratio de 2 à 3 hommes pour une femme. Ce taux varie selon les régions géographiques.

Dans une étude tunisienne récente (2018) sur 30 MPM, 86,66% des patients étaient de sexe masculin. (13)

Dans une autre étude effectuée aux Etats-Unis, 80% des personnes atteintes de MPM étaient de sexe masculin. (11)

Dans notre série on note une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,7, Comparativement aux autres études le sexe ratio du MPM dans notre série est plus bas.

Tableau 2 : Comparaison des sexes ratio entre les différentes séries.

Série	PNFSM1998 2011 (12)	M. Mlika 1995–2015 (13)	B. Benkirane 2000–2016 (122)	Notre série
Région	France	Tunisie	Casablanca	Fès
Sexe ratio	4,8	6,5	2,6	1,7

c) Répartition selon l'âge :

Dans la littérature, l'âge moyen au diagnostic du MPM est à 69 ans, (9).

En France sur l'ensemble de la période 1998–2011, l'âge moyen au diagnostic était de 72,4 ans chez les femmes, et de 71,7 ans chez les hommes. (12)

Dans notre série, l'âge moyen de nos patients était de 53 ans avec des extrêmes de 27 ans et 80 ans. Comparativement à la littérature et aux autres études l'âge médian de survenue du MPM dans notre série est inférieur à celui rapporté dans la littérature. (Tableau 3)

Tableau 3 : comparaison de la répartition selon l'âge de notre série par rapport aux autres études.

Série	Région	Age moyen
PNFSM1998–2011 (12)	France	72,4/71,7
M. Mlika 1995–2015 (13)	Tunisie	61
B. Benkirane 2000–2016 (122)	Maroc (Casablanca)	62
Notre série	Maroc (Fès)	53

d) Facteurs de risque

i. L'amiante :

L'exposition aux fibres d'amiante est le facteur étiopathogénique essentiel du MPM car elle est retrouvée chez plus de 80% des malades (14). L'association entre l'exposition à l'amiante et le MPM est clairement identifiée depuis 1960 (Wagner et al. 1960).

Dans toutes les études le risque de cancer du MPM augmente avec l'exposition à l'amiante et la durée de l'exposition, la latence moyenne du MPM après exposition à l'amiante est de 40 ans (15).

Dans notre série, la notion d'exposition à l'amiante a été retrouvée chez une seule patiente soit 12% des cas.

ii. Le tabac :

Dans notre série le principal facteur de comorbidité était l'intoxication tabagique retrouvée chez 3 patients soit 37,5 % des cas.

Dans l'étude tunisienne publiée en 2018 par M.Mlika(13) , l'intoxication tabagique a été retrouvée chez 56% des cas.

iii. Autres :

Plusieurs études ont démontré que la radiothérapie était responsable d'une augmentation de l'incidence du MPM. Lors des années 2000 à 2005, certaines études ont discuté du potentiel rôle du virus **Simian virus 40 (SV40)** dans le développement des MPM (15).

Tableau 4: Facteurs de risque de MPM selon différentes études.

Etude	Région	FDR		
		Amiante	Tabac	Sans FDR
M. Mlika 1995–2015 (13)	Tunisie	70%	56%	–
B. Benkirane 2000–2016 (122)	Maroc (Casablanca)	100 %	–	–
Notre série	Maroc (Fès)	13%	37 %	50%

II. Caractéristiques cliniques :

En général, les paramètres cliniques des patients de notre série ne sont pas différents de ceux rapportés par d'autres études.

a) Motif de consultation :

Le diagnostic est fait le plus souvent à un stade tardif. Les symptômes cliniques sont généralement insidieux et aspécifiques. Les signes fonctionnels les plus fréquents sont la dyspnée et la douleur thoracique, causés par un épanchement pleural réactionnel à la prolifération mésothéliale, souvent unilatérale. Il s'y associe une altération de l'état général à type d'asthénie, perte de poids, malaise, sueurs et frissons. L'atteinte métastatique est très rare au moment du diagnostic.

Notre série a été marquée par un retard diagnostique avec un délai moyen entre l'apparition des symptômes et la consultation de 8,5 semaines. Ce retard de consultation serait dû à la négligence de la part des patients des différents symptômes au début.

De ce fait, la présentation clinique de nos malades est superposable à celle observée ailleurs, associant l'apparition d'un épanchement pleural unilatéral (87,5%

des cas ; N=7), une dyspnée (75% des cas ; N=6), des douleurs pariétales (62,5% des cas ; N=5), une altération de l'état général (37,5% des cas ; N=3), et une toux persistante (25% des cas ; N=2). (Tableau 5)

Tableau 5 : répartition des signes cliniques au moment du diagnostic dans les différentes séries.

Série	Région	Présentation clinique			
		Dyspnée	Douleur thoracique	Toux	AEG
Camille Munk 2000 et 2013 (16)	France	40%	28%	17%	8%
M. Mlika1995–2015	Tunisie	16,7%	83 ,3%	–	–
B. Benkirane 2000–2016 (122)	Maroc (Casablanca)	93%	93%	100%	100%
Notre série	Maroc (Fès)	75%	62,5%	25%	37,5%

b) Signes physiques :

L'examen clinique débute par l'inspection, **en cas d'épanchement unilatéral abondant** le thorax présente un bombement avec diminution de l'ampliation thoracique du même côté. Les signes de mauvaise tolérance respiratoire et hémodynamiques sont immédiatement recherchés. A la palpation on peut trouver l'abolition des vibrations vocales du côté de l'épanchement. La percussion a un grand intérêt, elle met en évidence une matité franche. L'auscultation permet de trouver des signes évocateurs notamment l'abolition du murmure vésiculaire.

L'examen clinique retrouve le plus souvent un syndrome pleural liquidien (Greillier and Astoul, 2008). Les signes d'envahissement locorégional, comme une masse pariétale thoracique, un syndrome cave supérieur, une compression médullaire, une paralysie phrénique ou une dysphagie, sont rarement présents au diagnostic (Delourme et al. 2013).

Dans notre série, un syndrome pleural liquidien a été révélateur chez 75% des patients, comme il est classiquement décrit dans la littérature.

L'ensemble des patients avaient un statut OMS de 0 à 2. En comparant nos résultats avec ceux de l'étude française, on peut remarquer que le score OMS a été élevé dans notre série. Ce qui peut être justifié par le retard diagnostique.

Tableau 6 : comparaison du statut OMS des patients par rapport aux autres Séries.

Série	Nombre de cas	Pays d'étude	Durée	Statut OMS		
				0	1	2
Camille Munck 2000 et 2013 (16)	65	France	2000-2013	71%	24%	5%
Notre série	8	Fez (Maroc)	2011-2018	12,5%	50%	37,5%

III. Données para cliniques :

a) La radiographie thoracique :

La radiographie thoracique (Face + Profil) est l'examen d'imagerie initial, devant tout signe d'appel. Sa normalité n'exclut pas le diagnostic mais justifie la poursuite des explorations en cas de suspicion de malignité. Examen facile d'accès, qui peut mettre en évidence un large épanchement pleural. On peut également voir un envahissement des structures adjacentes (côtes, poumons, ...).

Dans notre travail la radiographie standard, est faite chez tous nos malades. Elle garde une place importante dans le diagnostic du mésothéliome pleural notamment dans cette série où 87,5% des patients ont présenté sur la radiographie standard un épanchement pleural.

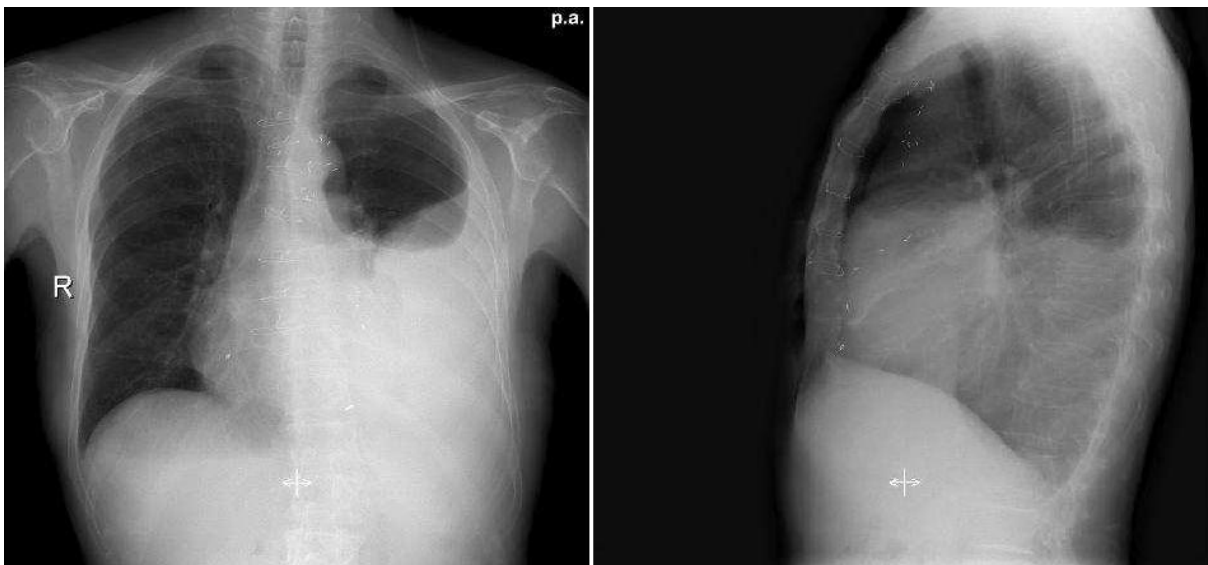


Figure 24 : Radiographie d'épanchement pleural gauche ; vue de face et de profil.

(122)

b) Scanner thoracique :

C'est un examen clé de l'imagerie du MPM et de sa stadification. Elle permet de visualiser plus distinctement un épanchement pleural, des épaissements pleuraux tumoraux et de montrer leur nature tissulaire par un rehaussement après injection de produit de contraste, avec une éventuelle atteinte des scissures. Elle permet une étude plus précise au niveau de la plèvre diaphragmatique, péricardique, médiastinale et de la paroi (côtes, fascia endothoracique, graisse sous pleurale, tissu sous cutané...), des structures médiastinales, ou ganglionnaires. (17)

C'est un examen de référence pour le suivi longitudinal des patients (bilans de réévaluation après chimiothérapie, suivi postopératoires, suivi au long cours, surveillance des récurrences). Elle donne aussi des précisions sur la présence de métastases à distance.

Dans notre série, la TDM thoracique a été réalisée chez tous les patients soit 100% des patients a mis en évidence des lésions : un épanchement pleural dans 87,5% des cas (N=7), un épaissement pleural dans 87,5% des cas (N=7), des adénopathies médiastinales dans 50% des cas (N=4), des nodules pulmonaires dans 37,5% des cas (N=3), un épanchement péricardique et une masse des parties molles dans 12,5% des cas (N=1). Ces données se rapprochent de celles rapportées par la série tunisienne M.Mlika (13).

Tableau 7 : comparaison de la fréquence des anomalies scannographiques par rapport aux autres séries.

Série	Camille Munck 2000 et 2013 (16)	M.Mlika 1995–2015 (13)	Notre série
Epanchement pleural	35%	63,4%	87,5%
Épaississement pleural	6%	56,7%	87,5%
Adénopathies médiastinales	-	16,7%	50%
Nodules pulmonaires	-	13,3%	37,5%
Masse tissulaire	-	16,5%	12,5%

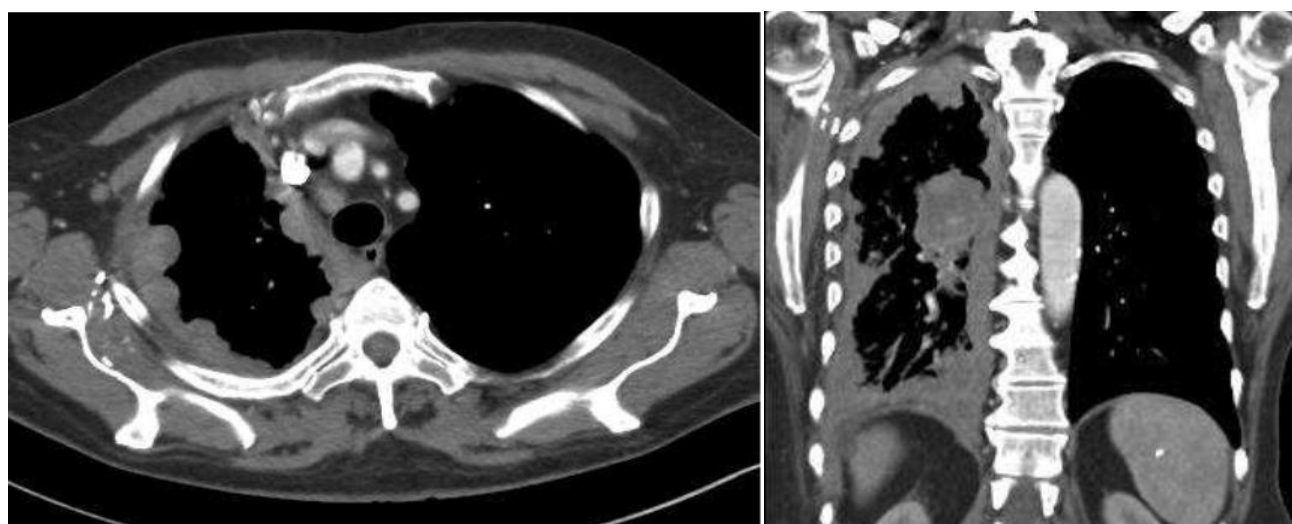


Figure 25 : TDM thoracique montrant un épanchement pleural droit multi enkysté associé à un épaississement de la plèvre pariétale à droite. (Coupe transversale et frontale). (122)

c) Thoracoscopie :

La thoracoscopie médicale (pleuroscopie) ou chirurgicale (vidéo-assistée ou VATS) reste le meilleur examen pour un diagnostic histologique de certitude de MPM (17). La thoracoscopie a l'avantage de pouvoir explorer l'ensemble de la cavité

pleurale, ce qui est important pour le staging et la décision thérapeutique, et de réaliser de multiples biopsies ciblées. Elle peut être réalisée sous anesthésie locale ou générale. La réalisation de biopsies pleurales par thoracoscopie représente la méthode de référence : sa sensibilité diagnostique est de plus de 90 % et les aspects endoscopiques sont multiples englobant les aspects inflammatoires non spécifiques et des aspects nodulaires tumoraux évocateurs de néoplasie maligne. (18)

Dans notre série, la thoracoscopie a été réalisée chez sept patients soit 87,5% des cas. Aussi bien dans la littérature que dans notre série, la thoracoscopie a permis de poser le diagnostic avec une sensibilité de plus de 90 %.

d) Fibroscopie bronchique :

Dans des cas exceptionnels le diagnostic est possible par biopsie bronchique ou transbronchique à la pince à biopsie standard, en cas d'extension du MPM au parenchyme pulmonaire et/ou aux structures trachéo-bronchiques. (19)

Dans notre série aucun patient n'a eu la fibroscopie bronchique dans le cadre du bilan initial.

IV. Caractéristiques anatomopathologiques :

Le diagnostic de certitude de MPM est apporté par l'analyse de biopsies pleurales avec étude immunohistochimique. (17,19)

Le diagnostic anatomopathologique du MPM est difficile. Le premier objectif est de confirmer la malignité des cellules mésothéliales, afin de les différencier de certaines lésions mésothéliales bénignes comme l'hyperplasie mésothéliale atypique. La seconde étape consiste à distinguer le MPM d'une autre prolifération tumorale pleurale comme des métastases pleurales d'un adénocarcinome bronchique ou mammaire par exemple.

a) Moyens de prélèvements : (20-21-22-23)

L'épanchement pleural étant au premier plan du tableau clinique, **la cytologie** est souvent le premier examen réalisé dans la démarche diagnostique. Le diagnostic de certitude est exceptionnellement apporté par l'examen cytologique seul.

Les diagnostics positif et différentiel de mésothéliome requièrent une quantité suffisante de tissu, nécessitant dans la plupart des cas, une **biopsie sous thoracoscopie**.

Les biopsies transpariétales peuvent être réalisées à l'aveugle après repérage radiographique ou échographique mais le rendement diagnostique est faible (30%).

Les biopsies pleurales à l'aiguille fine posent les mêmes problèmes diagnostiques que la cytologie du fait du grand polymorphisme des lésions histologiques pleurales. Elles ne sont pas recommandées en raison d'une sensibilité faible (environ 30%).

Dans notre série, il y a eu recours à une biopsie pour confirmation histologique et pouvoir commencer une chimiothérapie (palliative) chez tous les patients. La biopsie a été sous thoracoscopie dans 7 cas, tandis qu'un cas a eu une ponction biopsie pleurale. Ces résultats sont comparables avec ceux rapporté par d'autres auteurs. (Tableau 8)

AU TOTAL :

Tableau 8 : comparaison des moyens de prélèvements par rapport aux autres Séries.

	Camille Munck 2000–2013 (16)	M.Mlika1995–2015 (13)	Notre série 2011–2018
Cytologie pleurale	–	23%	12,5%
Biopsie pleurale à l'aiguille	–	23%	50%
Thoracoscopie	77%	53%	87,5%
Pleuroscopie	11%	3%	–

b) Histologie :

i. Histologie de Mésothéliome pleurale :

De nombreuses classifications histologiques ont été proposées, on retient en pratique la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2004 modifiée en (2015) (**Annexe 4**). La morphologie des mésothéliomes malins est variable, avec environ 70% de formes épithélioïdes, 10% de formes biphasiques ou mixtes et 15% de formes fusiformes ou sarcomatoïdes selon l'OMS 2015 (24–25). Nous présentons ici les 3 formes histologiques conventionnelles du MPM.

La forme épithélioïde représente 50 à 60% des MPM. Son pronostic est le moins défavorable des MPM avec une médiane de survie d'un peu plus de 11 mois (26). Sur

le plan microscopique, il est souvent difficile de distinguer les tumeurs épithéliales ou mixtes des adénocarcinomes métastatiques. (Figure 26)

La forme Sarcomatoïde représente 10 à 20% des mésothéliomes pleuraux. C'est celui de plus mauvais pronostic, avec une médiane de survie d'à peine plus de 3 mois (26). (Figure 26)

La forme Biphase ou mixte : cette variante représente 20 à 25% des mésothéliomes. Son pronostic est moins bon que le sous-type épithélioïde, mais meilleur que le sous-type sarcomatoïde avec une médiane de survie d'un peu plus de 7 mois (26).

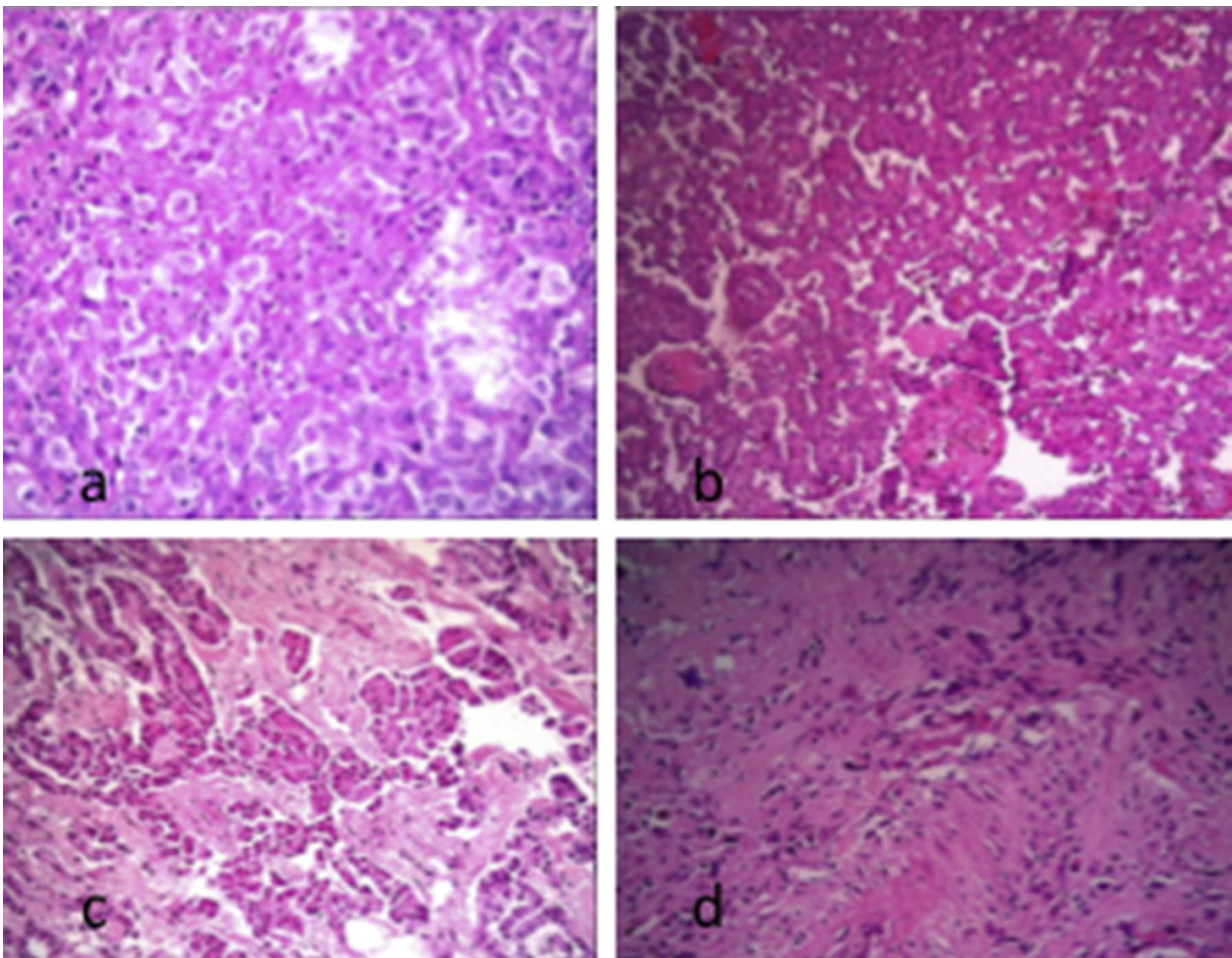


Figure 26 : a : aspect microscopique d'un mésothéliome épithélioïde d'architecture solide (HEx200) ; b : mésothéliome épithélioïde d'architecture papillaire (HEx200) ; c

: mésothéliome épithélioïde d'architecture trabéculaire (HEx200) ; d : mésothéliome sarcomatoïde (HEx200). (13)

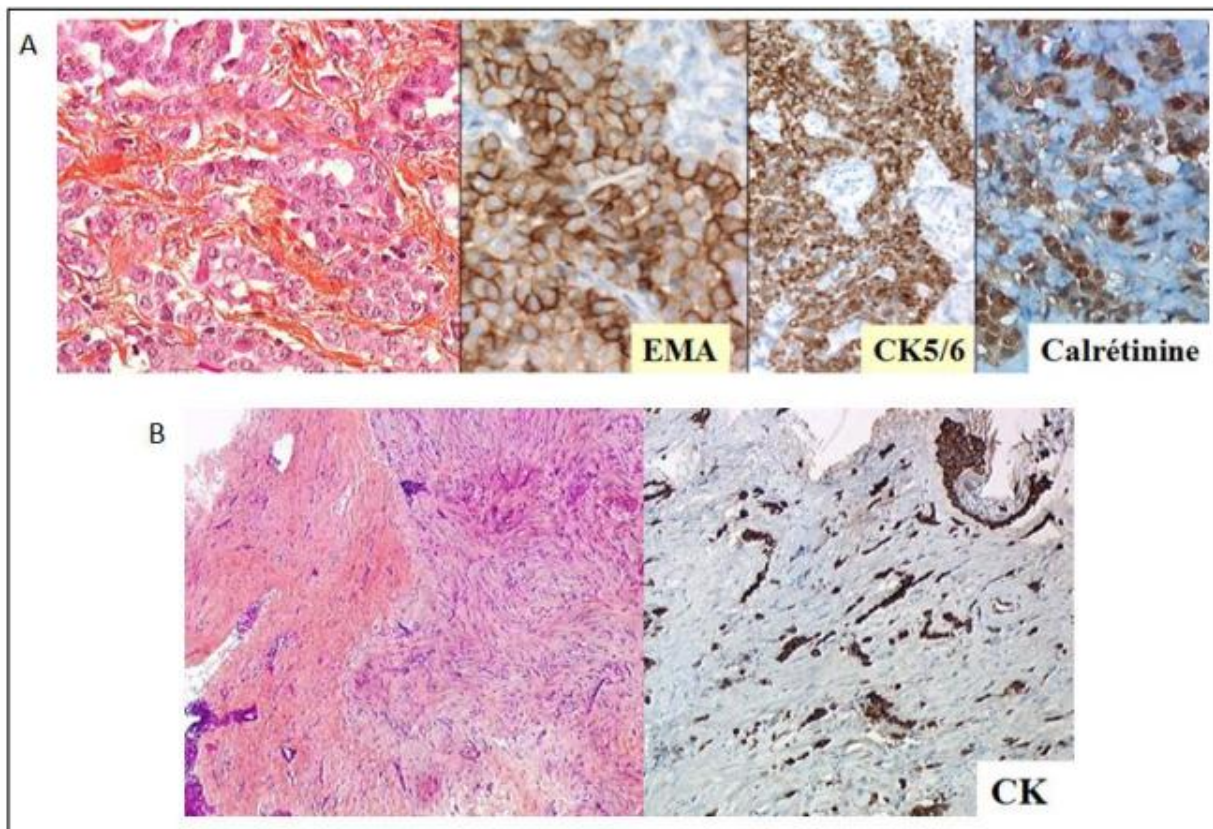


Figure 27 : Coupes anatomopathologiques et immuno-histochimie d'un mésothéliome pleural malin épithélioïde (A) et biphasique (B). (16)

ii. L'étude immuno-histologique :

L'étude IHC est capitale pour le diagnostic de MPM, particulièrement pour les diagnostics différentiels.

Les 3 marqueurs positifs les plus utilisés sont la CK 5/6, la calrétinine et le WT1 (Le Panel International des Mésothéliomes).

La calrétinine : c'est l'anticorps le plus sensible (95%) et spécifique (87%) du MPM. **L'anticorps anti-CK (cytokératine) 5/6** marque surtout les formes épithélioïdes (marquage intense cytoplasmique) et **L'anticorps antiWT1** : Il s'agit du Wilms Tumor

gène, le marquage doit être nucléaire est positif dans 75 à 93% des mésothéliomes (27).

Il existe également d'autres marqueurs positifs utilisés dans certains centres tels que l'anticorps anti EMA, le CK7 et la Vimentine.

Les marqueurs négatifs vont permettre d'éliminer les diagnostics différentiels ; la prolifération tumorale doit être négative pour les marqueurs épithéliaux anti TTF1 (signal nucléaire), anti ACE monoclonal (27).

Le problème le plus fréquent est celui de la distinction entre métastase pleurale d'un adénocarcinome et mésothéliome malin épithélioïde. L'immunohistochimie est alors primordiale. (Tableau 9)

Tableau 9 : Aspect immunohistochimique comparé du mésothéliome et de l'adénocarcinome.

Critères	Mésothéliome	Adénocarcinome
Calrétinine*	+	-
Cytokératine 5/6	+	-
WT1	+ nucléaire	-

- **Marquage nucléaire et cytoplasmique. Seul le marquage nucléaire est spécifique du mésothéliome.**

Dans notre série, il y a eu recours à l'étude immunohistochimique pour confirmation de mésothéliome malin chez 87,5% des cas. Les anticorps le plus souvent demandés étaient la calrétinine, CK 5/6 et CK7.

V. Bilan d'extension pré-thérapeutique :

1) Evaluation de l'état général du patient et du terrain :

Le bilan pré thérapeutique identifie les comorbidités et évalue la faisabilité des différentes options de traitement. Il doit permettre d'identifier les patients éligibles à un traitement chirurgical. Il comprend :

- Un bilan fonctionnel (cardiaque et respiratoire en particulier) ;
- Une détermination du score de performance (Annexe 2) et du sous-type histologique, seuls facteurs pronostiques indépendants.
- La palpation des aires ganglionnaires à la recherche d'adénopathies susclaviculaires,

Ces éléments guideront ensuite la décision thérapeutique discutée dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

2) Examens paracliniques :

a) Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP)

Le scanner thoracique est en effet l'examen essentiel, apportant des éléments de présomption diagnostique et permettant un bilan d'extension :

- Constitution de masses tumorales de la plèvre diaphragmatique avec atteinte des piliers, médiastinale avec atteinte ganglionnaire et des gros vaisseaux, péricardique et myocardique ;
- Atteinte de la plèvre viscérale, visualisée au niveau des scissures et de la paroi à partir de la plèvre pariétale.
- Le scanner dépiste précocement les métastases ganglionnaires médiastinales et parenchymateuses pulmonaires et à distance.

En plus il garde un grand intérêt sur le plan thérapeutique ; il apporte des contres indications éventuelles pour le traitement chirurgical, permet d'évalue

également l'efficacité du traitement (chimiothérapie ou radiothérapie) lors des contrôles.

La TDM TAP a été réalisée dans le cadre du bilan d'extension chez tous les malades de notre série. Elle a révélé une extension :

- Thoracique chez tous les patients soit 100 % ;
- Ganglionnaire chez tous les patients soit 100% ;
- Aucun cas d'extension extra thoracique n'a été rapporté.

b) IRM

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) du thorax permet une meilleure identification de l'envahissement du fascia endothoracique et du diaphragme mais n'offre pas d'avantage dans l'analyse de la plèvre viscérale, du poumon, de la zone au-delà du fascia endothoracique, de la graisse médiastinale et du péricarde (28).

c) TEP scan

La tomographie à émission de positons (TEP) son intérêt se situe à plusieurs niveaux :

- Bilan d'extension de la maladie pour la mise en évidence d'une atteinte pariétale, de l'extension ganglionnaire, d'une atteinte extra-thoracique (29).
- Orientation possible sur le site de biopsie et l'évaluation de la réponse à la chimiothérapie (30).

Aucun de nos patients n'a eu le pet scanner.

d) Autres examens dans le but d'un bilan d'extension

- La thoracoscopie constitue l'examen-clé du diagnostic et du bilan d'extension pleurale du mésothéliome malin de la plèvre.
- Une échographie cardiaque peut être demandée devant la suspicion d'atteinte péricardique.
- Le scanner cérébral (voire l'IRM) et la scintigraphie osseuse ne sont justifiés que devant une symptomatologie clinique suggestive (31).
- Les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être demandées devant une atteinte respiratoire.

VI. Le stade d'extension :

a) Voies de dissémination

Le MPM est une tumeur à évolution locale quasi exclusive avec une extension qui se fait **par contiguïté** le long des feuillets pleuraux pour atteindre la paroi thoracique, le diaphragme, le médiastin et le péricarde voire l'hémithorax controlatéral. A terme, le MPM peut envahir les ganglions péri-hilaires, les gros vaisseaux et les autres structures médiastinales. Le péricarde pariétal est envahi dans un tiers des cas. Dans certains cas, le MPM peut parfois avoir une présentation initiale ganglionnaire. La dissémination métastatique se fait par voie lymphatique vers les ganglions du hile pulmonaire et du médiastin. Une diffusion métastatique à distance est rarement observée (32).

b) Classification en stades

Depuis 1995, la classification la plus utilisée est celle de l'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) fondée sur le TNM (33, 34), modifiée en 2017 par 8ème édition de la classification TNM des cancers de l'UICC (Annexe 3)

La détermination du T prend en compte les atteintes locorégionales (paroi, diaphragme) et les formes précoces (stades Ia de la maladie). Le classement N est identique à celui utilisé dans le cancer bronchique malgré les particularités connues dans le drainage lymphatique du MPM (sites mammaires internes, sous-pleuraux). La classification TNM/UICC individualise 4 stades, dont seuls les 2 premiers sont chirurgicaux (35). Elle apparaît peu pratique dans la prise en charge strictement médicale du MPM car elle nécessite implicitement une thoracoscopie (identification des stades Ia) voire une chirurgie d'exérèse (distinction des formes T1b et T2 ;

identification de l'envahissement du fascia endothoracique dans les formes T3). Par ailleurs, cette classification largement utilisée nécessite encore d'être validée par des études prospectives sur des populations importantes. Elle reste cependant la plus intéressante car son élaboration est le fruit d'une collaboration multicentrique regroupant un effectif important de patients.

La 8ème édition de la classification TNM des cancers de l'UICC fait donc référence à cette nouvelle classification depuis le 1/01/2017.

Dans notre série les mésothéliomes pleuraux étaient majoritairement des stades III soit 87,5% des cas. (Tableau 10)

En comparant nos résultats avec autres études, on peut remarquer que le stade TNM a été avancé dans notre série, ce qui peut être justifié par retard de diagnostic du MPM dans notre étude.

Tableau 10 : Comparaison de la classification TNM par rapport aux autres Séries.

	Classification TNM			
	I	II	III	IV
Camille Munck 2000–2013 (France) (16)	0%	29%	68%	3%
M. Mlika 1995–2015 (Tunisie) (13)	40%	10%	46%	3%
Notre série	0%	12,5%	87,5%	0%

VII. Pronostic et facteurs pronostiques

1) Les facteurs pronostiques :

Dans la majorité des cas de MPM, le pronostic est sombre. Sans traitement, la survie médiane varie de 4 à 12 mois et la survie à 5 ans est inférieure à 5 % (36,37).

a) Caractéristiques cliniques

Dans le modèle du CALGB portant sur 337 patients les facteurs prédictifs d'une survie courte étaient : un PS (Performance status) élevé, la présence d'une douleur thoracique, d'une dyspnée, d'une perte de poids, d'une thrombocytose, d'une leucocytose, d'une anémie, un âge > 75 ans. (36)

Pour le modèle de l'EORTC qui a analysé un effectif de 204 sujets porteurs d'un MPM, Les facteurs de mauvais pronostic étaient : un PS élevé, une leucocytose, une anémie, un diagnostic histologique incertain et une histologie sarcomatoïde. (37).

A partir de ces éléments, l'EORTC a défini 2 groupes de patients de pronostic significativement différent :

- Patients de "bon pronostic" ayant 0, 1 ou 2 facteurs de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de 10,8 mois et une survie à 1 an de 40% ;
- Patients de "mauvais pronostic", ayant de 3 à 5 facteurs de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de 5,5 mois et une survie à 1 an de 12%.

Ces scores pronostiques ont été secondairement validés sur deux séries anglaises rétrospectives (38,39).

Au total les caractéristiques cliniques de mauvais pronostic associaient : un mauvais état général, l'existence de douleurs thoraciques, la présence d'un épanchement pleural, un amaigrissement important, une augmentation des LDH

sériques, une hyperleucocytose, une anémie, un âge lors du diagnostic supérieur à 75 ans,

b) Le type histologie

Les mêmes études **CALGB** et **EORTC** considèrent les mésothéliomes avec sous-type histologique non épithélioïde comme étant plus agressifs.

c) Le stade anatomo-clinique

L'extension locorégionale de la maladie conditionne le pronostic avec un bénéfice significatif en termes de survie en cas de forme précoce (stade Ia) identifiée par la thoracoscopie (40) ou d'envahissement ganglionnaire médiastinal inférieur à N2 (41). La médiane de survie est de 20,2 mois pour les stades I/II versus 12,3 mois pour les stades III/IV (44).

L'impact pronostic de la stadification TNM de l'IMIG avec l'individualisation de 4 stades a été validé chez les patients opérés (classification pTNM) (42,43).

Au total :

Tableau 11 : les facteurs pronostiques du MPM.

Etude	Nombre de cas	Durée	Facteurs pronostiques				
			OMS	Age	TNM	Envahissement GG	Type Histologique
CALGB (36)	337	1984–1994	Elevé	Élevé	Avancé	+	Epithélioïde (Bon pronostic)
EORTC (37)	204	1984–1993	Elevé	Élevé	Avancé	+	Epithélioïde (Bon pronostic)

Légende : GG : ganglionnaire ; + : présence d'envahissement ganglionnaire

2) Le pronostic

Les meilleurs résultats, et en conséquence la survie, dépendent des facteurs pronostiques bien connus retrouvés dans plusieurs séries :

- Performance statut bas ;
- Le type histologique (épithélioïde) ;
- L'absence d'envahissement ganglionnaire (N2) ;
- Le stade TNM I et II ;
- L'existence d'un traitement adjuvant.

Dans notre travail, nous n'avons pas pu déterminer les facteurs pronostiques par manque de puissance statistique (8 cas de mesotheliome pleural malin avec type histologique épithélioïde retrouve chez un seul patient).

VIII. La prise en charge

Malgré une recherche importante, le seul traitement validé reste la chimiothérapie de première ligne. La chirurgie n'est pas recommandée en pratique courante et la place de la radiothérapie n'est pas clairement définie avec des limites techniques qui pourraient être dépassées par les nouvelles modalités de délivrance du traitement.

Le choix du traitement tiendra compte du stade de la maladie, de l'âge et de l'état de santé général du patient.

La décision thérapeutique nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) incluant : un chirurgien thoracique, un pneumologue, un radiologue, un anatomopathologiste, un oncologue et un radiothérapeute.

A. Les moyens thérapeutiques :

1) La chirurgie

Deux types de chirurgie ont été proposés pour le traitement du MPM : la pneumonectomie extrapleurale (PPE) et la pleurectomie \pm décortication (P/D).

La pleuropneumectomie élargie (PPE) consiste en une résection complète du bloc pleuropulmonaire élargie au péricarde et au diaphragme avec un curage ganglionnaire systématique. Elle est réservée à une très faible minorité de patients de moins de 60 ans, en parfait état général, sans comorbidités, avec un mésothéliome de stade précoce et de type épithélioïde. (45)

Dans des études publiées depuis 2000 la PPE est associée à une mortalité non négligeable (0 à 11 %), une morbidité importante (environ 50 %) et une médiane de survie de 13 à 35 mois. (46)

La pleurectomie ± décortication consiste en une exérèse complète de la plèvre pariétale proprement dite tapissant le grill costal, mais aussi de la plèvre diaphragmatique et médiastinale. Plus au moins une décortication, c'est à dire une résection aussi complète que possible de la plèvre viscérale réalisant un véritable « épiluchage » du parenchyme pulmonaire. Cette décortication, devra intéresser les différentes faces des lobes pulmonaires y compris les faces scissurales dans toute leur profondeur et ce jusqu'au contact des éléments vasculaires et bronchiques. (123)

La P/D est associée à un risque péri opératoire qui semble moins important (0—8 %), des médianes de survie variant de 9 à 30 mois avec une morbidité moins sévère. (47)

Une étude prospective non randomisée récente a comparé le devenir des patients traités par PPE et P/D entre 2004 et 2011 avec un net avantage pour la P/D (48).

Vue la non résécabilité de la tumeur dans notre série, aucun patient n'a bénéficié d'une chirurgie radicale. Seul un malade a eu une décortication seule sans pleurectomie.

2) La radiothérapie :

Le mésothéliome pleural est caractérisé essentiellement par une évolution locale, avec une dissémination métastatique tardive. D'où l'importance de maximaliser le traitement local, et l'intérêt théorique de la radiothérapie. De fait, in vitro les lignées cellulaires issues des mésothéliomes pleuraux apparaissent radiosensibles.

Dans le cadre du mésothéliome pleural, la radiothérapie s'envisage dans deux situations différentes :

- À visée antalgique et pour prévenir le risque de récurrence pariétale des orifices de drainage pleural (palliative)
- En postopératoire, pour diminuer le risque de récurrence intrathoracique (adjuvante)

i. Radiothérapie adjuvante

La radiothérapie est principalement indiquée à une dose élevée (le minimum recommandé est de 30 à 40 Gy) en traitement adjuvant après une PPE pour diminuer le risque de récurrence locale. (50)

Actuellement, selon les experts de l'ERS/ESTS, la radiothérapie après EPP ne devrait être réalisée que dans des centres experts au sein d'essais. Les taux de rechute locale restent très variables (5—35 %) probablement dus aux difficultés pour obtenir une dose efficace sur l'ensemble de la zone à traiter (54,55). De même, après P/D, la radiothérapie ne devrait pas être réalisée en raison de la toxicité du traitement pour le poumon sous-jacent et des faibles résultats en termes de contrôle local dans les séries publiées (56).

La radiothérapie a donc été très logiquement associée à la chirurgie radicale. Dans une analyse rétrospective multivariée, réalisée chez 231 patients opérés dans une optique « curative » par PPE ou P/D, la réalisation d'un traitement adjuvant améliorerait la survie, faisant passer la médiane de 4 mois à 15 mois. (57,58)

ii. Radiothérapie palliative

La radiothérapie palliative est utilisée pour combattre la douleur due aux infiltrations pariétales ou à l'émergence de nodules de perméation. Elle est alors souvent focalisée sur des volumes limités. Trois études randomisées avec des

schémas de radiothérapie très différents ont évalué son intérêt en termes de réduction de nodules de perméation (51, 52,53).

La radiothérapie des orifices de drainage a été proposée pour prévenir des ensemcements pariétaux, dans une série anglaise, sur 38 sites irradiés, le réensemencement des orifices de drainage n'a jamais été observé, alors que ce phénomène est survenu chez 4 patients dont les sites n'ont pas été irradiés (59).

Un essai randomisé marseillais (60) a randomisé 40 patients ayant bénéficié d'une thoracoscopie à visée diagnostique ou d'un talcage entre une irradiation (3 séances de 7 Gy sur 3 jours par des électrons de 12,5 à 15 MeV, avec bolus cutané) ou une surveillance. Aucune récivide pariétale n'a été notée dans le groupe irradié contre 8 dans le groupe surveillé. La radiothérapie n'a entraîné aucune complication.

Dans notre série, la RTE a été associée à une chimiothérapie après une décortication de la plèvre chez un seul patient inopérable et a permis un bon control local et à distance pendant 7 mois.et une RTE sur le trajet de la thoracoscopie chez un autre patient.

iii. Complications de la radiothérapie (49)

Les effets indésirables liés à la radiothérapie dépendent de la localisation irradiée.

Toxicité aiguë :

- Peuvent survenir une œsophagite (généralement vers la troisième semaine de traitement) d'autant plus sévère qu'il s'agit d'une association chimiothérapie et radiothérapie, une péricardite aiguë, plus rarement une épidermite, une dyspnée, une toux.
- L'œsophagite peut être sévère et conduire à une alimentation liquide exclusive voire même parentérale. Cette œsophagite est toujours réversible. Elle doit être

gérée au mieux en associant des antalgiques y compris morphiniques et des pansements gastro-œsophagiens.

- L'importance des toxicités aiguës n'est pas prédictive de l'incidence des toxicités tardives.

Toxicité tardive :

- Une pneumopathie radique peut s'observer dans les semaines ou mois après la radiothérapie. Elle doit être évoquée devant l'association d'une fièvre, d'une toux et d'une dyspnée. D'intensité variable, elle nécessite une prise en charge spécialisée.
- Une fibrose radiologique cicatricielle en territoire irradié est généralement asymptomatique et ne nécessite pas de traitement.
- Une péricardite chronique peut également être observée. Elle ne sera traitée que si elle est symptomatique. Cette complication reste néanmoins rare.

3) La chimiothérapie :

i. Objectifs

La chimiothérapie est indiquée dans deux situations cliniques différentes :

- Détruire les cellules cancéreuses qui pourraient rester après une chirurgie et réduire le risque de récurrence (chimiothérapie adjuvante)
- Soulager la douleur ou maîtriser les symptômes d'un mésothéliome avancé (chimiothérapie palliative).

ii. Drogues et protocoles de la chimiothérapie

- **Mécanismes d'action et tolérance :**

- Les antimétabolites : sont des molécules qui interviennent avec la synthèse des acides nucléiques en inhibant les enzymes clés ou en jouant le rôle de substrat piège.

Les principaux antimétabolites utilisés dans les mésothéliomes pleuraux sont : le pemetrexed et la gemcitabine.

Leurs effets secondaires sont principalement d'ordre hématologique, digestif (diarrhée et mucite), cardiaque et cutané (syndrome main-pied).

- Les agents alkylants : Ces agents possèdent un ou plusieurs groupements alkyles très nucléophiles pouvant réagir avec les bases azotées de l'ADN. Ils créent des ponts intra- ou intercaténaux par l'intermédiaire de liaisons covalentes avec certaines bases de l'ADN. La transcription et la réplication sont de ce fait inhibées entraînant des lésions cellulaires létales. Les alkylants sont responsables par ailleurs de la libération de radicaux libres entraînant des cassures de la chaîne d'ADN. Les principales familles d'alkylants utilisées dans les tumeurs thymiques sont :

Les sels de platine : Cisplatine, Carboplatine

Leurs effets secondaires sont principalement d'ordre rénal, hématologique et neurologique.

- Les inhibiteurs de topoisomérases II : Agissent par inhibition des topoisomérases II, enzymes chargées de réguler la structure dans l'espace de l'ADN en y provoquant des coupures qu'elle répare ensuite. En bloquant le complexe enzyme/ADN à un stade clivable, ces agents cytotoxiques entraînent des coupures de l'ADN qui sont responsables de la cytotoxicité. Ils provoquent également la formation de radicaux libres oxygénés toxiques dans certaines structures membranaires de la

cellule. Les principaux inhibiteurs de la topoisomérase II utilisées dans les mésothéliomes pleuraux en association avec les agents alkylants sont : la doxorubicine et l'étoposide. Outre la neutropénie, les nausées et vomissements, la mucite et l'alopecie, la doxorubicine peut engendrer une cardiotoxicité cumulative se manifestant par une insuffisance cardiaque congestive. L'étoposide lui est responsable essentiellement de myélosuppression.

➤ Anti-tubulines : principalement les vinca-alcaloïdes, agissent par inhibition de la polymérisation de la tubuline, et entraînent l'arrêt de la division cellulaire en métaphase. Les principaux anti-tubulines utilisées dans les mésothéliomes pleuraux sont : Vinorelbine (Navelbine).

- **Protocoles :**

Le développement du pemetrexed a apporté un regain d'intérêt dans la chimiothérapie du mésothéliome malin et permis de définir l'association cisplatine-pemetrexed comme standard thérapeutique de la chimiothérapie du mésothéliome malin.

La grande étude (Vogelzang) (61) de phase III internationale qui a inclus 456 patients suggère une augmentation de survie d'un groupe de MPM traités par cisplatine et pemetrexed versus cisplatine seul (12,1 mois versus 9,3 mois). La toxicité de cette combinaison est faible dès lors que les patients reçoivent une supplémentation en acide folique et en vitamine B12. Cette étude démontre que la chimiothérapie peut apporter un bénéfice de survie et de qualité de vie dans les formes avancées de mésothéliome.

Une seconde étude (Van Meerbeeck) (62) de phase III qui a inclus 200 patients construite sur le même modèle a comparé toujours au cisplatine seul le schéma

cisplatine – raltitrexed, confirmant la supériorité de la bithérapie en termes de taux de réponses et de survie.

En première ligne, ces deux études randomisées de phase III positifs dans le traitement du mésothéliome (61,62) ont pu confirmer la supériorité d'un traitement par cisplatine et un anti-folates (pemetrexed ou raltitrexed) comparé au cisplatine seul. Bien que le cisplatine seul ne puisse être considéré comme une chimiothérapie de référence standardisée.

La méta-analyse d'études de phase II (63,64) testant d'autres combinaisons de chimiothérapie permet de conclure à un taux de réponse intéressant, avoisinant les 25–30 % avec les associations cisplatine plus étoposide, cisplatine plus doxorubicine, cisplatine plus gemcitabine, cisplatine plus interféron, oxaliplatine plus raltitrexed (ou gemcitabine ou vinorelbine) et méthotrexate. La chimiothérapie cisplatine–pemetrexed ou cisplatine–raltitrexed pourrait être utilisée comme bras de référence dans de futures études randomisées.

L'équipe de l'*European Lung Cancer Working Party* (ELCWP) a effectué une analyse des études de chimiothérapie menées dans le mésothéliome malin de 1983 à 2001 (65) met en exergue le rôle pivot du cisplatine, qui apparaît clairement comme la drogue la plus active en termes de taux de réponses. La supériorité du cisplatine sur le carboplatine est probable sur ces données. L'activité antitumorale de la polychimiothérapie est supérieure à celle de la monothérapie, en tenant compte du fait que la majorité des combinaisons comportait un sel de platine.

Dans notre série la chimiothérapie choisie en première ligne est basée sur l'association par bithérapie **carboplatine AUC5 – pemetrexed 500 mg/m² tous les 21 jours** chez cinq patients soit 62,5 % des cas.

En seconde ligne, il n'y a pas de traitement validé. Néanmoins, la reprise d'un schéma à base de pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé (consensus d'experts). L'essai de phase II conduit par Sorensen (66) confirme l'activité du pemetrexed en seconde ligne après une association à base de platine en première ligne avec un taux de réponses de 21%.

Une enquête rétrospective multicentrique (67) et une étude italienne (68) montrant la possibilité de reprendre en seconde ligne une chimiothérapie par pemetrexed en cas de durée de réponse prolongée à une première ligne comportant du pemetrexed.

La vinorelbine en monothérapie a été testée en seconde ligne chez 63 patients avec un taux de réponses de 16% et une survie médiane de 9,6 mois (69,70).

Le tableau suivant collige les données concernant l'évaluation de la chimiothérapie dans le cadre d'études randomisées et non randomisées.

Tableau 12 : Études de phase II et III évaluant l'efficacité de la chimiothérapie dans le mésothéliome malin de la plèvre.

Etude	Auteur	Protocole	Nb de patients évaluables	Réponse (%)	Survie médiane (mois)
Etude randomisée de phase III	60	CDDP/Pemetrexed	226	41	12,1
		CDDP	222	17	9,3
	61	CDDP/Raltitrexed	126	24	11,4
		CDDP	124	14	8,8
Etude randomisée de phase II	71	CDDP/MMC	35	26	7,7
		CDDP/Doxo	35	14	8,8
	72	Doxo/CPA/Imidazole carboxamide	36	11	7
		Doxo/CPA	40	13	5,8
73	Doxo	15	0	-	
	CPA	16	0	-	
Études non randomisées : monothérapie	74	CDDP	14	36	-
	75	CDDP	21	14	12
	76	CDDP	35	14	7,5
	77	CDDP	24	13	5
	78	L-NDDP (liposome entrapped cisplatine)	33	42% Biopsie -	11,2
Chimiothérapie à base de carboplatine	79	Carboplatine	31	16	8
	80	Carboplatine	40	7	7,1
	81	Carboplatine / Gemcitabine	50	26	15,2
	82	Carboplatine/INF α 2a	15	7	6,1
	83	Carboplatine/Ifo/ Etoposide/WBHT	27	19	17,7
	84	Oxaliplatine/Raltitrexed	70	20	7,4
Chimiothérapie à base d'anthracyclines (sans cisplatine)	85	Doxo/INF α 2a	25	16	11
	86	Doxo/Ifo	24	32	7
	87	Doxo/Ifo	17	6	7,9
	88	Doxo liposomale (Caelyx)	31	0	13
	89	Doxo liposomale (Doxil)	24	7	8,5
Chimiothérapie à base d'antimétabolites	90	Mitoxantrone/Méthotrexate/MMC	22	32	13,5
	91	Méthotrexate/IFN α /IFN γ 1b	26	27	17
	92	Méthotrexate	62	37	11
	93	Edatrexate	20	25	9,6
	94	Trimétrexate	51	12	5,0-8,9
Chimiothérapie à base d'agents alkylants	95	Ifo	26	4	10
	96	Ifo	39	3	6,9
	97	Ifo	26	8	6,5
	98	Ifo	38	6	7
	99	Ifo/INF α 2a	39	21	10

Légende : CDDP : cisplatine ; MMC : mitomycine C ; Doxo: doxorubicine; CPA: cyclophosphamide; Ifo: ifosfamide; INF: interféron ; WBHT:Extracorporel Whole body Hyperthermia

4) Traitement combiné :

Afin d'améliorer la survie et diminuer le taux de rechute locale et à distance, de nombreuses équipes ont associé la chimiothérapie et la radiothérapie à la PPE. Les résultats des séries publiées sur ces prises en charge multimodales restent décevants avec des médianes de survie de 17 à 35 mois et un taux de rechute élevé. (46,48).

Le tableau suivant collige les données concernant une prise en charge multimodale pour un mésothéliome pleural malin.

Tableau 13 : Morbi-mortalité et survie globale chez des patients traités de manière multimodale pour un mésothéliome pleural malin.

Auteur	Période de l'étude	Chirurgie	Traitement néo/adjuvant	Morbidité (%)	Mortalité (%)	SG médiane (mois)
Okada et al.	1986-2006	PEP n=31 P/D n=34	RT adj /CT néoadj + RT adj NR	48 15	3,2 0	13 17
Flores et al.	1990-2006	PEP n=385 P/D n=278	CT adj + RT adj CT adj	NR NR	7 4	12 16
Nakas et al.	1999-2010	PEP n=98 P/D n=67	CT adj ± CTnéoadj ± RT adj CT adj	68 43	7 3	14,7 13,4
Friedberg et al.	2004-2008	PEP n=14 P/D n=14	PDT intrapleurale ± RT adj PDT intrapleurale ± CT adj	NR NR	2/14 0	8,4 > 25,2
Lang et al.	2004-2011	PEP n=22 P/D n=54	CT néodj + RT adj CT adj	68 27,7	4,5 0	12,8 23
Bedirhan et al.	2001-2013	PEPn=31 P/E n=20 P/D n=25	CT adj + RT adj CT adj CT adj	48	12,9 0 4	17 27 15

SG=survie globale, PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication, P/E=pleurectomie décortication étendue, RT=radiothérapie, CT=chimiothérapie, adj=adjuvante, néoadj=néoadjuvante, PDT=photothérapie dynamique, pal=palliative, NR=non renseigné, n=nombre des cas

En pratique courante, la chirurgie peut se discuter pour des patients très sélectionnés (petit stade, bon état général et faibles comorbidités), uniquement dans le cadre d'un traitement multimodal et par des équipes multidisciplinaires dans des centres de référence pour ce cancer rare.

5) Thérapies ciblées

Dans le mésothéliome, peu d'études ont été effectuées. Les efforts de recherche clinique doivent porter sur les traitements de 1^{ère} ligne, qui se doivent d'être plus efficaces que le standard actuel, mais aussi sur l'identification de molécules actives en seconde ligne. Dans cette optique, un certain nombre de thérapies ciblées a été évalué dans le MPM (100)

A ce jour, les thérapies ciblées qui paraissent les plus prometteuses dans le MPM s'intègrent dans la classe des anti-angiogéniques (100).

Le VEGF a un rôle clé dans l'angiogénèse et la lymphangiogénèse tumorale du MPM (100). Le récepteur du VEGF est hautement exprimé dans le MPM (101). L'essai randomisé, de phase III « MAPS » a montré la supériorité de l'association d'un traitement dit anti-angiogénique, le bévacizumab (anticorps monoclonal anti-facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGF) au cisplatine-pemetrexed en 1^{re} ligne du MPM versus le cisplatine-pemetrexed seul pour la survie globale médiane et la survie sans progression médiane, avec une augmentation faible de la toxicité spécifique et sans effet délétère sur la qualité de vie. (107)

Les anticorps anti-mésothéline tel que l'amatuximab en association avec cisplatine pemetrexed donnent des taux de réponse encourageants dans un essai de phase II (103).

Hormis le bevacizumab, il n'y a actuellement aucune place pour les thérapies ciblées hors essai thérapeutique dans le mésothéliome malin (105). Il

est prescrit à la dose de **15 mg/kg** toutes les 3 semaines en association avec la chimiothérapie.

Parmi les effets secondaires potentiels des thérapies antiangiogénèse, citons : les hémorragies digestives, l'hypertension, les réactions cutanées diverses (apparition d'acné, problèmes au niveau des pieds et des mains, problèmes de cicatrisation...) et l'inflammation des muqueuses. (100)

6) L'immunothérapie

L'immunothérapie consiste en une activation du système immunitaire dirigée contre les cellules cancéreuses. A partir d'un certain nombre de résultats, cette stratégie apparait comme une voie de recherche intéressante dans le MPM.

Les mécanismes physiopathologiques du MPM incluent principalement la présence d'altérations et/ou de modifications génétiques des cellules mésothéliales malignes induisant leur prolifération et leur résistance à l'apoptose et une immunosuppression induite par la tumeur. (105)

En effet, le système immunitaire joue un rôle crucial dans l'initiation de ce cancer. Une étude plus récente avait montré que des auto-anticorps étaient retrouvés dans les sérums de malades atteints de mésothéliomes et étaient dirigés contre des cibles protéiques potentielles de la tumeur (106). En conséquence, l'immunothérapie du mésothéliome est une voie thérapeutique intéressante qui peut se réaliser selon plusieurs approches possibles, isolées ou combinées.

Ces approches immuno-thérapeutiques consistent en :

- La déplétion des lymphocytes T régulateurs et des macrophages associés aux tumeurs.
- La vaccination par les cellules dendritiques.
- L'injection de cytokines (INF- β , IL-2, IL-12) ou leur blocage (CCL2, TGF- β).

- L'inhibition des points de contrôle immunitaire.

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire (ICI) comme les anticorps monoclonaux *anti cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4* (CTLA-4) ou les ACM ciblant *programmed cell death-1* (PD-1) ou son ligand principal PD-L1 ont été testés dans le MPM, soit seuls, soit en association avec une chimiothérapie.

Ces agents permettent de lever l'inhibition des lymphocytes T et restaurent l'immunité anti tumorale.

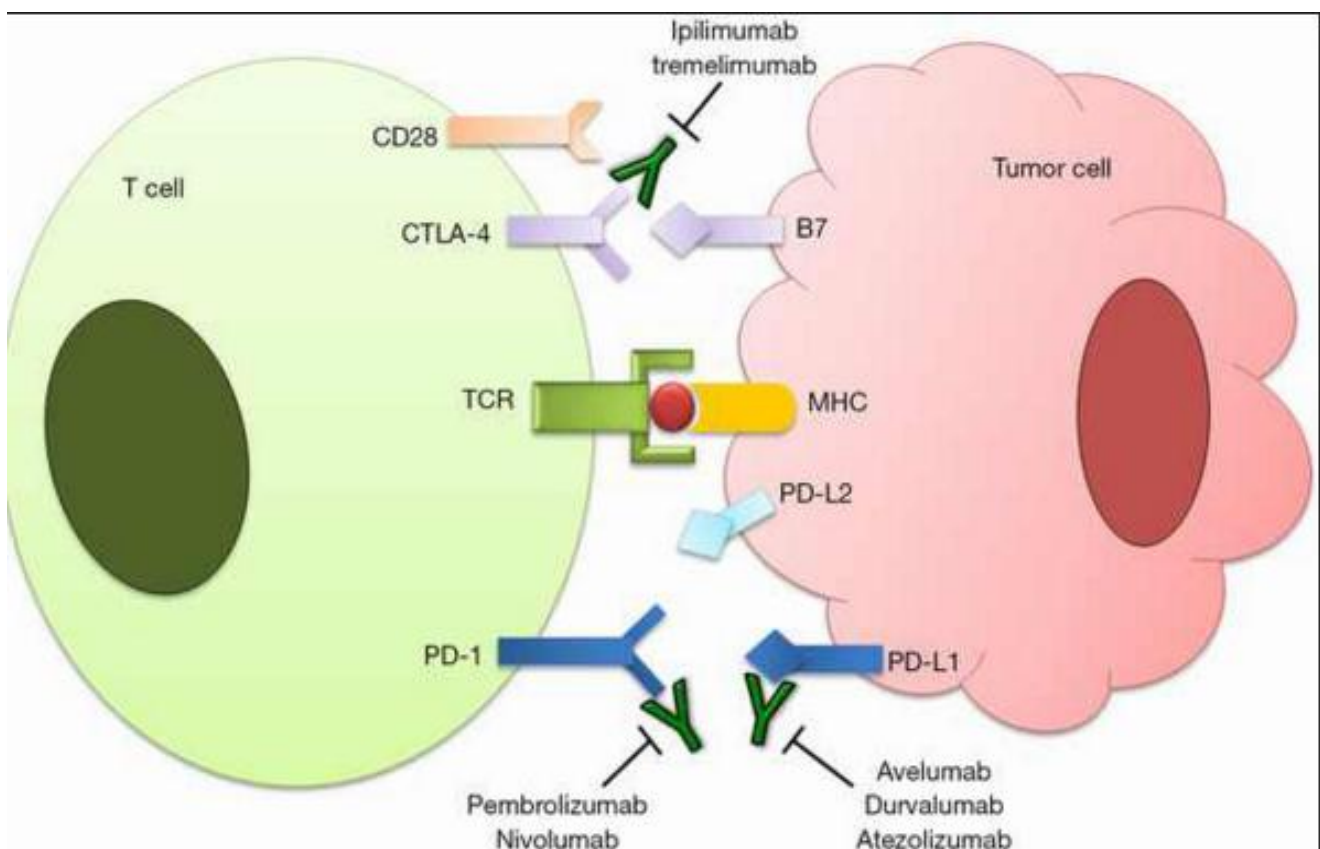


Figure 28 : Résumé des mécanismes d'action des immunothérapies dans le MPM (104)

CLTA-4: cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4; PD-1: programmed cell death 1; PD-1L: ligand de programmed cell death 1. *TCR* : T-cell receptor ; MHC complexe majeur d'histocompatibilité ;

Dans un essai randomisé de phase III, le nivolumab et la combinaison nivolumab (un anticorps dirigé contre la protéine PD-1) + ipilimumab (dirigé contre la protéine CTLA-4) semblent être des options thérapeutiques pour les patients avec un MPM en progression après au moins une première ligne de chimiothérapie par carboplatine/pemetrexed. (108)

Dans l'essai MAPS-2, mené par l'Intergroupe français de cancérologie thoracique, les médecins ont évalué le nivolumab, seul ou associé à l'ipilimumab. En 2ème et 3ème ligne ; après 12 semaines, le taux de contrôle de la maladie était de 51,6 % pour la combinaison et de 39,7 % pour le nivolumab seul.

Plus récemment, une autre stratégie d'immunothérapie développée par le groupe hegman, dans un essai clinique de vaccination à base de cellules dendritiques chargées par un lysat tumoral, a permis d'obtenir des résultats intéressants pour le mésothéliome. (109)

7) Les soins de support :

Les soins de support doivent être systématiquement entrepris dès la prise en charge, avec une réévaluation périodique, notamment pour le traitement antalgique :

- Prise en charge de la douleur : (110,111)

Les douleurs du mésothéliome relèvent de la même démarche que face à toute douleur cancéreuse ; Chez un patient communicant, l'échelle visuelle analogique EVA est recommandée pour apprécier l'évolution de la douleur cancéreuse du MPM et Chez le patient confus et douloureux par évolution du mésothéliome, on peut utiliser une cotation comportementale par analogie avec l'échelle Doloplus, simplifiée et toujours transcrite : expression faciale, gémissements, attitudes antalgiques, protection des zones douloureuses, sommeil. Cela nécessite un apprentissage de la part de l'équipe soignante.

- Les analgésiques du palier I : paracétamol.
- Les analgésiques du palier II : sont dits "centraux" ou "morphiniques faibles », car ils sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ils sont utilisés seuls (par exemple le tramadol), ou en association avec les analgésiques de palier I (par exemple codéine–paracétamol, tramadol–paracétamol).
- Les analgésiques du palier III : regroupent des agonistes morphiniques forts et des agonistes antagonistes (Morphine, Oxycodone, Hydromorphone, Fentanyl).

Les douleurs intenses du mésothéliome pleural justifient souvent l'utilisation des opioïdes forts d'emblée. Si on a commencé par les paliers I ou II, il faut juger rapidement de leur efficacité sur 3 à 4 jours, et en cas de résultat insuffisant passer au palier III.

- Prise en charge de la dyspnée :

La dyspnée est un symptôme rencontré fréquemment chez les patients souffrant de mésothéliome pleural malin (MPM) (112). Elle étant dans la majorité des cas en rapport avec une pleurésie récidivante. À la lumière des études publiées à ce jour, le talcage pleural par thoracoscopie est la méthode de choix en première intention, une alternative est possible par le cathéter pleural ambulatoire permet une amélioration rapide et durable de la symptomatologie, en ambulatoire, avec une morbidité limitée. Aussi L'indication d'une chimiothérapie peut être basée, du moins en partie, sur l'objectif d'améliorer la dyspnée.

De faibles doses de morphine orale peuvent être utiles en réduisant la sensation de dyspnée ainsi que l'anxiété associée et L'oxygène peut être utile dès lors qu'une désaturation est mise en évidence.

B. Les indications thérapeutiques

La stratégie thérapeutique, est fonction du stade de la maladie, de l'âge, de l'état de santé général du patient et du type de la résection. Nous présentons ci-dessous la dernière version, établie en 2018, des recommandations guidelines de la NCCN (115). (Figure 30)

Les recommandations 13^{ème} édition de référentiel Auvergne-Rhône-Alpes sur le mésothéliome malin pleural est labellisé par le réseau national français expert pour le mésothéliome malin pleural MESOCLIN (114). (Figure 29)

➤ Patients opérables et résécables :

Le réseau national français expert MESOLCIN ainsi que le panel d'expert du NCCN recommandent une chirurgie associée à une chimiothérapie pré ou post op, une radiothérapie thoracique avec radiothérapie des orifices de drain pour ces patients.

➤ Patients inopérables et/ou non résécables :

Les recommandations du réseau MESOLCIN et de NCCN sont concordants et indiquent le cisplatine/pemetrexed pour ces patients avec comme option l'association du bevacizumab à la chimiothérapie.

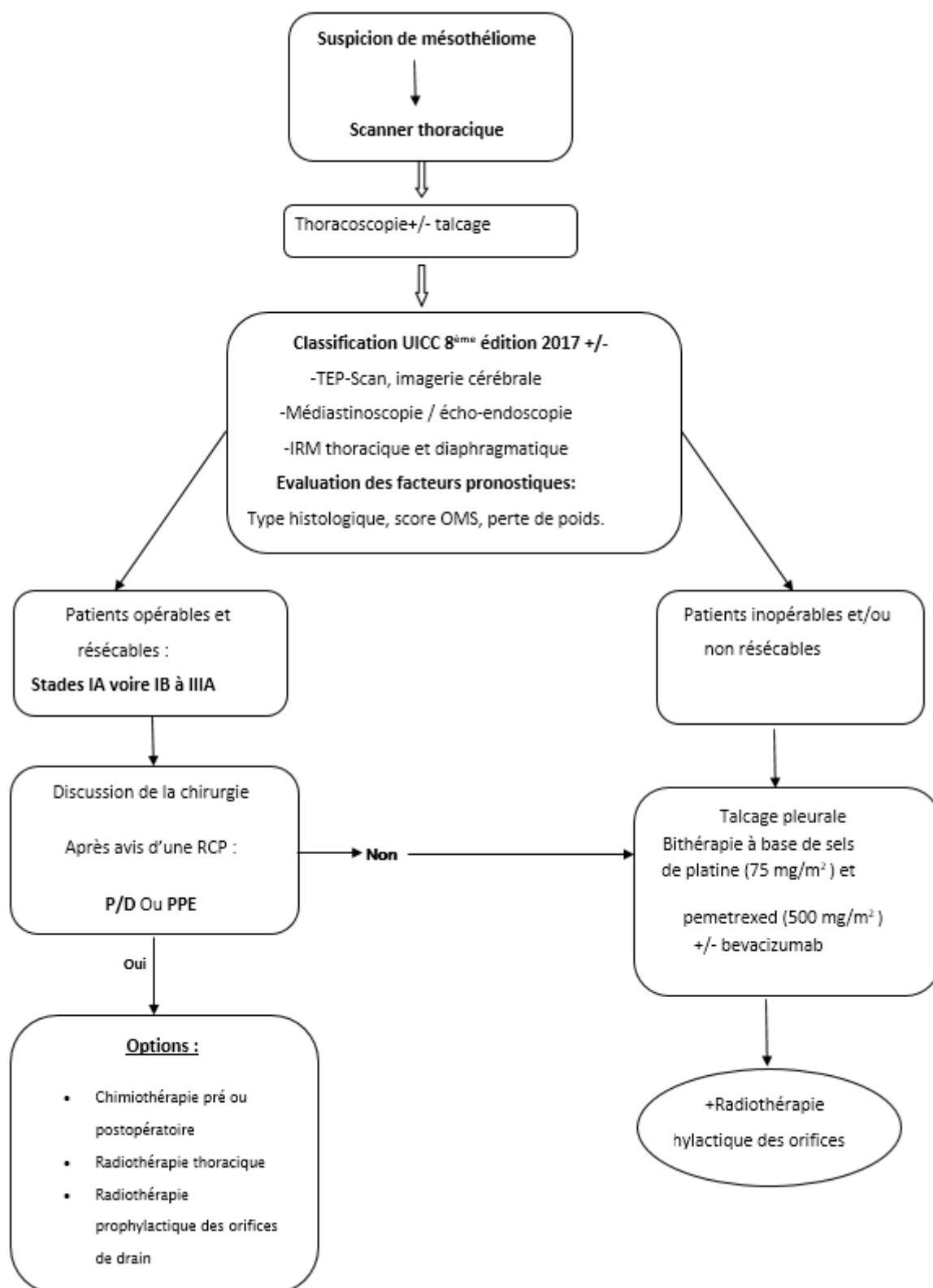


Figure 29 : Algorithme décisionnel devant un mésothéliome malin de la plèvre. (114)

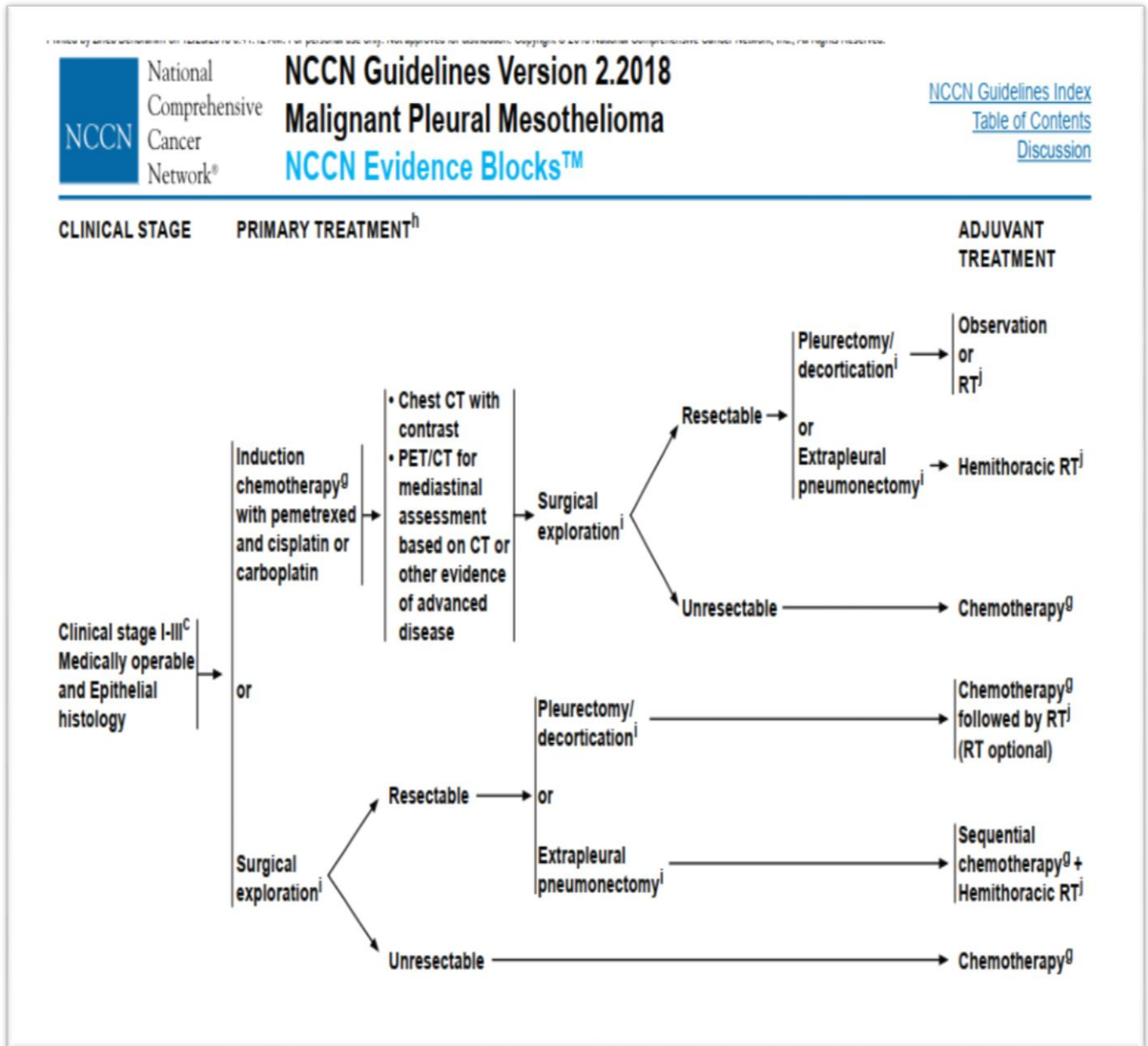



Figure 30 : Algorithme décisionnel devant un mesotheliome malin selon les recommandations NCCN 2018. (115)

Après progression sous chimiothérapie, le panel d'expert du NCCN propose une chimiothérapie par pemetrexed, vinorelbine, gemcitabine ou une immunothérapie par pembrolizumab ou nivolumab–ipilimumab. (Figure 31)

Printed by zineb Benbrahim on 5/9/2019 10:28:33 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2019 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2019
Malignant Pleural Mesothelioma
NCCN Evidence Blocks™

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

<p>FIRST-LINE CHEMOTHERAPY REGIMENS</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed* 500 mg/m² day 1 Cisplatin 75 mg/m² day 1 Administered every 3 weeks (category 1)¹ • Pemetrexed* 500 mg/m² day 1 Cisplatin 75 mg/m² day 1 Bevacizumab 15 mg/kg day 1 Administered every 3 weeks for 6 cycles followed by maintenance bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks until disease progression (category 1)^{2,**} • Pemetrexed* 500 mg/m² day 1 Carboplatin AUC 5 day 1³⁻⁵ ± bevacizumab 15 mg/kg day 1⁶ Administered every 3 weeks for 6 cycles ± maintenance bevacizumab 15 mg/kg (if bevacizumab given in combination with pemetrexed and carboplatin) every 3 weeks until disease progression** • Gemcitabine 1000–1250 mg/m² days 1, 8, and 15 Cisplatin 80–100 mg/m² day 1 Administered in 3- to 4-week cycles^{7,8} • Pemetrexed* 500 mg/m² every 3 weeks⁹ • Vinorelbine 25–30 mg/m² weekly¹⁰ 	<p>SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pemetrexed* (if not administered as first-line) (category 1)¹¹ Consider rechallenge if good sustained response at the time initial chemotherapy was interrupted¹² • Vinorelbine^{13,14} • Gemcitabine¹⁴⁻¹⁶ • Nivolumab ± ipilimumab¹⁷⁻¹⁹ • Pembrolizumab^{20,21}
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Figure 31 : les modalités de la chimiothérapie du MPM selon les recommandations

NCCN (124)

Les stratégies thérapeutiques adoptées chez tous les patients de notre série ont été prises en Réunions de Concertation Pluridisciplinaires.

Tableau 14 : Traitement du MPM des différentes séries.

Etude	Nombre de cas	Chimiothérapie	Radiothérapie	chirurgie	Soins Palliatifs
Camille Munck 2000–2013 (France) (16)	65	26%	61%	100%	60%
M. Mlika 1995– 2015 (Tunisie) (13)	30	46%	36%	6%	36%
Notre série	8	100%	25%	0%	50%

IX. La surveillance

La surveillance du mésothéliome pleural malin s'intègre dans une prise en charge médicale globale, Permet l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie qui doit être effectuée radiologiquement selon les critères RECIST modifiés (mesure du court diamètre perpendiculairement à la paroi thoracique) (117).

Van Klaveren propose d'utiliser les critères OMS pour les lésions mesurables bidimensionnelles, les critères RECIST pour les lésions unidimensionnelles et les critères RECIST modifiés en cas d'atteinte pleurale circonférentielle (117,118).

La survie globale est le seul critère valable pour évaluer la réponse à la chimiothérapie. Il est aussi recommandé de prendre en compte la qualité de vie et le contrôle des symptômes pour évaluer le bénéfice clinique (efficacité/tolérance) apporté à cette maladie de mauvais pronostic.

L'intérêt de la TEP ou d'une TEP couplée à la TDM reste à évaluer dans l'appréciation de la réponse sous chimiothérapie et l'application des critères de réponse par la TEP élaborés par l'EORTC (119) peut être envisagée.

Réponse métabolique complète : disparition de la captation du F18-FDG dans le volume tumoral, de sorte qu'il ne soit plus dissociable du tissu sain.

Réponse métabolique partielle : diminution d'au moins 15-25 % de la captation tumorale du F18-FDG (SUV) après un cycle de chimiothérapie et de plus de 25 % après plus d'un cycle de chimiothérapie. Empiriquement, 25 % a été considéré comme une bonne valeur seuil mais de nouvelles études sont nécessaires pour déterminer le meilleur seuil de diminution du SUV définissant une réponse métabolique statistiquement significative. Une réduction de l'extension de la captation tumorale du F18-FDG n'est pas requise comme critère de réponse métabolique partielle.

Progression métabolique : augmentation de la captation tumorale du F18-FDG (SUV) de plus de 25 % dans le site tumoral défini sur la TDM initiale ou augmentation visible de l'extension de la captation tumorale du F18-FDG (> 20 % dans sa plus longue dimension) ou l'apparition de nouvelles captations du F18-FDG dans des lésions métastatiques.

Maladie métaboliquement stable : augmentation de la captation tumorale du F18-FDG (SUV) de moins de 25 % ou diminution de moins de 15 %, et pas d'augmentation visible de l'extension de la captation tumorale du F18-FDG (> 20 % dans sa plus longue dimension).

Figure 32 : Recommandations de l'EORTC pour l'évaluation de la réponse thérapeutique par TEP (119)

CONCLUSION

Le mésothéliome pleural malin (MPM) reste une pathologie rare de prise en charge difficile et spécialisée.

C'est une tumeur de mauvais pronostic, qui est souvent diagnostiquée à un stade avancé, malgré l'amélioration des techniques radiologiques et immunohistologiques de diagnostic. Le délai diagnostique est généralement long, en effet les patients consultent souvent à un stade tardif d'où intérêt de la non négligence de tous symptômes respiratoires persistants ou rebelles aux traitements habituelles surtout chez un sujet ayant été exposé à l'amiante et la nécessité d'un examen pleuropulmonaire et d'une radiographie thoracique face et profil au moindre doute.

La grande majorité des patients se présentent avec un stade avancé d'emblée et nécessitent une prise en charge multidisciplinaire.

La chimiothérapie systémique représente la principale arme thérapeutique des formes disséminées ; l'association sel de platine-pemetrexed est un standard thérapeutique en première ligne dans les formes avancées.

Actuellement de nouvelles molécules ont rejoint l'algorithme de prise en charge du mésothéliome pleural malin suite à leur bénéfice sur la survie.

Sur la base des résultats de notre étude et à la lumière de l'analyse bibliographique, il nous paraît indispensable de :

- Mettre en place une véritable politique de lutte contre le cancer en général, le mésothéliome pleural malin en particulier.
- Assurer une formation continue des personnels médicaux et paramédicaux.
- La prise en charge des patients atteints de mésothéliome pleural ne pourrait

- s'améliorer que par :
 - un diagnostic précoce.
 - Une décision thérapeutique émanant de réunions de concertations pluridisciplinaires.
- Amélioration de la qualité des soins de support par la formation des personnels spécialisés dans ce domaine.
- La prévention par l'élimination de l'amiante des bâtiments ou de l'automobile (plaquettes de freins notamment). Pour les travailleurs exposés à l'amiante, un suivi pneumologique spécialisé devra être mis en place.

RESUME

Résumé

Introduction :

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer rare et de mauvais pronostic. Leur principale étiologie est l'exposition aux fibres d'amiante. Il est le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé, stade où les options thérapeutiques sont limitées et le plus souvent palliatives.

Objectifs :

L'objectif de cette étude est d'étudier le profil épidémiologique clinique, paraclinique, thérapeutique, évolutif et pronostique du mésothéliome pleural malin au sein de service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive analytique étalée sur une période de 8 ans (de Janvier 2011 à décembre 2018) à propos de 8 cas, traités au sein du service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès. Les données épidémiologiques, cliniques, pathologiques ainsi que les résultats thérapeutiques ont été analysés par logiciel Excel.

Résultats :

Le MPM représente moins de 0,1 % des cancers pris en charge au service d'oncologie Hassan II Fès. L'âge médian de la population étudiée est de 53 ans [26-80 ans] et le sex-ratio était de 1,7.

La notion de l'exposition à l'amiante était retrouvée chez une patiente. Il était découvert principalement à l'occasion d'une dyspnée et d'une douleur thoracique.

Les stades localement avancés étaient majoritaires dans notre série (75 % des cas). Selon La classification UICC (Union for International Cancer Control) 8^{ème} édition,

75 % (N=6) des patients ont été classé IIB, 12,5% (N=1) stade IIIA, et 12,5% (N=1) stade IIB. Le diagnostic était confirmé par les données de l'examen anatomopathologiques et immunohistologiques après une thoracoscopie chez 87% des cas et une ponction biopsie pleurale chez 13 % des cas.

Aucun des patients de notre série n'a bénéficié d'une chirurgie vue la non résecabilité de la tumeur. Deux patients ont reçu une radiothérapie palliative avec une chimiothérapie.

La chimiothérapie a été prescrite chez tous les malades. Dans tous les cas le traitement est palliatif vu l'envahissement locorégional et ganglionnaire chez la majorité des cas avec le protocole de carboplatine-pemetrexed.

Les soins palliatifs de support s'intègrent systématiquement dans le projet thérapeutique ; la majorité de nos patients ont bénéficié de soins palliatifs de support au cours de leur prise en charge ainsi qu'un soutien psychologique adéquat.

La stabilité a été maintenue chez 4 patients soit 57% des patients, La progression a été notée chez 3 patients soit 43% des cas, 1 malade a été perdu de vue.

Conclusion :

Nous concluons que, les mésothéliomes pleuraux sont considérés comme des tumeurs rares de pronostic très sombre. L'amélioration permanente de la connaissance de cette maladie et de ses traitements, associée à l'éducation des patients et leurs proches, nous laisse enfin espérer un changement enfin radical du pronostic du MPM.

ABSTRACT

Introduction:

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare cancer with a poor prognosis. Their main etiology is exposure to asbestos fibers. It is most often diagnosed at an advanced stage, where the therapeutic options are limited and most often palliative.

Objectives:

The objective of this study is to study the clinical, para clinical, therapeutic, evolutionary and prognostic epidemiological profile of malignant pleural mesothelioma in the medical oncology department of the Hassan II university hospital in Fez.

Material and methods:

This is an analytical descriptive retrospective study spread over a period of 8 years (from January 2011 to December 2018) on 8 cases in the medical oncology department of the Hassan II University Hospital in Fez. Epidemiological, clinical, pathological and therapeutic data were analyzed using the excel program.

Results:

The MPM represents only 0.1% of the cancers treated in the Oncology department of Hassan II university hospital of Fez. The median age of the study population is 53 years [26–80 years] and the sex ratio was 1.7.

The notion of asbestos exposure was found in a patient. It was discovered mainly on the occasion of a Dyspnea and chest pain.

Majority of our cases were diagnosed in a locally advanced stages (75% of cases). 75% of patients were staged IIIB, 1 patient staged IIIA, and 1 patient staged IIB. The diagnosis was confirmed the anatomopathological and immunohistochemical examination through a thoracoscopy in 87% of cases and after a pleural biopsy puncture in 13% of cases.

None of the patients in our series have benefited from a surgery because of the non-resectability of the tumor. Two patients received palliative radiotherapy with chemotherapy.

Chemotherapy has been prescribed in all patients. In all cases the treatment was palliative considering the locoregional and ganglionic invasion in the majority of cases with the Protocol of carboplatin-pemetrexed.

Support palliative care is systematically integrated into the therapeutic project; the majority of our patients have benefited from support palliative care during their treatment as well as adequate psychological support.

Stability was maintained in 57% of patients, the progression was noted in 3 patients or 43% of the cases, 1 patient was lost from sight.

Conclusion:

We conclude that pleural mesothelioma are considered rare tumors of very dark prognosis. The continual improvement of the knowledge of this disease and its treatments, coupled with the education of patients and their relatives, finally leaves us hoping for a radical change in the prognosis of the MPM.

ملخص

مقدمة

ورم الظهارة المتوسطة الجنبى الخبيث هو سرطان نادر مع سوء التكهن . مسيبتها الرئيسية هي التعرض لألياف الأسبستوس. غالبًا ما يتم تشخيصه في مرحلة متقدمة، حيث تكون الخيارات العلاجية محدودة وغالبًا ما تكون ملطفة.

الاهداف

الهدف من هذه الدراسة هو دراسة الملف الوبائي السريري، شبه السريري، العلاجي، التطوري والتكهن لورم الظهارة المتوسطة الجنبى الخبيث في قسم الأورام الطبي في جامعة الحسن الثاني بفاس

المواد والطرق

هذه دراسة تحليلية وصفية رجعية على مدى 8 سنوات (من يناير 2011 إلى ديسمبر 2018) حول 8 حالات في قسم الأورام الطبية التابع للمستشفى الجامعي بفاس. تم تحليل البيانات الوبائية والسريرية والمرضية وكذلك النتائج العلاجية بواسطة برنامج Excel.

النتائج

يمثل ورم الظهارة المتوسطة الجنبى أقل من 0.1% من السرطانات المتتبعة في قسم الأورام الحسن الثاني بفاس. العمر الوسيط للسكان الذين شملتهم الدراسة هو 53 عامًا [26-80 عامًا] وكانت نسبة الجنس 1.7. تم العثور على مفهوم التعرض للأسبستوس لدى مريض واحد. وتم اكتشافه بشكل رئيسي بمناسبة ضيق التنفس وألم في الصدر.

كانت المراحل المتقدمة محليًا هي السائدة في سلسلتنا (75% من الحالات). وفقًا للطبعة الثامنة من تصنيف الاتحاد من أجل مكافحة السرطان (UICC)، تم تصنيف 75% من المرضى على أنهم III B، و 1 على أنه III A، و 1 على أنه II B. تم تأكيد التشخيص من خلال بيانات الفحص التشريحية والمناعة بعد تنظير الصدر في 87% من الحالات وبعد الخزعة الجنبية في 13% من الحالات.

لم يخضع أي من المرضى في سلسلتنا لعملية جراحية بسبب عدم قابلية الورم للعملية. تلقى اثنين من المرضى العلاج الإشعاعي الملطف مع العلاج الكيميائي.

تم وصف العلاج الكيميائي عند جميع المرضى في جميع الحالات، حيث يكون العلاج ملطفًا نظرًا للغزو الموضعي والعقدي في غالبية الحالات مع البروتوكول كاربوبلاتين - بيميتريكسيد.

تم دمج الرعاية الداعمة الملطفة بشكل منهجي في المشروع العلاجي؛ تلقى غالبية مرضانا رعاية ملطفة داعمة خلال رعايتهم والدعم النفسي الكافي.

تم الحفاظ على الاستقرار عند 3 مرضى أي 57 % من الحالات، ولوحظ التقدم عند 3 مرضى، أي 43% من الحالات، ومرض واحد غاب عن الأنظار.

خاتمة

نستنتج أن ورم الظهارة المتوسطة الجنبية يعتبر ورم نادر مع تكهن مظلم جدا. التحسن الدائم في معرفة هذا المرض وعلاجاته، مرتبطة بتثقيف المرضى وأقاربهم، يجعلنا نأمل أخيرًا في حدوث تغيير جذري في تشخيص المرض.

ANNEXES

Annexe 1. La fiche d'exploitation :

Identité :

N d'entrée :

Nom : Prénom : Age :

Sexe : F M Profession : Origine :

Niveau socioéconomique : Tél :

Intoxication : Tabagisme : Non : si Oui : Quantité et durée en P.A (paquets-année) :

Alcoolisme : Non : Oui :

Antécédents :

- Personnels :

Médicaux : diabète : HTA cardiopathie tuberculose autre :

Professionnels : Notion d'exposition à l'amiante : non si oui (durée) :

Irradiation antérieur : Oui Non :

Chirurgicaux :

- Familiaux :

Clinique :

- Motif de consultation :

Douleur thoracique Amaigrissement Fièvre Dyspnée Toux

- Mode de début : Bru Progressive :

- Date de consultation générale :

- Date de consultation spécialisée :

Examen pleuropulmonaire :

- Inspection : Morphologie de thorax :
Dynamique respiratoire :
- Palpation : Vibrations vocales : normales : abolies : augmentées :
Palpations des parties molles : adénopathie : non : si préciser :
- Percussion : sonorité : matité : hypersonarité :
- Auscultation : murmure vésiculaire : normal : diminuer :
Bruits surajoutés :

Examen des aires ganglionnaires :

Examen général : Score OMS : 0 : 1 : 2 : 3 : 4 :

Examen des autres appareils : Normal : oui : non :

Si anormal préciser :.....

Para cliniques :

- Bilan biologique : NFS/CRP : BK crachat : Taux de LDH :
- Bilan radiologique : Radiographie thoracique (F+P) :
TDM : C- : C+ :

Thoracoscopie :

Fibroscopie bronchique :

Autre :

• Bilan histologique :Biopsie : types : A l'aveugle guidée (TDM/ECHO) Sous Thoracoscopi Histologie de la lésion :

Date de diagnostic :

• Bilan d'extension :Locorégional : Diaphragme : Tissu du poumon : Gg du thorax du même côté :

Gg du thorax de l'autre côté : Cardiaque : autre :

A distance : Os Foie Encéphale : Surrénal : Reins : Traitement : Chimiothérapie : Non si Oui préciser : types : sels de platine : Pemetrexed : Gemcitabine : méthotrexate : Nombre de cures :Date de début :Date de fin :Le bilan pré chimiothérapie :NFS : oui : non : Ionogramme sanguine : oui : non : Urée /créa : oui : non : ECG : oui : non : Tolérance : alopécie : Ou Non : si oui grade : 0 1 2 3 4 Toxicité hématologique : Oui : Non : si oui grade : 0 1 2 3 4 Toxicité digestive : Oui : Non : si oui grade : 0 1 2 3 4 Toxicité rénale : Oui : Non : si oui grade : 0 1 2 3 4 Toxicité cutanéomuqueuse : Oui : Non : si oui grade : 0 1 2 3 4

Type de réponse : progression : réponse partielle réponse complète
stabilité :

Radiothérapie : Non : si Oui préciser : Dose : Fractionnement :
Etalement : Date de début : Date de fin :

Chirurgie : pleuropneumectomie : décortication pleural :
pleurectomie : autre chirurgie :

Date :

Complications : Vasculaires : Musculaires : Infectieuses :

Traitement de support : antalgique : anxiolytique :
agents modulateurs de l'os :

Evolution : Durée de suivi :

Evolution clinique :

Récidive : Non si Oui Date :

Progression : Non si Oui Date :

Vivant(e) : Décédé(e) :

Date de décès :

Annexe 2. Etat général : Echelle OMS

- 0 = capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction.
- 1 = activité physique diminuée mais ambulatoire, et capable de mener un travail.
- 2 = ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps.
- 3 = capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou au fauteuil plus de 50 % du temps.
- 4 = incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence.

Annexe 3. Critères de réponse au traitement :

Lésions cibles :

Réponse complète (RC) : Disparition de toutes les lésions. De plus, tous les ganglions lymphatiques (cible ou non-cible), doivent avoir atteint une dimension < 10 mm dans leur plus petit axe.

Réponse partielle (RP) : Diminution d'au moins 30 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la somme initiale des diamètres (Examen BASELINE).

Progression (PD) : Augmentation \geq 20 % de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la plus petite somme des diamètres observée durant l'étude (NADIR), y compris la visite de Baseline. En plus de cette augmentation relative de 20%, cette somme doit augmenter d'au moins 0,5 cm. Nota bene : l'apparition d'une ou plusieurs nouvelles lésions est également considérée comme progression.

Stabilisation (SD) : Ni RP (ou RC), ni PD.

Lésions non-cibles

Réponse complète : Disparition de toutes les lésions non-cibles et normalisation des marqueurs tumoraux. Tous les ganglions lymphatiques doivent avoir atteint un petit diamètre < 10 mm.

Réponse incomplète – Stabilisation : Persistance d'au moins une lésion noncible et/ou marqueur tumoral au-dessus des normales.

Progression : Augmentation indiscutable de la taille des lésions non-cibles ou apparition d'une nouvelle lésion

Annexe 3. 8ème édition de la classification TNM des cancers de l'UICC (2017)

- T1** Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
- T2** Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants :
- atteinte du muscle diaphragmatique,
 - atteinte du parenchyme pulmonaire.
-
- T3** Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants :
- Atteinte du fascia endothoracique,
 - Extension à la graisse médiastinale,
 - Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale,
 - atteinte péricardique non trans-murale.
-
- T4** Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants :
- Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale,
 - Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine,
 - Extension directe à la plèvre controlatérale,
 - Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde
- Nx** Envahissement locorégional inconnu.
- N0** Absence d'atteinte ganglionnaire.
- N1** Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
- N2** Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions susclaviculaires homo ou controlatéraux
- M0** Pas de métastases à distance
- M1** Présence de métastases à distance

STADES :

Stade IA : T1N0 M0.

Stade IB : T2 N0 M0, T3N0M0.

Stade II : T1N1M0, T2 N1 M0.

Stade IIIA : T3N1M0.

Stade IIIB : Tous TN2, T4N0M0, T4N1M0.

Stade IV : Tous T ou tous N M1.

	0	1	2	1
1	A	I	II B	V
2	B	I	II B	V
3	B	II A	II B	V
4	II B	II B	II B	V

Annexe 4 : Classification histopathologique des tumeurs de la plèvre (OMS 2015).

Tumeurs d'origine mésothéliale
Mésothéliome malin diffus
<ul style="list-style-type: none"> Mésothéliome épithélioïde Mésothéliome sarcomatoïde Mésothéliome biphasiques Mésothéliome desmoplastique
Mésothéliome malin localisé
<ul style="list-style-type: none"> Mésothéliome épithélioïde Mésothéliome sarcomatoïde Mésothéliome biphasique Mésothéliome desmoplastique
Autres tumeurs d'origine mésothéliale
<ul style="list-style-type: none"> Tumeur adénomatoïde Mésothéliome papillaire superficiel bien différencié
Syndromes lymphoprolifératifs
<ul style="list-style-type: none"> Lymphome primitif de la cavité pleurale Lymphome associé à un pyothorax
Tumeurs d'origine mésenchymateuse
<ul style="list-style-type: none"> Tumeur fibreuse solitaire Tumeur calcifiée de la plèvre Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes

BIBLIOGRAPHIE

1. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Astoul P, Bara S, et al. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer*. 2010 Jan 1; 126(1):232-8.
2. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med*. 1994 Dec;51(12):804-11.
3. Cavazza A, Travis LB, Travis WD, Wolfe JT, Foo ML, Gillespie DJ, et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer*. 1996 Apr 1;77(7):1379-85.
4. Aspects cliniques et histopathologiques du mesotheliome pleural malin chez l'enfant et l'adulte jeune, a propos d'une serie de 47 cas.doc.
5. Godard P, Housset B, Crestani B, Marquette C-H, Scherpereel A, Astoul P, et al. Recommandations de la Société Française de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural- Conférence d'experts. *Rev MalRespir*. [Conférence d'experts]. 2006.
6. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 2000 Sep;55(9):731-5.
7. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Savès M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Paireon JC, Astoul P, Galateau-Sallé F, Brochard P. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med*. 2006;63(6):390-5.
8. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *NEJM*. 2005;353(15):1591-1603.

9. Sculier JP, Vansteenkiste J, Schönfeld N, Scherpereel A. Thoracic oncology in Europe: the ERS action plan by the Thoracic Oncology Assembly. *Eur Respir J* 2010 ;36 :1227–8.
10. Delgermaa V, Takahashi K, Park EK et al. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Organ* 2011; 89: 716-724.
11. Moitra S, Puri R, Paul D. Huang Y-CT. Global perspectives of emerging occupational and environmental lung diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2015 ;21 :114–20.
12. Ilg, Anabelle Gilg Soit, Soizick Chamming's, Anne de Quillacq, Catherine Frenay, Françoise Galateau-Sallé, Jean-Claude Pairon, Philippe Astoul, "PROGRAMME NATIONAL DE SURVEILLANCE DU MÉSOTHÉLIOME (PNSM). ACTUALISATION DES PRINCIPAUX RÉSULTATS",2018.
13. M.Mlika.Le profil anatomoclinique du mésothéliome pleural malin : une étude rétrospective à propos de 30 cas.2018.06.004.
14. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 1994;51(12):804–11.
15. Carbone M, Pass HI. Evolving aspects of mesothelioma carcinogenesis: SV40 and genetic predisposition. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* 2006 Feb ;1(2) :169–71.
16. Camille Munck ; ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE D'UNE COHORTE DE PATIENTS PORTEURS D'UN MESOTHELIOME PLEURAL MALIN TRAITES DE MANIERE MULTIMODALE. <http://pepite.univ-lille2.fr/notice/view/UDSL2-workflow-5077>.

17. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J*. 2010 Mar 1;35(3):479–95.
18. Tammilhto L, Maalsita P, Kostianen S, Appelqvist P, Holsti LR, Mattson K : Diagnosis and prognostic factors in malignant pleural mesothelioma: a retrospective analysis of sixty-five patients. *Respiration* 1992 ; 59 : 129–35.
19. Scherpereel A. La conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) sur le mésothéliome pleural malin (MPM) : des recommandations utiles et nécessaires. *Rev Mal Respir* 2006; 23:5—6.
20. Allen T, Cagle PT, Churg AM, Colby TV, Gibbs AR, Hammar SP, et coll.: Localized malignant mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29 : 866–73.
21. Renshaw AA, Dean BR, Antman KH, Sugarbaker DJ, Cibas ES : The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 1997 ; 111 : 106–9.
22. Galateau-Sallé F, Brambilla E, Cagle P, Churg A, Colby T, Gibbs A, et coll. : Pathology of malignant mesothelioma ; An update of the international mesothelioma panel. In: Galateau-Sallé (ed) SpringerVerlag New York 1 re edition, 2005.
23. Godard, Pr P, Pr B Housset, Pr B Crestani, Pr C-H Marquette, et Dr A Scherpereel. « Conférence d'experts – texte long », s. d. 98.
24. Travis WD, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs. WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart: ... reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, April

- 24 – 26, 2014. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. 412 p. (World Health Organization Classification of tumours).
25. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD, World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. févr 2016;11(2):142–54.
26. Musk AW, Olsen N, Alfonso H, Reid A, Mina R, Franklin P, et al. Predicting survival in malignant mesothelioma. *Eur Respir J*. 2011 Dec;38(6):1420–4.
27. Yaziji H, Battifora H, Barry TS, Hwang HC, Bacchi CE, McIntosh MW, et al. Evaluation of 12 antibodies for distinguishing epithelioid mesothelioma from adenocarcinoma: identification of a three-antibody immunohistochemical panel with maximal sensitivity and specificity. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2006 Apr;19(4):514–23.
28. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C : Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *Am J Roentgenol* 1999 ; 172 : 1039–47.
29. Flores RM, Akhurst T, Gonen M, Larson SM, Rusch VW : Positron emission tomography defines metastatic disease but not locoregional disease in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 126 : 11–16
30. Steinert HC, Santos Dellea MM, Burger C, Stahel R. Therapy response evaluation in malignant pleural mesothelioma with integrated PET-CT imaging. *Lung Cancer Amst Neth*. juill 2005;49 Suppl 1:S33–35.
31. Maggi G, Casadio C, Cianci, R, Rena O, Ruffini E : trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; 19 : 346–50

32. Godard P, Housset B, Crestani B, Marquette C-H, Scherpereel A, Astoul P, et al. Recommandations de la Société Française de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural- Conférence d'experts. *Rev MalRespir*. [Conférence d'experts]. 2006.
33. Rusch VW : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995 ; 108 : 1122-8.
34. Patz EF Jr, Rusch VW, Heelan R : The proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma: application to imaging. *Am J Roentgenol* 1996 ; 166 : 323-7.
35. L'édition 2018 des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique.
36. Herndon JE, Green M, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ : Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998 ; 113 : 723-31.
37. Curran D, Sahmoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G: Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience. *J Clin Oncol* 1998; 16 : 145-52.
38. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O'Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. sept 2000;55(9):731-5.
39. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma

- based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 janv 2005;23(1):184–9.
40. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 1993 ; 72 : 394–404.
41. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, et coll. : Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 54–63.
42. Rusch VW, Venkatraman E. The importance of surgical staging in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. avr 1996;111(4):815–825; discussion 825–826.
43. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg*. nov 1999;68(5):1799–804.
44. Flores RM, Zakowski M, Venkatraman E, Krug L, Rosenzweig K, Dycoco J, et al. Prognostic factors in the treatment of malignant pleural mesothelioma at a large tertiary referral center. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2007;2:957–65.
45. Giudicelli R, Regnard JF, Astoul P, Ruffie P. Mésothéliome pleural malin : place de la chirurgie d'exérèse. *Revue des Maladies Respiratoires*. 2006;23(4):51–55.
46. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res* 2011; 189:97–125.

- 47.Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012; 7:737—43.
- 48.Carmichael J, Degraff W, Gamson J, Russo D, Gazdar AF, Levitt ML, et coll. : Radiation sensitivity of human lung cancer cell lines. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989 ; 25 : 527–34.
49. Weder W, Stahel RA, Baas P, Dafni U, de Perrot M, McCaughan BC, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet Oncol* 2011;12:1093—4.
- 50.Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, Bains MS, Downey RJ, Ginsberg RJ. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(4):788–95.
51. de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Sena S : factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pluera – a single institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 : 511–6.
- 52.Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995;108:754—8.
- 53.O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C, McMenemin R, Hill J. A randomized controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Radiother Oncol* 2007;84:18—22.

54. Baldini EH. Radiation therapy options for malignant pleural mesothelioma. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009;21: 159—63.
55. Allen AM, Den R, Wong JS, Zurakowski D, Soto R, Jänne PA, et al. Influence of radiotherapy technique and dose on patterns of failure for mesothelioma patients after extrapleural pneumonectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 1366—74.
56. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35:479—95.
57. Pass H, Kranda K, Temeck B, Feuerstein I, Steinberg S : Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 215–22.
58. Rusch V, Piantadosi S, Holmes E : The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ; 102 : 1–9.
59. Low E, Khoury G, Mathews A, Neville E. Prevention of tumour seeding following thoracoscopy in mesothelioma by prophylactic radiotherapy. *Clin Oncol* 1995; 7: 317–8.
60. Boutin C, Rey F, Viallat J. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest* 1995; 108: 754–8.
61. Vogelzang, Nicholas J., James J. Rusthoven, James Symanowski, Claude Denham, E. Kaukel, Pierre Ruffie, Ulrich Gatzemeier, et al. « Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant

- Pleural Mesothelioma ». *Journal of Clinical Oncology* 21, n° 14 (15 juillet 2003): 2636-44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.11.136>.
62. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et al. 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—9.
63. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C et coll. : Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer* 2002 ; 38 : 111-21.
64. Berghmans T, Lafitte JJ, Mascaux C, Meert AP, Paesmans M, Sculier JP : Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Cancer Therapy* 1 2003 : 245-56.
65. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* nov 2002; 38(2):111- 21.
66. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen A-K. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer.* Févr 2007; 2(2):147-52.
67. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, Tiseo M, Ceresoli GL, Collovà E, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer Amst Neth.* mars 2012;75(3):360-7.

68. Zalcman G, Bergot E, Lechapt E. Pemetrexed re-challenge in pleural malignant mesothelioma: an option for a subset of patients initially treated with pemetrexed platinum doublets in the first-line setting? *Lung Cancer Amst Neth.* avr 2011; 72(1):1-2.
69. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth.* 2009 Jan;63(1):94-7.
70. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev.* 2010 Feb;36(1):24-32.
71. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Modeas C et coll. : Randomized phase II trial of cisplatin with mitomycin or doxorubicin for malignant mesothelioma by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1559-65.
72. Samson MK, Wasser LP, Borden EC, Wanebo HJ, Creech RH, Phillips M et coll. : Randomized comparison of cyclophosphamide, imidazole carboxamide, and adriamycin versus cyclophosphamide and adriamycin in patients with advanced stage malignant mesothelioma: a Sarcoma Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1987 ; 5 : 86-91.
73. Sorensen PG, Bach F, Bork E, Hansen HH : Randomized trial of doxorubicin *versus* cyclophosphamide in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 1431-2.
74. Planting AS, Schellens JH, Goey SH, van der Burg ME, Boer-Dennert M, Stoter G et coll. : Weekly high-dose cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 373-4.

75. Markman M, Cleary S, Pfeifle C, Howell SB : Cisplatin administered by the intracavitary route as treatment for malignant mesothelioma. *Cancer* 1986 ; 58 : 18–21.
76. Zidar BL, Green S, Pierce HI, Roach RW, Balcerzak SP, Militello L : A phase II evaluation of cisplatin in unresectable diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group Study. *Invest New Drugs* 1988 ; 6 : 223–6.
77. Mintzer DM, Kelsen D, Frimmer D, Heelan R, Gralla R : Phase II trial of high dose cisplatin in patients with malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1985 ; 69 : 711–2.
78. Lu C, Perez–Soler R, Piperdi B, Walsh GL, Swisher SG, Smythe WR et coll. : Phase II study of a liposome–entrapped cisplatin analog (L–NDDP) administered intrapleurally and pathologic response rates in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 3495–501.
79. Raghavan D, Gianoutsos P, Bishop J, Lee J, Young I, Corte P et coll. : Phase II trial of carboplatin in the management of malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 151–4.
80. Vogelzang NJ, Goutsou M, Corson JM, Suzuki Y, Graziano S, Aisner J et coll. : Carboplatin in malignant mesothelioma: a phase II study of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990 ; 27 : 239–42.
81. Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, Manzini VP, Palmisano V, Oniga F et coll.: Gemcitabine combined with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma: a multicentric phase II study. *Cancer* 2003; 97: 2791–7.
82. O’Reilly EM, Ilson DH, Saltz LB, Heelan R, Martin L, Kelsen DP: A phase II trial of interferon alpha–2a and carboplatin in patients with advanced malignant mesothelioma. *Cancer Invest* 1999; 17: 195–200.

83. Bakhshandeh A, Bruns I, Traynor A, Robins HI, Eberhardt K, Demedts A et coll. : Ifosfamide, carboplatin and etoposide combined with 41.8 degrees C whole body hyperthermia for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2003 ; 39 : 339-45.
84. Fizazi K, Doubre H, Le Chevalier T, Riviere A, Viala J, Daniel C et coll. : Combination of raltitrexed and oxaliplatin is an active regimen in malignant mesothelioma: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 349-54.
85. Upham JW, Musk AW, van Hazel G, Byrne M, Robinson BW : Interferon alpha and doxorubicin in malignant mesothelioma: a phase II study. *Aust N Z J Med* 1993 ; 23 : 683-7.
86. Dirix LY, van Meerbeeck J, Schrijvers D, Corthouts B, Prove A, van Marck E et coll. : A phase II trial of dose-escalated doxorubicin and ifosfamide/mesna in patients with malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 653-5.
87. Carmichael J, Cantwell BM, Harris AL : A phase II trial of ifosfamide/mesna with doxorubicin for malignant mesothelioma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 911-2.
88. Baas P, van Meerbeeck J, Groen H, Schouwink H, Burgers S, Daamen S et coll. : Caelyx in malignant mesothelioma: a phase II EORTC study. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 697-700.
89. Oh Y, Perez-Soler R, Fossella FV, Glisson BS, Kurie J, Walsh GL et coll. : Phase II study of intravenous Doxil in malignant pleural mesothelioma. *Invest New Drugs* 2000; 18: 243-5.
90. Pinto C, Marino A, Guaraldi M, Melotti B, Piana E, Martoni A et coll. : Combination chemotherapy with mitoxantrone, methotrexate, and mitomycine (MMM

- regimen) in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2001 ; 24 : 143–7.
91. Halme M, Knuutila A, Vehmas T, Tammilehto L, Mantyla M, Salo J et coll. : High-dose methotrexate in combination with interferons in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 1999 ; 80 : 1781–5.
92. Solheim OP, Saeter G, Finnanger AM, Stenwig AE : High-dose methotrexate in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura. A phase II study. *Br J Cancer* 1992 ; 65 : 956–60.
93. Kindler HL, Belani CP, Herndon JE, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR : Edatrexate (10-ethyl-deaza-aminopterin) (NSC #626715) with or without leucovorin rescue for malignant mesothelioma. Sequential phase II trials by the cancer and leukemia group B. *Cancer* 1999 ; 86 : 1985–91.
94. Vogelzang NJ, Weissman LB, Herndon JE, Antman KH, Cooper MR, Corson JM et coll.: Trimetrexate in malignant mesothelioma: A Cancer and Leukemia Group B Phase II study. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1436–42.
95. Andersen MK, Krarup-Hansen A, Martensson G, Winther-Nielsen H, Thylen A, Damgaard K et coll. : Ifosfamide in malignant mesothelioma: a phase II study. *Lung Cancer* 1999 ; 24 : 39–43.
96. Falkson G, Hunt M, Borden EC, Hayes JA, Falkson CI, Smith TJ. An extended phase II trial of ifosfamide plus mesna in malignant mesothelioma. *Invest New Drugs* 1992 ; 10 : 337–43.
97. Zidar BL, Metch B, Balcerzak SP, Pierce HI, Militello L, Keppen MD et coll. : A phase II evaluation of ifosfamide and mesna in unresectable diffuse malignant mesothelioma. A Southwest Oncology Group study. *Cancer* 1992 ; 70 : 2547–51.

98. Talbot SM, Rankin C, Taub RN, Balcerzak SP, Jr., Bhoopalam N, Chapman RA et coll. : High-dose ifosfamide with mesna and granulocyte-colony-stimulating factor (recombinant human G-CSF) in patients with unresectable malignant mesothelioma. *Cancer* 2003 ; 98 : 331-6.
99. Altinbas M, Er O, Ozkan M, Coskun HS, Gulmez I, Ekici E et coll. : Ifosfamide, mesna, and interferon-alpha2A combination chemoimmunotherapy in malignant mesothelioma: results of a single center in central anatolia. *Med Oncol* 2004 ; 21 : 359-66.
100. Rousseau, Benoît, Stéphane Champiat, Delphine Loirat, Jennifer Arrondeau, Nathalie Lemoine, et Jean-Charles Soria. 2015. « Immunothérapies et thérapies ciblées en oncologie médicale : rationnel d'essai d'association et perspectives ». [/data/revues/00074551/v101i1/S0007455115301491/](https://sci-hub.tw/https://www.em-consulte.com/en/article/963095), mars. <https://sci-hub.tw/https://www.em-consulte.com/en/article/963095>.
101. Veillon, R, L Greillier, et J Mazières. « Actualités concernant les thérapies ciblées en oncologie thoracique en 2011 », 2011, 6.
102. Ohta Y, Shridhar V, Bright RK, Kalemkerian GP, Du W, Carbone M, et al. VEGF and VEGF type C play an important role in angiogenesis and lymphangiogenesis in human malignant mesothelioma tumours. *Br J Cancer* 1999;81:54-61.
103. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2012;30:2509-15.
104. *Bull Cancer* vol. 99 • Suppl 1 • juillet 2012.
105. Hassan R, Kindler HL, Jahan T, Bazhenova L, Reck M, Thomas A, et al. Phase II clinical trial of amatuximab, a chimeric antimesothelin antibody with pemetrexed

- and cisplatin in advanced unresectable pleural mesothelioma. *Clin Cancer Res off J Am Assoc Cancer Res.* 2014 Dec 1; 20(23):5927–36.
106. Greillier L, Marco S, Barlesi F. Targeted therapies in malignant pleural mesothelioma: a review of clinical studies. *Anticancer Drugs.* mars 2011;22(3):199–205.
107. Scherpereel A, et al. Immunothérapie anti-tumorale dans le mésothéliome pleural malin. *Revue des Maladies Respiratoires* (2018),
108. Robinson C, Robinson BW, Lake RA. Sera from patients with malignant mesothelioma can contain autoantibodies. *Lung cancer* 1998;20:175–84.
109. Grégoire M, Ebstein F. Immunotherapy and malignant meso thelioma: clinical perspectives. *Bull Cancer* 2007;94:23–31.
110. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, et al. Second- or thirdline nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2017;35 [Suppl ; abstr LBA8507].
111. Hegman, J.P, et al.,consolidative dendritic cell-based immunotherapy elicits cytotoxicity against malignant mesothelioma. *Am J respir Crit Care MED*,2010.181(12):p.1383–90
112. Internal Association for the Study of Pain Subcommitte on Taxonomy : (1) Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms.
113. Grond S, Zech D, Schug SA, Lynch J, Lehmann KA : Validation of World Health Organization guidelines for cancer pain relief during the last days and hours of life. *J Pain Symptom Manage* 1991 ; 6 : 411–22.

114. Boutin C, Rey F : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993 ; 72 : 389–93.
115. NCCN Guidelines). Ettinger, David S, Ramaswamy Govindan, et Gregory A Otterson. « NCCN Guidelines Index Table of Contents », 2018, 43.
116. Locatelli–Sanchez, Dr Myriam. « GROUPE DE TRAVAIL MESOTHELIOME PLEURAL », s. d., 36.
117. van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G, Manegold C, van Meerbeeck JP : Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 43 : 63–9.
118. Nowak AK : CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 Suppl 1: S37–S40.
119. Young H, Baum R, Cremerius U, Herholz K, Hoekstra O, Lammertsma AA et coll. : Measurement of clinical and subclinical tumour response using [18F]–fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: review and 1999 EORTC recommendations. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) PET Study Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1773–82.
120. Byrne M, Francis R, van des Schaaf A, Boucek J, Price R, Patrikeos A et coll. : Comparison of FDG–PET and CT scans to assess response to chemotherapy in patients with malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : S27.
121. Bernard DUYSINX. Contribution à l'étude de la pathologie pleurale maligne. 2008–2009/Pr. R. Louis
122. B. Benkirane H, Jabri W, Elkhatabi H, Afif –étude rétrospective : Particularités épidémiologiques et radioclinique du mésothéliome pleural malin (à propos de 43 cas) –2018

123. Giudicelli, R., J.-F. Regnard, P. Astoul, et P. Ruffie. « Le mésothéliome pleural malin : place de la chirurgie d'exérèse ». */data/revues/07618425/00234-C2/106/*, 31 mars 2008. <https://scihub.tw/><https://www.emconsulte.com/en/article/134793>.
124. NCCN Guidelines). Ettinger, David S, Ramaswamy Govindan, et Gregory a Otterson. « NCCN Guidelines Index Table of Contents », 2019, 27.