

Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural

Conférence d'experts – texte long

Comité d'organisation

Pr P. GODARD : Pneumologue, Montpellier, France
 Pr B. HOUSSET : Pneumologue, Créteil, France, (*président SPLF*)
 Pr B. CRESTANI : Pneumologue, Paris, France
 Pr C-H. MARQUETTE : Pneumologue, Lille, France
 Dr A. SCHERPEREEL : Pneumologue, Lille, France

Président

Pr P. GODARD : Pneumologue, Montpellier, France

Secrétariat

Mme F. DUGUET : Secrétaire SPLF, Paris, France

Coordonnateur

Dr A. SCHERPEREEL : Pneumologue, Lille, France

Experts

Pr P. ASTOUL : Pneumologue, Marseille, France
 Dr T. BERGHMANS : Médecine Interne et Oncologie médicale, Bruxelles, **Belgique**
 Dr G. BONARDEL : Médecine nucléaire, Paris, France
 Dr JM. BRECHOT : Pneumo-Oncologue, Bobigny, France
 Pr P. BROCHARD : Pathologie professionnelle, Bordeaux, France
 Pr MC. COPIN : Anatomopathologiste, Lille, France
 Pr G. DABOUI : Pneumologue, Nantes, France
 Dr AY. DELAJARTRE : Anatomopathologiste, Nantes, France
 Dr M. DERZELLE : Psychologue et Psychanalyste, Reims, France
 Pr M. FOURNIER : Pneumologue, Paris, France
 Dr A. FRATICELLI : Pneumologue, Marseille, France
 Pr F. GALATEAU-SALLE : Anatomopathologiste, Caen, France (*Groupe Mesopath*)
 Pr R. GIUDICELLI : Chirurgien thoracique, Marseille, France
 Dr F. GRASSIN : Pneumologue, Brest, France
 Dr M. GREGOIRE : Directeur de Recherche, Nantes, France
 Dr L. GREILLIER : Pneumologue, Marseille, France
 Pr D. GRUNENWALD : Chirurgien thoracique, Paris, France
 Pr J. GUIGAY : Pneumo-Oncologue, Villejuif, France

Pr C. HENNEQUIN : Radiothérapeute, Paris, France
 Dr MC. JAURAND : Directeur de Recherche, INSERM U674, Paris
 Dr K. KERROU : Médecine Nucléaire, Paris, France
 Pr Y. LAJAT : Neurochirurgien, Nantes, France
 Pr F. LAURENT : Radiologue, Bordeaux, France
 Dr F. LE PIMPEC-BARTHES : Chirurgien thoracique, Paris, France
 Dr C. LE PECHOUX : Radiothérapeute, Villejuif, France
 Dr D. LEROUGE : Radiothérapeute, Caen, France
 Dr J. MARGERIE : Pneumo-Oncologue, Metz, France
 Dr O. MENARD : Pneumologue, Nancy, France
 Pr JL. MICHAUD : Chirurgien thoracique, Nantes, France
 Pr MORERE : Oncologue médical, Bobigny, France
 Dr F. NATALI : Pneumologue, Brest, France
 Pr JC. PAIRON : Pneumologie et pathologie professionnelle, Créteil, France
 Dr M. PEROL : Pneumologue, Lyon, France
 Pr H. PORTE : Chirurgien thoracique, Lille, France
 Dr P. POULAIN : Anesthésiste, Paris, France
 Dr G. ROBINET : Pneumo-Oncologue, Brest, France
 Dr J. ROUSSET : Radiologue, Brest, France
 Dr P. RUFFIE : Pneumo-Oncologue, Villejuif, France
 Pr R. SALMI : Santé Publique, Bordeaux, France
 Dr S. TRÔGLIC : Radiologue, Nantes, France
 Dr JM. VIGNAUD : Anatomopathologiste, Nancy, France
 Pr. G. ZALCMAN : Pneumologue, Caen, France

Comité de relecture

Pr J. AMEILLE : Pathologie professionnelle, Garches, France
 Pr A. BERGERET : Médecine du Travail, Lyon, France (*président SFMT*)
 Pr B. CRESTANI : Pneumologue, Paris, France
 Pr P. GODARD : Pneumologue, Montpellier, France
 Pr B. HOUSSET : Pneumologue, Créteil, France (*président SPLF*)
 Pr C-H. MARQUETTE : Pneumologue, Lille, France
 Pr J-C MEURICE : Pneumologue, Poitiers, France
 Pr V. WESTEEL : Pneumologue, Besançon, France

Travail réalisé en partenariat avec les Sociétés Françaises de Pathologie, de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire et de Médecine du Travail.
 RevMalRespir@splf.org[1] 66, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France.

1. Comment évaluer une exposition à l'amiante et identifier une population à risque ?

J.C. Pairon¹, M.C. Jaurand², F. Laurent³, R. Salmi^{3,4}, P. Astoul⁵, F. Galateau-Sallé⁶, P. Brochard^{3,4}

Question 1 – Quels sont les facteurs de risque associés au mésothéliome pleural, permettant d'identifier des populations à risque ?

Deux facteurs de risque sont aujourd'hui clairement établis vis-à-vis du mésothéliome pleural : l'amiante et l'ériionite. Ils ne font pas l'objet de développement dans ce chapitre, des expertises collectives ayant documenté l'état des connaissances scientifiques les concernant. En revanche, d'autres facteurs de risque du mésothéliome pleural ont été évoqués et font l'objet d'une description dans ce chapitre, afin de documenter le degré d'évidence scientifique concernant l'association entre ces facteurs de risque et la survenue du mésothéliome. Il s'agit d'autres fibres minérales (fibres céramiques réfractaires), des radiations ionisantes, et du virus SV40. La revue de la littérature est limitée à ces 3 facteurs de risque, les autres facteurs éventuellement suspectés étant beaucoup moins documentés chez l'homme. Il est connu que le tabac ne joue aucun rôle par rapport au risque de survenue de mésothéliome. Enfin, le rôle éventuel de facteurs de susceptibilité génétique est également abordé.

Amiante : un facteur essentiel

L'amiante est un facteur de risque majeur associé à la survenue du mésothéliome pleural. Cette association a été mise en évidence dès 1960 initialement chez les mineurs d'Afrique du Sud [1]. Le classement de l'amiante comme agent cancérogène certain chez l'homme avec un excès démontré de mésothéliome date de 1976 [2].

Outre les publications qui ont permis de documenter les situations d'exposition professionnelle associées à un sur-risque de mésothéliome pleural, des publications ont également rapporté des situations d'exposition environnementale également associées à un excès de risque de mésothéliome [3-5].

Il n'existe pas d'informations épidémiologiques disponibles concernant le risque de mésothéliome associé à des situations d'exposition passive à l'amiante de type « intramural »

¹ Service de pneumologie et pathologie professionnelle, CHI Créteil, et INSERM E03-37, Faculté de médecine, Créteil, France.

² INSERM U674, Paris.

³ CHU de Bordeaux, France.

⁴ Laboratoire Santé Travail Environnement (EA 3672), IFR 99, ISPED, Université Bordeaux 2, France.

⁵ Hôpital Sainte-Marguerite et UPRES 3287, Faculté de médecine, Marseille, France.

⁶ CHU de Caen, France.

(notion de séjour dans des locaux floqués à l'amiante, notamment lorsque ces locaux ne sont pas dégradés) [6]. Toutefois, un tel risque ne peut être exclu, puisque des études cas-témoins ont permis de souligner qu'un excès de risque de mésothéliome pleural était détectable pour des niveaux d'exposition cumulée à l'amiante extrêmement faibles [7, 8].

Même s'il existe encore des discussions scientifiques sur les mécanismes d'action et le potentiel cancérigène respectif des différentes variétés de fibres d'amiante, elles n'influent pas en pratique sur la démarche d'identification des populations à risque puisque la majorité des sujets ont été exposés à des mélanges d'amiante chrysotile et d'amphiboles.

Érionite : une certitude épidémiologique et expérimentale

L'érionite, une fibre minérale naturelle de la famille des zéolites, a fait l'objet d'un classement déjà ancien par le CIRC comme cancérigène certain chez l'homme [9]. Ce document correspond à la synthèse de très nombreuses études tant chez l'homme que sur des modèles expérimentaux. L'exposition environnementale à cette fibre en Turquie est responsable du plus important taux de mésothéliome jamais décrit dans une population [10].

Autres fibres

Fibres céramiques réfractaires

Aucune donnée épidémiologique n'a, à ce jour, confirmé le risque de survenue de mésothéliome chez des sujets exposés exclusivement à ces fibres. Néanmoins, les études expérimentales ont permis au CIRC de conclure à un pouvoir cancérigène certain chez l'animal, en particulier sur la base des études par inhalation réalisées dans les années 90. Cette dissociation, qui peut s'expliquer principalement par le manque de recul des observations épidémiologiques, justifie le classement dans le groupe 2B par le CIRC [11], mais ne doit pas faire sous-estimer le risque potentiel pour les travailleurs exposés. Elle impose des mesures de précaution très sévères, susceptibles d'aboutir rapidement à une interdiction.

Fluoro-édénite

Des publications récentes font état du rôle tumorigène possible d'une autre fibre minérale naturelle, la fluoro-édénite [12]. Le poids de l'implication de cette fibre dans les cas de mésothéliomes observés chez l'homme reste à évaluer.

L'effet fibre : un concept expérimental, sans extrapolation simple chez l'homme

Toutes les publications rappellent le constat fait dans les années 70 sur le rôle clé de la longueur et du diamètre des particules fibreuses, indépendamment de leur structure chimique. Ce constat, popularisé sous le concept d'« effet fibre », reste toujours valable, puisqu'à ce jour, il n'existe pas de données sur l'induction de mésothéliome par des particules non fibreuses. Les données récentes sur les mécanismes d'action de l'amiante (effet direct sur les cellules mésothéliales et effets indirects à partir de la réponse bronchiolo-alvéolaire

au site de déposition des fibres) semblent confirmer le rôle déterminant des critères dimensionnels des fibres dans la cancérogénèse pleurale.

Ceci n'exclut pas, bien sûr, le rôle de la composition chimique de ces fibres, qui pourrait expliquer les gradients de pathogénicité observés, dans les modèles expérimentaux (différence entre chrysotile et amphiboles, différences entre amiante et érionite, différences entre fibres céramiques réfractaires et autres fibres minérales vitreuses). Si la chimie de surface a probablement un rôle, une hypothèse très discutée fait intervenir la solubilité et son rôle dans la clairance des fibres : ce concept, connu sous le nom de biopersistance, ne fait pas l'unanimité même s'il est largement utilisé dans la réglementation européenne pour le classement des fibres minérales artificielles (et a donc des implications en terme de prévention).

Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes sont des cancérigènes certains chez l'homme. De ce fait, les irradiations de la plèvre doivent être considérées comme une cause potentielle de mésothéliome et des données expérimentales sont en faveur de cette hypothèse [13]. Cependant, les données disponibles chez l'homme demeurent controversées. Elles s'appuient notamment sur des séries cliniques de second cancer observé après radiothérapie thoracique [14, 15], ou l'observation de mésothéliomes pleuraux chez des personnes ayant reçu des injections de Thorotrast (produit de contraste à base de thorium utilisé surtout pour des angiographies cérébrales du début des années 30 aux années 50) [16, 17].

Globalement, il n'est pas démontré à ce jour que les radiations ionisantes induisent de façon certaine le mésothéliome pleural chez l'homme, y compris dans des situations de forte exposition d'origine médicale à visée diagnostique ou thérapeutique survenues dans le passé.

SV 40 (tableau I) [18-22]

Le première étude publiée sur la détection d'éléments du virus simien SV40 dans le mésothéliome remonte à 1994 [23]. Dans ce travail, les auteurs avaient détecté des séquences d'ADN du gène codant pour l'antigène T (Tag) de ce virus dans 60 % (29/48) des mésothéliomes. La protéine Tag, était également mise en évidence par immunohistochimie dans 13/16 spécimens, avec une localisation nucléaire. L'analyse du sérum de 28 patients atteints de mésothéliome a montré la présence d'anticorps dirigés contre la protéine Tag. Par ailleurs, tous les 26 cas étudiés par analyse minéralogique du poumon étaient considérés comme exposés à l'amiante ; pour 24 de ces cas, la médiane du nombre de corps ferrugineux (CF) était de 307 [valeurs extrêmes : 15-535] par gramme de poumon humide, et deux autres échantillons avaient un nombre de CF supérieur à 3 000/g. À l'inverse, ces séquences d'ADN n'étaient pas retrouvées dans le poumon normal des cas de mésothéliome, et sur 47 tissus contrôles incluant différents types de cancers, dont des cancers broncho-pulmonaire (CBP), seulement 3 échantillons montraient une positivité.

Tableau I.
Mésothéliome pleural, SV40 et prédisposition génétique.

Auteur/Date	Description méthodologique	Résultat/Message principal	Niveau de preuve
Mulatero et coll., 1999 [21]	Étude de 17 cas de MM. PCR à partir d'ADN de blocs paraffine (amorces PYV.F, PYV.R). Contrôle positif inclus. Gène contrôle = betaglobine => 12 échantillons exploitables.	Pas de présence de SV40. 0/12 présentaient des séquences SV40.	4
Manfredi, 2005 [20]	Étude de 113 cas de MM : 43 (Afrique du Sud) ; 30 (UK) ; 17 (USA) ; 23 (Croatie). Période : 1995-2002. Age : 37 à 82 ans. PCR à partir d'ADN de blocs paraffine. Contrôle = rein normal. Contrôle positif = COS. Gène contrôle = CDC25 => 69 cas exploitables.	Pas de présence de SV40. MM : 0/69 PCR positives. PCR négative sur tous les reins normaux. Pas de positivité en IHC sur un sous-groupe de 37 cas.	3
Cristaudo et coll., 2005 [19]	Étude de 19 MM et 18 tumeurs urothéliales. PCR à partir d'ADN de blocs enparaffine.	OR MM par rapport à tumeur urothéliale : Amiante-/SV40+ = 0,4 ; Amiante+/SV40- = 3,6 ; Amiante+/SV40+ = 12,6. SV40 accroît le risque de MM chez les individus exposés à l'amiante.	3
Ascoli et coll., 1998 [18]	Rapport de 4 cas d'une même famille, 3 sœurs et 1 cousin.	Métiers de la confection de pâtisserie (années 1950-1970) à risque amiante probable. Exposition amiante non mesurée définie comme probable (3 sœurs = cuisine, pâtisserie) et certaine (cousin = secteur de l'isolation). Rôle possible de facteurs héréditaires.	5
Roushy-Hammady et coll., 2001 [22]	Étude 526 individus dans des villages de Turquie. Identification de 6 familles avec des clusters de MM, mais qui peuvent avoir des liens => 1 famille, 526 individus sur 6 générations.	Transmission génétique selon un mode autosomique dominant probable. Exposition érionite non mesurée ni contrôlée, définie comme certaine.	5

MN : mésothéliome malin.

Ce travail faisait suite à une publication, par ce même auteur, démontrant la survenue de mésothéliomes chez 10 % des hamsters ayant reçu une inoculation intrapleurale du virus SV40 [24]. Les tumeurs observées présentaient une morphologie similaire à celle des mésothéliomes humains. Dans ce système, les 2 gènes viraux, grand T et petit t, étaient nécessaires à l'obtention de mésothéliomes.

L'origine proposée de la présence d'éléments relatifs au virus SV40 est l'utilisation de vaccins contre la poliomyélite, contaminés accidentellement lors de la préparation utilisant des cellules de rein de singe. Ce vaccin a été employé entre les années 1955 et 1963. Le rôle de ce vaccin dans la survenue d'autres types de cancers (lymphomes non hodgkiniens, tumeurs cérébrales, ostéosarcomes) a été également suggéré par différents auteurs. Toutefois, de même que pour le mésothéliome, des données et des opinions contradictoires ont été publiées. En effet, ultérieurement, des résultats contradictoires ont été obtenus, conduisant à formuler l'hypothèse d'une diversité des résultats pouvant provenir des différences de distribution du vaccin contaminé, selon les pays [25]. Les divergences portent également sur la prévalence de la présence sérique d'anticorps neutralisants contre le virus. Celle-ci est variable selon les études, allant de 2 à 20 % [26]. Mais les résultats doivent être considérés avec prudence, compte tenu des différences de méthodologie et des faibles taux générale-

ment détectés. En France, des séquences virales ont été détectées, non seulement dans certains mésothéliomes, mais également dans des CBP [27, 28].

Pour tenter de lever ces contradictions, des études multicentriques ont été réalisées. Une étude a conclu que des séquences ADN de SV40 étaient fréquemment présentes et exprimées dans les mésothéliomes, aux États-Unis [29] ; une autre, qu'aucun des échantillons de mésothéliome testés par différents laboratoires internationaux ne montrait des résultats reproductibles pour la détection de séquences ADN de SV40 [30]. Là encore, les résultats n'ont pas permis de comprendre les divergences entre les études montrant l'absence ou la présence d'éléments du virus SV40 dans le mésothéliome.

Les études sur la détection d'éléments du virus SV40 dans les tissus ont fortement suggéré que des problèmes méthodologiques étaient rencontrés. Quelques publications ont focalisé sur cette problématique. La qualité des anticorps a été montrée comme source possible d'erreurs d'interprétation des résultats [31], ainsi que la nature des amorces et des sondes utilisées pour l'amplification et la détection des séquences virales [32]. Récemment, Lopez-Rios et coll. [33] ont mis en évidence le fait que des séquences retrouvées dans les tumeurs pouvaient provenir de contaminations par des plasmides contenant des séquences de SV40 utilisés communément dans les laboratoires.

Une expertise demandée en 2000 par le « Center of Disease Control and Prevention », a réuni un comité qui a revu les données sur la contamination par SV40 des vaccins contre la poliomyélite et le cancer. Les conclusions ont été rendues publiques en 2002 [http://www.nap.edu/books/030908108/html] et Ferber [34] concluait sur la véracité de la contamination possible de 10 % à 30 % des 98 millions d'individus vaccinés entre 1955 et 1963 aux États-Unis. Cependant, l'analyse des études épidémiologiques aboutissait à la conclusion que l'utilisation du vaccin n'avait pas provoqué d'épidémie de cancers. Le rapport mentionnait également qu'il n'y avait pas suffisamment d'arguments pour conclure à une relation causale entre l'utilisation de ce vaccin et la survenue de cancer.

Il paraît opportun aujourd'hui, considérant les propriétés transformantes de ce virus sur cultures cellulaires et chez l'animal, la possibilité de dissémination latérale du virus et la détection d'éléments de ce virus dans certains cancers, incluant les mésothéliomes, de poursuivre des recherches pour mieux préciser le lien entre ce virus et le cancer. Les recommandations du groupe d'expert sus-mentionné vont dans ce sens. Des études pour détecter la présence d'anticorps dirigés contre les protéines virales ne sont pas envisageables actuellement en raison de l'absence de méthode de détection suffisamment sensible et fiable. Si ces méthodes devenaient disponibles, il serait pertinent de les appliquer aux sujets à risque, étant donné le rôle co-facteur évoqué de ce virus dans la pathogenèse du cancer.

Autres facteurs étiologiques

Il n'était pas dans l'objectif de ce document de prendre en compte les études expérimentales. Cependant, dans le domaine de la connaissance de facteurs de risque éventuels, on peut citer des études chez l'animal qui ont montré le potentiel de certains agents chimiques à provoquer des mésothéliomes : c'est le cas du méthyl eugenol, de nitrosamines et dérivés nitrés.

Prédispositions génétiques

Des facteurs de susceptibilité génétique sont considérés comme pouvant contribuer au développement de mésothéliome. Cette hypothèse repose essentiellement sur des observations de cas « familiaux » de mésothéliomes. Dans la littérature, des clusters de mésothéliomes ont été rapportés dans différentes familles. Les cas affectés avaient des relations familiales à différents degrés (parents/enfants, sœurs/frère, sœurs, frères, jumeaux, cousins). Très souvent, une exposition à l'amiante était associée à ces cas. Dans une revue portant sur les mésothéliomes non liés à une exposition à l'amiante, Huncharek [35] concluait que des interactions « gènes-facteurs environnementaux » pouvaient jouer un large rôle dans la genèse du mésothéliome. Les études réalisées récemment en Turquie, où des fréquences très élevées de cette tumeur étaient retrouvées dans certains villages, ont été

attribuées à un facteur génétique. Une analyse de 528 personnes dans ces villages a suggéré une transmission selon un mode autosomique dominant [22] (*tableau 1*). Des études caryotypiques ont montré des anomalies cytogénétiques récurrentes dans certaines familles où des cas de mésothéliome avaient été observés. Ascoli et coll. [36] ont effectué des études de CGH sur des échantillons tumoraux de cas familiaux présentant un mésothéliome pleural. Des pertes chromosomiques localisées en 1p, 6q, 9p, 13q et 14q ont été mises en évidence mais ces altérations sont également retrouvées dans les mésothéliomes sporadiques. Une perte de matériel génétique en 9p a été l'unique altération mise en évidence par Musti et coll. [37] chez 2 sœurs sur 3 atteintes de mésothéliome, probablement exposées à l'amiante de façon familiale (père travaillant dans une usine d'amiante), suggérant que plusieurs gènes suppresseurs de tumeur pourraient être présents sur ce locus.

Actuellement, il n'y a pas de gène candidat identifié prédisposant au mésothéliome. Peu d'études ont été effectuées pour déterminer le rôle éventuel de gènes tels que ceux jouant un rôle dans les processus de détoxification. Des mutations du gène NF2, responsable de la maladie génétique, neurofibromatose de type 2, sont très fréquemment observées dans le mésothéliome. Toutefois, le mésothéliome n'est pas une pathologie associée à la neurofibromatose de type 2. Un cas de mésothéliome a été rapporté chez un sujet jeune présentant une mutation constitutionnelle du gène NF2 exposé à l'amiante, suggérant que la mutation pourrait favoriser la survenue de cette tumeur chez les sujets exposés [38]. Les données expérimentales sont en faveur d'un rôle important de ce gène dans le mésothéliome, car les souris hémizygotés *Nf2* présentent une susceptibilité accrue au mésothéliome induit par l'amiante [39].

Recommandations

Le rôle de l'amiante comme principal agent étiologique du MPM est acquis. La relation dose-effet a été démontrée, sans qu'il soit possible d'identifier un niveau d'exposition cumulée en dessous duquel il n'existe pas d'excès de risque de la maladie. Il est donc recommandé de cibler les populations exposées à l'amiante comme principale population à risque (A).

Il existe une différence importante dans le risque de mésothéliome attribuable à l'amiante entre les hommes et les femmes. L'origine de cette différence n'est pas clairement identifiée à ce jour. On ne peut pas affirmer qu'elle résulte uniquement d'erreurs d'identification des expositions à l'amiante, notamment dans les situations d'expositions faibles et environnementales.

Il est donc recommandé de continuer les recherches sur les autres facteurs étiologiques potentiels, notamment dans les populations de sexe féminin en raison de la moindre prévalence des expositions à l'amiante (A).

Question 2 – Quelles sont les méthodes utilisables pour évaluer une exposition à l'amiante ?

La probabilité de voir apparaître un mésothéliome dans les suites d'une exposition à l'amiante dépend de 2 paramètres : – d'une part le délai écoulé par rapport au début de l'exposition : un temps de latence de plusieurs dizaines d'années, d'autant plus long que l'exposition a été faible, a été rapporté ;

– d'autre part, la dose cumulée d'amiante exprimée en f/ml d'air x nombre d'années d'exposition, c'est-à-dire prenant en compte la somme des épisodes d'exposition, chaque épisode étant évalué par le produit entre la concentration moyenne d'exposition pendant l'épisode et la durée de cet épisode. Comme pour l'exposition cumulée au tabac exprimée en paquets-années, cet indicateur d'exposition ne prend pas en compte le débit de dose et la notion de pic d'exposition. Ainsi, 10 f/ml x années délivrés sur 1 an n'ont probablement pas la même signification que sur 10 ans.

Nous focaliserons sur les méthodes pouvant être mises en œuvre pour estimer l'exposition antérieure à l'amiante.

Anamnèse professionnelle et environnementale

L'interrogatoire dirigé du patient est destiné à repérer des expositions anciennes, professionnelles ou environnementales.

Deux grands types d'outils sont utilisés :

– d'une part des questionnaires spécifiques, portant directement sur la manipulation de matériaux contenant de l'amiante ou des tâches certainement associées à une exposition à l'amiante.

– d'autre part des questionnaires non spécifiques, portant essentiellement sur les calendriers professionnels et les calendriers résidentiels, susceptibles d'être croisés dans un deuxième temps avec des bases de données (matrices emploi-exposition ou systèmes d'information géographiques éventuellement complétés par une expertise) permettant de déterminer une probabilité d'exposition. Ces derniers outils ont vocation à documenter des situations d'exposition professionnelle à l'amiante de façon générale, à partir d'informations recueillies auprès d'hygiénistes industriels et/ou à l'aide de métrologies [40, 41]. La base de données EVALUTIL doit être mentionnée (<http://www.isped.u-bordeaux2.fr/2IRIS/LSTE/FR-LSTE-EVALUTIL.htm>). Elle donne accès à des données métrologiques et descriptives issues de la littérature scientifique et de rapports techniques d'organismes de prévention et de l'industrie. Outre la base de données sur l'amiante, le site Evalutil permet aussi l'accès à une matrice emplois-exposition pour l'amiante, fournissant pour chaque emploi-période des informations sur les paramètres de probabilité, intensité et fréquence de l'exposition (10 692 emplois-période documentés) [42].

Il convient de souligner que la majorité des situations d'exposition antérieure à l'amiante est survenue en milieu de

travail, ce qui doit faire considérer l'interrogatoire professionnel comme l'élément clé du repérage d'expositions antérieures. Le calendrier professionnel consiste en un relevé exhaustif des métiers (métier = poste de travail dans un secteur d'activité précis) successivement occupés par un sujet donné, avec une liste des tâches réellement réalisées.

L'avantage des questionnaires spécifiques est d'amener les patients à se remémorer les épisodes d'exposition les plus vraisemblables, même dans des circonstances inhabituelles. L'inconvénient est d'induire un biais de mémorisation chez les sujets ayant un mésothéliome, ce d'autant que les réponses peuvent induire des conséquences médico-sociales (cf chapitre spécifique).

L'avantage des questionnaires non spécifiques est à l'inverse d'éviter ce biais de mémorisation. En revanche, cette approche peut induire des erreurs d'appréciation. En fonction de la sensibilité et de la spécificité de la matrice (ou de la démarche d'expert) utilisée, les erreurs peuvent être dans les deux sens (par excès, ou par défaut).

Les études épidémiologiques utilisant ces questionnaires ont permis d'identifier des métiers, tâches ou secteurs d'activité associés à un excès de risque de mésothéliome pleural.

Ces situations professionnelles sont en règle générale associées à une exposition à l'amiante, sans qu'il soit possible à ce jour d'évaluer la contribution de l'exposition à d'autres nuisances présentes dans ces mêmes situations.

Le *tableau II* résume les données obtenues à partir d'articles ayant documenté les métiers les plus fréquemment observés dans des registres de mésothéliomes [41, 43-48].

Le *tableau III* résume les situations d'exposition à l'amiante ou les métiers rapportés en excès dans les études cas-témoins en population sur le mésothéliome pleural [7, 40, 42, 49-53].

Il n'est pas possible d'établir de liste exhaustive des métiers ou secteurs d'activité associés à un risque accru de mésothéliome pleural, à partir des données de la littérature. On note toutefois que plusieurs métiers ont été associés à un risque relatif supérieur à 2, de façon reproductible. C'est le cas par exemple des plombiers-tuyauteurs, des électriciens, des charpentiers-ébénistes, et de diverses professions de la construction. De façon analogue, de nombreux secteurs d'activité sont associés à un sur-risque de mésothéliome dans de multiples études : chantiers navals, industrie de production et manufacture d'articles en amiante, industrie de la construction, etc. La liste des situations d'exposition en vue d'une identification « simplifiée » des expositions antérieures ne saurait être restreinte à ces seuls métiers ou secteurs.

Bien que les données de la littérature suggèrent un degré de pouvoir cancérigène pleural différent entre l'amiante chrysotile et les amiantes amphiboles, en pratique, les questionnaires ne permettent pas d'établir de distinction entre les expositions à ces deux types de fibres.

Tableau II.
Données épidémiologiques et risque de mésothéliome pleural : registres.

Étude/Auteur/Date	Description méthodologique	Message Principal			Niveau de preuve
Teta et coll., 1983 [41]	Registre des mésothéliomes du Connecticut 1955-1977 n = 201 cas (dont 137 cas = plèvre) Population de référence : sujets décédés dans la même période. Prise en compte de l'ensemble du calendrier professionnel (7 dates évaluées).	Excès significatif de mésothéliome RR charpentiers-ébénistes plombiers tuyauteurs industrie du caoutchouc	2,25	*	4
			3,87	*	
			5,08	**	
Peto et coll., 1995 [47]	Registre des mésothéliomes d'Angleterre-Pays de Galles-Écosse 1968-1991 ; n = 11481 cas (9614 hommes, 1867 femmes). Prise en compte du dernier métier. Population de référence : population générale d'Angleterre-Pays de Galles	Chez les hommes, PMR ouvriers métallurgistes Carrossiers Plombiers Charpentiers Electriciens Tapissiers en ameublement Ouvriers de construction sans précision Chauffagistes Ouvrier de centrale électrique Chimistes Tôliers Monteurs d'échafaudages Ajusteurs Ingénieurs de production sans autre précision Plâtriers Soudeurs Conducteurs de travaux de construction Dockers Ingénieurs en électricité Techniciens sans autre précision Manœuvres du bâtiment Techniciens de laboratoire Dessinateurs Opérateurs sur machine outil Peintres et décorateurs	700	***	4
			618	***	
			442	***	
			365	***	
			290	***	
			283	**	
			255	***	
			253	***	
			248	***	
			233	***	
			225	*	
			216	***	
			210	***	
			202	***	
			202	***	
			196	***	
			195	***	
			187	***	
			171	*	
			164	***	
164	*				
160	*				
133	***				
131	*				
Yeung et Rogers, 2001 [48]	Registre des mésothéliomes d'Australie 1980-1985 n = 858 cas	– Exposition professionnelle à l'amiante certaine, probable ou possible dans 57 % des cas. – Distribution de l'origine des expositions à l'amiante retenue par secteur d'activité : – production d'amiante, manufacture d'amiante – chantiers navals – industrie de la construction – construction et maintenance ferroviaire – Distribution de l'origine des expositions à l'amiante par métier : – ouvriers – charpentiers – menuisiers – chaudronniers – ajusteurs – tourneurs	27,8 %		4
			23,2 %		
			14,1 %		
			9,6 %		
			14,8 %		
			13 %		
			10,6 %		
8,1 %					
McDonald et coll., 2001 [45]	Cas de mésothéliomes d'âge < 50 ans issus du registre SWORD (UK) entre 1990 et 1996 n = 115 hommes + 13 femmes avec calendrier professionnel Population de référence : données des recensements de 1960-1970-1980-1990	Excès de risque de mésothéliome dans 8 situations (RR [IC95 %]) Industrie de la construction – menuisiers – charpentiers – plombiers – électriciens – isolateurs – manœuvre Construction navale Fabrication d'articles en fibrociment Fabrication de produits minéraux non métalliques (incluant l'amiante)	8,9	[7,2-11]	4
			8,1	[6,1-10,6]	
			5	[3,4-7,1]	
			3,4	[2,5-4,5]	
			1,9	[1,4-2,6]	
			6,3	[4,7-8,4]	
			5,7	[2,1-12,5]	
			2,8	[1,3-5,4]	

Tableau II (suite)

Étude/Auteur/ Date	Description méthodologique	Message Principal	Niveau de preuve
Butnor et coll., 2002 [43]	1 445 cas de mésothéliomes aux USA (1322 hommes, 123 femmes) avec information disponible sur la source d'exposition l'amiante (série aux USA). Description des secteurs d'activité et des professions les plus fréquentes.	Secteurs d'activité par ordre décroissant de fréquence : – construction navale 20 % – Marine nationale 12 % – construction 9,3 % – isolation 7,1 % – chimie-pétrochimie 4,1 % – industrie ferroviaire 3,7 % – industrie automobile 3,5 % – métallurgie 3 % – industrie de l'amiante 2,7 % Métiers par ordre décroissant de fréquence : – tuyauteur 12,9 % – chaudronnier 7,7 % – agent de maintenance 6,2 % – opérateur sur machine 6,1 % – électricien 5,6 % – tôlier 1,5 %	4
Hemminki et Li, 2003 [44]	Registre suédois des cancers 1961-1998 n = 1531 cas de mésothéliome pleural vérifié histologiquement (1298 hommes, 233 femmes) Population de référence = population générale suédoise Prise en compte du métier au moment des recensements de 1960 et 1970	SIR pour le mésothéliome pleural chez les hommes sur la période 1961-1998 [IC 95 %] – plombiers 4,56 [3,42-5,95] – marins 2,83 [1,41-5,09] – maçons 2,23 [1,34-3,49] – ouvriers de mécanismes et articles métalliques 1,95 [1,69-2,25] – travailleurs de l'électricité 1,92 [1,49-2,44] – soudeurs 1,86 [1,20-2,75] – travailleurs de la chimie 1,57 [1,00-2,36] – travailleurs du bois 1,34 [1,07-1,67] – personnel des professions techniques, sciences chimiques, physiques et biologiques 1,22 [1,01-1,46]	4
Nesti et coll., 2003 [46]	Registre des mésothéliomes multirégional en Italie. 392 cas de mésothéliome pleural (291 cas confirmés histologiquement ; 213 hommes, 78 femmes), 34 cas de mésothéliome péritonéal, 3 cas de mésothéliome péricardique en 1997. Information sur l'origine de l'exposition disponible pour 54 % des sujets.	Distribution des secteurs d'activité professionnelle par ordre décroissant de fréquence par rapport aux situations d'expositions professionnelles repérées (≥ 5 %). – construction 17,6 % – industrie métallurgique 15,2 % – chantiers navals 14,4 % – industrie ferroviaire 9,6 % – Défense nationale 8 % – amiante-ciment 5,6 % – industrie des métaux/mécanique 5,6 % – textile 5,6 %	4

PMR : ratio de mortalité proportionnelle.

RR : risque relatif.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

*p < 0,05 ; **p < 0,01 ; ***p < 0,001.

Recommandations

L'anamnèse professionnelle et environnementale est l'outil fondamental pour repérer les expositions à l'amiante. Elle devrait être systématiquement utilisée chez tout patient atteint de MPM (A).

Son exploitation nécessite néanmoins une approche par des structures spécialisées comme les Consultations Spécialisées en Pathologie Professionnelle, lorsque les expositions à l'amiante ne sont pas évidentes (avis d'experts).

L'activité professionnelle (secteur d'activité et métier) considérée comme possiblement à l'origine de l'exposition à l'amiante devrait systématiquement figurer dans le dossier personnel du patient (avis d'experts).

Le clinicien peut se référer à des listes de secteurs d'activités, de professions et de gestes professionnels exposant à l'amiante pour évaluer l'importance de l'exposition (<http://www.sante-securite.travail.gouv.fr/mediatheque/pdf/medecin%20travail.pdf>) (C).

Tableau III.

Données épidémiologiques et risque de mésothéliome pleural : études cas-témoins en population.

Étude/Auteur/ Date	Description méthodologique	Message Principal	Nemplois	% exposés	Niveau de preuve
McDonald & McDonald, 1980 [40]	Etude cas-témoins au Canada + USA n = 668 cas Témoins hospitaliers : décédés de métastase pulmonaire d'un cancer non pulmonaire	Risque relatif de mésothéliome pleural – isolation – production et manufacture d'amianté (mines, moulins, manufacture, amiante-ciment) – activités associées à des sources de chaleur (sauf isolation) (protection contre la chaleur, intervention sur fours, chaudières, réparateur de machine à vapeur, fabrication de chaudière, plombier, chauffagiste, soudeur) – chantiers navals – construction	46 6,1 4,4 2,8 2,6		3
Muscat et Wynder, 1991 [50]	Etude cas-témoins de 124 cas (105 hommes, 19 femmes) pris en charge par le Memorial Sloan Kettering Cancer Center entre 1981 et le milieu des années 90 267 témoins = patients hospitalisés, sans maladie liée au tabac.	Exposition à l'amianté = probable dans 78 % des cas chez les hommes (16 % chez les femmes) Risque relatif de mésothéliome (chez les hommes) – chantier naval – construction et maintenance – autre emploi avec exposition à l'amianté	OR 82,9 8,3 3,2	[IC 95 %] [25,5- 269,1] [4,6-14,8] [1,4-7,2]	3
Spirtas et coll., 1994 [52]	n = 208 cas de mésothéliomes enregistrés dans plusieurs registres/programmes aux USA (Los Angeles, New-York, Vétérans), dont 183 pleuraux ou pleuraux + péritonéaux et 25 péritonéaux. n = 533 témoins décédés d'une autre cause (cancer, maladie respiratoire, suicide, mort violente exclus)	Risque de mésothéliome pleural attribuable à l'amianté : – chez l'homme : – chez la femme : Risque relatif de mésothéliome par activité : – construction et réparation navale – installation ou réparation de fours et chaudières – isolation – plomberie-chauffage	88 % 23 % OR 5,86 4,11 3,6 1,73	[IC 95 %] [76-95] [3-72] [3,79-9,04] [2,61-6,48] [2,50-5,18] [1,22-2,45]	3
Teschke et coll., 1997 [53]	51 cas de mésothéliome incidents en Colombie britannique entre 1990 et 1992 154 témoins, appariés sur âge ± 5 ans et sexe, ayant un cancer nasal ou de la vessie et tirés au sort sur les listes électorales de la même province.	Risque relatif significativement élevé de mésothéliome – ouvriers tôliers – plombiers – tuyauteurs – ouvriers de la construction navale – peintres – mécaniciens.	OR 9,6 8,3 5 4,5 3,2	[IC 95 %] [1,5-106] [1,5-86,3] [1,2-22,7] [1-23,7] [1-11,1]	3
Iwatsubo et coll., 1998 [7]	Étude cas-témoins dans 5 régions de France entre 1987 et 1993 : 405 cas de mésothéliome pleural histologiquement confirmés, 387 témoins hospitaliers indemnes de cancer pulmonaire ou de maladie liée à l'amianté.	Relation dose-effet avec excès de risque de mésothéliome pour de très faibles expositions cumulées (0,5 f/ml x années). Fréquence des expositions à l'amianté en fonction des secteurs d'activités et des professions (emplois des cas + témoins avec exposition à l'amianté ≥ 30 %). Secteurs d'activité :			
		– construction/réparation navale – réparation de véhicules à moteur et motocycles – industrie métallurgique (fer-acier) – construction – fabrication de produits chimiques de base (sauf fertilisants) – fabrication de structures métalliques – construction aéronautique – construction de machines et appareils (sauf électriques) – transport ferroviaire	70 62 51 487 52 65 51 54 76	79 % 71 % 61 % 54 % 54 % 49 % 31 % 30 % 30 %	3

Tableau III (suite)

Étude/Auteur/ Date	Description méthodologique	Message Principal	Nemplois	% exposés	Niveau de preuve
Iwatsubo et coll., 1998 [7]		Postes de travail : – plombiers et tuyateurs – mécaniciens de véhicules à moteur – maçons, briqueteurs, couvreurs – ajusteurs, assembleurs, fabricants d'instruments de précision – câbleurs électriques – tôliers – ajusteurs et assembleur de machines – charpentiers, menuisiers, parqueteurs	73 67 69 99 107 85 110 75	85 % 82 % 58 % 57 % 54 % 49 % 38 % 37 %	3
Agudo et coll., 2000 [49]	132 cas de mésothéliome pleural histologiquement confirmés (77 % hommes), 257 témoins hospitalisés, appariés sur sexe et âge, recrutés dans 2 régions d'Espagne, entre 1993 et 1996	Risque de mésothéliome pleural associé aux activités et postes de travail. Activités : – fabrication de plastiques et caoutchouc – industrie manufacturière (divers, incluant amiante ciment) – fabrication de produits minéraux non métalliques – fabrication de matériel de transport Postes de travail : – ouvriers de fabrication de produits non métalliques (incluant amiante-ciment) – blanchisseurs, nettoyeurs à sec, presseurs – imprimeurs – conducteur de machines – ajusteurs électriciens – plombiers – ouvriers de production divers – ajusteurs, monteurs et installateurs de machines – manutentionnaires et dockers – maçons briqueteurs	OR 2,66 2,47 2,23 2,08 21,17 17,91 11,9 10,76 9,10 7,49 3,89 3,59 2,42 1,99	IC95 % [1,11-6,39] [1,16-5,24] [1,22-4,09] [1,08-4] [4,45-101] [2,08-155] [1,41-101] [1,08-107] [1,68-49,4] [1,30-43,3] [1,5-10] [1,08-12] [1,36-4,28] [1,01-3,95]	3
Rödelsperger et coll., 2001 [51]	125 cas de mésothéliome pleural confirmé histologiquement, de sexe masculin, nationalité allemande, de la région de Hambourg, 125 témoins appariés sur région de résidence, sexe et année de naissance (\pm 5 ans).	Un excès de risque significatif de mésothéliome est observé dès le niveau d'exposition cumulée le plus bas ($> 0 - \leq 0,15$ f/ml x année), avec relation dose-effet. Secteurs d'activité et professions associées à un excès de risque significatif de mésothéliome : – <i>secteur d'activité</i> : – installation (bâtiment essentiellement) – production de métal – construction de moteurs et véhicules – <i>professions</i> : – plâtrier, couvreurs, carreleur, tapissier – opérateur sur moteur fixe ou équipement lourd – électricien – mécanicien, ajusteur, plombier – ouvrier de la production et du traitement des métaux	OR 4 3,20 3,18 3,67 3,40 3 2,82 2,09		3
Rolland et coll., 2005 [42]	Etude cas-témoins sur 19 départements en France dans le cadre du Programme National de Surveillance du Mésothéliome pleural. 375 cas de sexe masculin, diagnostiqués entre 1998 et 2002. 714 témoins appariés sur l'âge, le sexe et le département de résidence.	Excès de risque significatif de mésothéliome pleural pour les secteurs d'activité et professions suivants (profession et secteurs comportant au moins 20 sujets) – <i>secteur d'activité</i> – construction et réparation navale – transformation de l'amiante – chaudronnerie – plomberie – fabrication de constructions métalliques – menuiserie – construction de matériel ferroviaire roulant – travaux de construction – construction aéronautique et spatiale.	OR 9,40 9,30 6,48 4,26 3,25 2,75 2,40 1,96 1,89	[IC 95 %] [5,27-16,8] [3,42-25,3] [2,86-14,7] [2,03-8,92] [1,38-7,65] [1,18-6,39] [1,13-5,10] [1,32-2,91] [1,04-3,42]	

Tableau III (suite)

Étude/Auteur/ Date	Description méthodologique	Message Principal	Nemplois	% exposés	Niveau de preuve
		<i>professions</i>			
		– tuyauteur industriel	17,5	[5,13-59,7]	
		– chaudronnier-tôlier industriel	7,12	[3,71-13,7]	
		– plombier, chauffagiste	4,89	[2,03-11,8]	
		– soudeur sur métaux	4,50	[1,77-11,5]	
		– ouvrier non qualifié de formage de métal	4,11	[2,08-8,13]	
		– mécanicien d'entretien d'équipement industriel	3,22	[1,84-5,65]	
		– ONQ de métallurgie, verre, céramique, matériaux de construction	3,05	[1,21-7,66]	
		– ouvrier qualifié en métallurgie, verre, céramique, matériaux de construction	2,86	[1,14-7,15]	
		– monteur d'ensembles mécaniques	2,49	[1,28-4,84]	
		– ONQ des travaux publics et du travail du béton	2,46	[1,29-4,70]	
		– ONQ du gros œuvre du bâtiment	2,36	[1,21-4,62]	
		– ONQ travaillant par enlèvement de métal	2,12	[1,01-4,48]	
		– ONQ du travail du bois	2,10	[1,01-4,42]	
		– ONQ en montage, contrôle en mécanique	1,96	[1,10-3,49]	
		– ONQ du second œuvre du bâtiment	1,85	[1,09-3,16]	

OR : odds ratio. IC95 % : intervalle de confiance à 95 %. * : $p < 0,05$. ONQ : ouvrier non qualifié.

Dans la pratique, il importe de distinguer les modalités de l'évaluation des expositions dans trois circonstances :

- la réparation, pour laquelle la réglementation actuelle n'impose pas de reconstituer les expositions de manière précise, contrairement à ce qui était exigé jusque dans un passé récent ;
- le dépistage, qui ne devrait s'adresser qu'à des personnes dont l'exposition est avérée ;
- les enquêtes épidémiologiques, où toute erreur de classification peut entraîner soit un biais systématique (surestimation des expositions chez les cas par rapport aux témoins), soit une tendance vers la sous-estimation du risque réel (erreurs également réparties chez les cas et les témoins).

Le choix des outils d'évaluation de l'exposition dépendra donc de leur finalité, chaque outil étant adapté à un type précis d'étude.

Biométrie

La biométrie consiste en une quantification de l'amiante dans des échantillons biologiques, permettant, le cas échéant, d'identifier des sujets ayant un niveau de rétention d'amiante anormalement élevé dans l'arbre respiratoire (et témoignant d'une exposition antérieure anormale quelle que soit son origine).

Les aspects techniques de la quantification de l'amiante dans des échantillons biologiques (échantillonnage, préparation, techniques analytiques) ont été détaillés dans des recommandations élaborées par un groupe de travail de l'*European Respiratory Society* et ont fait l'objet d'une synthèse [54, 55].

Très schématiquement, deux principaux types d'analyses peuvent être mis en œuvre :

- la quantification des corps asbestosiques (CA) en microscopie optique qui peut être réalisée dans l'expectoration, le lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou le tissu pulmonaire ;

– la quantification des fibres d'amiante en microscopie électronique à transmission (MET) dans le LBA ou le tissu pulmonaire. Pour des raisons de faisabilité, seule l'utilisation du marqueur CA en microscopie optique dans l'expectoration peut se discuter dans une perspective de dépistage, et l'attention sera focalisée dans cette perspective exclusivement.

La mise en œuvre des techniques de MET est extrêmement lourde et non accessible à une pratique de routine. L'utilisation du marqueur CA dans le LBA est trop invasive pour être utilisée en dépistage et ne peut être envisagée que dans une démarche diagnostique. À partir d'une revue de la littérature, s'il apparaît que la spécificité et la valeur prédictive positive du marqueur CA en microscopie optique dans le LBA sont satisfaisantes (*tableau IV*) [56-60], la sensibilité du marqueur dans l'expectoration est la plupart du temps faible (inférieure à 50 %) [55]. Dès 1999, il avait été conclu qu'un niveau de rétention supérieur à 1 CA/ml dans le LBA était informatif, puisqu'il permettait de conclure avec confiance à l'existence d'une exposition antérieure significative à l'amiante (sans toutefois pouvoir affirmer son origine : professionnelle ou environnementale). En revanche, un résultat inférieur à 1 CA/ml ne permettait pas de conclusion définitive sur l'exposition pour divers motifs (exposition cumulée faible, exposition antérieure prédominante à de l'amiante chrysotile, variabilité inter-individuelle de la formation des CA).

Il est à signaler que des fibres d'amiante ont été identifiées et quantifiées dans d'autres échantillons que ceux mentionnés ci-dessus (ganglions lymphatiques, plèvre pariétale saine ou pathologique, épiploon, mésentère) [61]. Il a été rapporté que les fibres d'amiante pourraient se concentrer de façon hétérogène (avec d'autres particules minérales) dans la plèvre, avec une rétention augmentée au niveau des blackspots pleuraux, étroitement associés aux structures lymphatiques

Tableau IV.

Résultats de l'analyse minéralogique du LBA en microscopie optique en fonction de l'exposition professionnelle (questionnaire). (adapté de [55]).

Étude/Auteur/ Date	Description méthodologique	Message principal : résultats de la quantification des corps asbestosiques dans le LBA (CA/ml) et performance du LBA par rapport au questionnaire professionnel de l'analyse minéralogique						Niveau de preuve
		< 1 CA/ml	1 CA/ml	Se	Sp	VPP(b)	VPN(b)	
De Vuyst et coll., 1987 [56]	Pathologies variables 115 E ⁻ 215 E ⁺	107	8	84,2 %	93 %	95,8 %	75,9 %	4
		34	181					
Orlowski et coll., 1994 [59]	Plaques pleurales, mésothéliomes ou exposition possible	29	5	39,2 %	85,3 %	85,3 %	39,2 %	4
		45	29					
Pairon et coll., 1994 [60]	Pathologies variables 34 E ⁻ 74 E ⁺	29	5	73 %	93,3 %	96,7 %	57,1 %	4
		45	29					
Karjalainen et coll., 1994 [58]	Pathologies variables 30 E ⁻ 79 E ⁺ (anthophyllite ++)	28	2	64,1 %	92,9 %	93,2 %	62,9 %	4
		21	58					
Dumortier et coll., 1998 [57]	Pathologies variables 42 E ⁻ 64 E ⁺ Origine turque des patients	39	3	71,5 %	91,8 %	94,5 %	62,3 %	4
		23	41					
Méta analyse	221 E ⁻ 432 E ⁺	203	18	71,5 %	91,8 %	94,5 %	62,3 %	4
		123	309					

(a) études regroupées car provenant de la même équipe et ayant utilisé les mêmes modalités d'évaluation de l'exposition. (b) VPP et VPN dépendent de la prévalence de l'exposition dans la population étudiée (valeurs non extrapolables à d'autres populations). E⁺ : exposition certaine à l'amiante ; E⁻ : absence d'exposition à l'amiante ; CBP : cancer bronchopulmonaire ; Se : sensibilité ; Sp : spécificité ; VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; LBA : liquide de lavage broncho-alvéolaire.

pleurales [62, 63]. Cette accumulation préférentielle des fibres dans des régions localisées de la plèvre a été avancée comme une hypothèse explicative de l'induction de pathologies pleurales bénignes ou malignes, mais qui reste à démontrer.

La mise en œuvre de la biométrie (en général recherche de corps asbestosiques dans des prélèvements biologiques) n'est pas nécessaire aux approches cliniques courantes (diagnostic et réparation médico-légale) dans le domaine du mésothéliome pleural. En revanche, l'outil biométrie (en microscopie optique ou en microscopie électronique) garde son utilité pour les protocoles de recherche et les études à visée étiologique (notamment la détermination de la variété d'amiante en rétention).

Une biométrie négative (niveaux de rétention de corps asbestosiques en microscopie optique ou de fibres identifiées en microscopie électronique inférieurs aux valeurs-seuils témoignant d'une rétention anormale par rapport à la population générale) ne permet pas d'éliminer une exposition suffisante pour induire un mésothéliome.

Recommandations

Dans une optique de repérage de populations à risque de MPM, susceptibles d'être incluses dans des programmes de dépistage, la seule méthode biométrie envisageable serait la recherche des corps asbestosiques dans l'expectoration (avis d'experts).

Cependant, il n'est pas démontré à ce jour que l'analyse biométrie des corps asbestosiques dans l'expectoration apporte des informations supplémentaires par

rapport à une anamnèse bien conduite pour le repérage des expositions avérées à l'amiante en population générale (avis d'experts).

Question 3 – Y-a-t-il une place pour le dépistage du mésothéliome ? Si oui avec quels outils ?

Données générales sur le dépistage – Application au mésothéliome pleural

Critères de justification d'un programme de dépistage du mésothéliome [64]

L'importance du mésothéliome pleural peut être jugée par sa fréquence, sa gravité, ou son coût pour la société :

– la fréquence est estimée par son incidence (fréquence des nouveaux cas de mésothéliome pendant une période donnée) et par sa prévalence (fréquence des cas de mésothéliome existants à un moment donné).

– la gravité est jugée par la mortalité (fréquence des décès dus au mésothéliome dans la population), la létalité (la probabilité de décès chez les personnes qui ont le mésothéliome), par l'incidence des complications ou la prévalence des séquelles.

– le coût de la maladie doit être évalué en termes de coûts directs pour le système de santé et, si possible, de coûts indirects pour les individus malades et pour la société.

La phase préclinique est l'intervalle de temps entre le moment où le mésothéliome est présent et celui où il com-

mence à se manifester cliniquement. Si la phase préclinique est toujours courte le dépistage ne présente pas d'intérêt, car il détecterait essentiellement des malades déjà symptomatiques.

La performance des tests de dépistage doit être jugée en gardant en mémoire que :

- l'application précoce d'un test se manifeste habituellement par un défaut de sensibilité.

- la sensibilité et la spécificité varient en ordre inverse lorsque le seuil de positivité des résultats du test peut être fixé à différents niveaux du paramètre mesuré par le test. Le programme de dépistage doit donc inclure une stratégie de confirmation de la présence du mésothéliome après un premier test positif.

- les valeurs prédictives dépendent de la sensibilité et de la spécificité mais surtout de la prévalence du mésothéliome dans la population dépistée. Plus on se rapproche du dépistage en population générale, c'est-à-dire d'une situation de prévalence faible, plus basse est la valeur prédictive d'un test positif. À l'inverse, plus on se rapproche du diagnostic clinique, c'est-à-dire d'une situation de prévalence élevée, meilleure est la valeur prédictive d'un test positif.

- le test doit fournir des résultats identiques lorsqu'il est interprété, en conditions réelles, par des observateurs différents dans des laboratoires différents. L'obligation de se référer à la valeur normale propre à chaque laboratoire fait douter de la possibilité actuelle de standardiser les tests pour le diagnostic du mésothéliome.

La détection du mésothéliome doit être suivie d'un traitement efficace. L'efficacité du programme de dépistage, comprenant l'ensemble des démarches de diagnostic précoce et de traitement chez les personnes détectées et l'ensemble des mesures de précaution prises, doit avoir été démontrée. L'efficacité du programme de dépistage est définie comme un rapport avantages/inconvénients plus grand pour une population soumise au dépistage que pour une population qui n'y serait pas soumise.

La démonstration de cette efficacité doit respecter les critères habituels de causalité : l'étude doit être comparative, permettre la mise en évidence d'une association significative, tant du point de vue clinique que statistique, entre programme et apparition des effets observés, et être exempte de biais majeur, notamment du biais de l'intervalle latent. En effet, les sujets dont le mésothéliome est détecté par dépistage semblent toujours bénéficier d'un gain en survie, même si le traitement précoce n'est pas plus efficace que le traitement appliqué plus tardivement. De plus, le dépistage ne sera jugé comme efficace que si le gain effectif de survie est supérieur aux inconvénients liés au fait, pour les malades, d'être diagnostiqués et soumis à des traitements plus tôt et, pour les personnes sans mésothéliome, d'être soumis à des tests inutiles.

Critères d'acceptabilité d'un programme de dépistage

Un programme de dépistage ne peut atteindre sa pleine efficacité que si le système de santé et les populations ciblées acceptent ses modalités. Le dépistage sera acceptable si le système de santé :

- peut atteindre la population pour laquelle l'efficacité du traitement est démontrée ;

- dispose des compétences pour appliquer les tests de dépistage et de confirmation, puis traiter et suivre les malades ;

- sait prendre en charge les faux positifs et les faux négatifs ;

- est capable d'absorber la charge accrue de travail ;

- dispose des ressources financières nécessaires.

L'acceptabilité du dépistage par les sujets ciblés concerne les tests de dépistage, la stratégie de confirmation, le traitement et les résultats faussement positifs ou négatifs. L'acceptabilité des faux résultats est particulièrement importante à envisager. Un patient faussement positif au test de dépistage est exposé à une stratégie de confirmation inutile et, éventuellement, à un traitement inutile. Un patient faussement négatif peut aussi entraîner une prise de risque, pour autrui ou soi-même, liée à la méconnaissance de la maladie. Le fait d'être faussement rassuré peut aussi avoir comme conséquence pour le patient de ne plus envisager la possibilité d'être malade. Enfin, les résultats faussement positifs et négatifs peuvent avoir des effets psychologiques.

Application des critères généraux de dépistage au mésothéliome pleural

Lors de la Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante, le jury avait conclu que l'impact médico-social du dépistage du mésothéliome devait être évalué (Conférence de consensus, 1999).

Fréquence de la maladie

On estime que la fréquence du mésothéliome pleural dans une population non exposée est de moins de 1 cas/million d'habitants par an. Il est estimé que cette fréquence est en France d'environ 100 cas/million et par an chez les hommes exposés (et pourrait être plus importante dans les sous-groupes ayant eu des niveaux cumulés d'exposition très élevés ; l'information sur le chiffre précis n'est pas encore disponible en France).

Le mésothéliome étant une maladie rare (moins de 1000 cas par an en France), et les expositions à l'amiante étant fréquentes dans la population (20 à 25 % des hommes âgés de plus de 60 ans ont eu au moins un emploi qui les a exposés) [65], la probabilité de voir apparaître un mésothéliome est extrêmement faible en dehors des expositions professionnelles avérées. Du fait de la spécificité de cette affection par rapport à l'amiante, les études épidémiologiques ont détecté des risques significatifs pour des expositions très faibles, mais les conséquences en terme de santé publique demeurent certainement marginales : si on extrapole à la population française les résultats du PNSM, 65 % des mésothéliomes observés chez l'homme (soit environ 400 cas) correspondent à des niveaux d'exposition supérieurs à 0,6 f/ml x années. De tels niveaux sont observés dans 16,5 % de la population (soit environ 1 200 000 hommes de plus de 60 ans).

L'accès à une intervention thérapeutique précoce modifiant significativement le cours évolutif de la maladie

Les survies les plus longues ont été rapportées chez les sujets traités au stade T1a de l'International Mesothelioma Interest Group (IMIG ; T1a : tumeur ne touchant que la plèvre pariétale) [66], sans qu'il soit possible d'éliminer un artefact lié à un diagnostic plus précoce [67].

La performance des outils de dépistage

Les outils actuellement proposés concernent soit l'imagerie thoracique, soit des marqueurs biologiques. Seuls ces derniers comportent des résultats permettant d'en évaluer la performance en terme de dépistage, sans que des études spécifiques en ce sens soient disponibles (cf infra).

La disponibilité et l'acceptabilité de ces outils (pour la société et pour les individus concernés).

Deux types d'outils sont disponibles, qui sont détaillés plus loin. On peut cependant avancer quelques estimations chiffrées d'une simulation de dépistage sur la population masculine, plus fréquemment exposée à l'amiante et dans laquelle le nombre de mésothéliomes est le plus important. Sur la base d'un test/outil de dépistage ayant une sensibilité de 80 % et une spécificité de 95 %, et en faisant l'hypothèse que la totalité des 600 cas incidents annuels de mésothéliomes chez l'homme sont observés dans la population âgée de plus de 50 ans qui a été exposée à l'amiante (hypothèse maximaliste ; la population âgée de plus de 50 ans représente environ 30 % de la population masculine en 2005), le test/outil appliqué à 25 % de la population masculine âgée de plus de 50 ans (soit environ 2 250 000 personnes) va détecter chaque année 480 cas et entraîner 112 470 faux positifs, et 120 faux négatifs.

Compte-tenu des données actuellement disponibles sur le mésothéliome pleural (fréquence, pronostic, thérapeutique) et des performances (sensibilité, spécificité) des outils de dépistage (imagerie thoracique, marqueurs biologiques) qui peuvent être mis en œuvre, l'intérêt médical et de santé publique d'un dépistage n'est pas à ce jour démontré.

Outils

Dans la mesure où il n'y a pas d'étude disponible permettant une évaluation satisfaisante de l'intérêt du dépistage pour le mésothéliome, il est licite de documenter les outils susceptibles d'être proposés.

La connaissance des formes cliniques du mésothéliome permet d'envisager 2 types d'approche.

Imagerie thoracique

La radiographie de face en incidence postéro-antérieure en position debout est peu sensible pour la détection d'un épanchement pleural de faible ou moyenne abondance. Un volume d'épanchement de 175 mL est nécessaire pour obtenir un comblement du cul-de-sac costo-diaphragmatique [68]. Certains épanchements jusqu'à 500 mL peuvent être méconnus par cette technique (localisation dite sous-pulmonaire de l'épanchement qui ne modifie apparemment pas la forme du cul-de-sac). La radiographie de profil est un peu

plus sensible car elle montre mieux un comblement du cul-de-sac postérieur. La technique radiographique la plus sensible est le cliché en décubitus latéral qui n'est plus pratiqué compte tenu des performances de l'échographie pleurale. Cette dernière est la technique la plus sensible pour détecter un épanchement pleural liquidien.

L'échographie est une technique simple et sensible pour détecter un épanchement pleural mais n'offre pas une analyse complète de la cavité pleurale. Une lésion purement solide ou séparée de la fenêtre acoustique par l'air ou le cadre osseux peut être méconnue. Chez des patients ayant une échographie pleurale normale, un volume d'épanchement de 5 mL \pm 15 mL (0-90 mL) a pu être mis en évidence [69]. L'échographie est une excellente méthode de guidage des biopsies de plèvre, facile et simple à réaliser et sans danger. Une sensibilité et spécificité de 77 et 88 % ont été rapportées [70] dans le diagnostic du mésothéliome, supérieures à celles obtenues par biopsie à l'aveugle à l'aiguille d'Abrams. La biopsie sous thoracoscopie, qui permet de faire un bilan d'extension dans le même temps lui est toutefois généralement préférée.

L'épanchement pleural et l'épaississement pleural sont les deux signes susceptibles de traduire la présence d'un mésothéliome sur un examen tomodensitométrique thoracique (TDM). Ils sont souvent associés et ne présentent pas de caractère spécifique. Les épaississements des mésothéliomes sont toutefois très différents des aspects rencontrés au cours des plaques pleurales et des diverses manifestations de la fibrose pleurale viscérale bénigne liée à l'amiante. Devant un épaississement pleural attesté par un examen TDM, certains caractères sont en faveur de la malignité (sans distinction possible des tumeurs primitives ou secondaires). Ces caractères sont : le caractère circonférentiel de l'épaississement, la localisation médiastinale, et le caractère nodulaire qui sont retrouvés dans respectivement 73, 73 et 55 % des épaississements malins alors qu'ils ne sont présents que dans 0, 12 et 25 % des épaississements bénins. La présence d'un épanchement associé, de plaques pleurales ou de la rétraction d'un hémithorax ne sont d'aucune aide pour les distinguer [71].

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a un rôle limité dans le mésothéliome car les aspects ne sont pas spécifiques et similaires à ceux des tumeurs pleurales secondaires voire des anomalies bénignes liées à l'amiante. Toutefois, la comparaison de l'IRM avec injection de Gadolinium et de la TDM est en faveur de l'IRM qui montre mieux les épaississements focaux et le rehaussement des scissures interlobaires [72]. La sensibilité et spécificité de l'IRM sont voisines pour détecter une maladie pleurale maligne, respectivement 100 et 93 % [73].

La tomographie par émission de positrons (TEP) présente un intérêt majeur dans le bilan d'extension mais ne se conçoit pas, compte tenu de son coût et sa disponibilité, comme une technique de dépistage [74].

Le suivi post-professionnel proposé aux personnes antérieurement exposées à l'amiante va comporter de plus en plus fréquemment un examen tomodensitométrique thoracique

initial à partir de l'âge de 50 ans (selon un protocole d'examen et de lecture spécifique). Si la découverte d'un épanchement pleural conduit à une procédure diagnostique codifiée (comportant notamment une thoracoscopie avec biopsies), la stratégie d'exploration complémentaire des épaissements pleuraux ne fait pas l'objet d'un consensus validé.

Recommandations

Lorsqu'un examen tomographique a mis en évidence une anomalie, il est indispensable qu'une stratégie d'exploration diagnostique complémentaire soit proposée et évaluée afin de préciser l'intérêt ou non des marqueurs biologiques, l'intérêt ou non de la TEP, de l'IRM, et la périodicité de ces examens (A).

Une étude pilote devrait être proposée en ce sens à partir des 4 régions impliquées dans le programme expérimental de surveillance post-professionnelle « amiante », programme mis en place après la Conférence de Consensus de 1999 (avis d'experts).

Marqueurs biologiques

La découverte de nouveaux antigènes tumoraux exprimés dans d'autres types de cancers les a fait rechercher dans le mésothéliome. Même s'il s'agit d'études portant sur un petit nombre de cas, elles méritent d'être signalées ici. En effet, si un seul marqueur est insuffisamment spécifique ou sensible pour l'évaluation d'une suspicion de mésothéliome, l'utilisation de plusieurs marqueurs peut présenter un intérêt.

Deux grands types de marqueurs biologiques peuvent être discutés dans une perspective de dépistage vis à vis du mésothéliome : des marqueurs de susceptibilité génétique qui permettraient d'identifier des populations à risque accru ; des marqueurs précoces témoignant d'un développement du processus tumoral chez des personnes par ailleurs asymptomatiques. Le *tableau V* [36, 75-84] résume les résultats des principales publications dans ce domaine.

Les études de polymorphisme génétique portent généralement sur des gènes impliqués dans les processus de détoxification et de réparation de l'ADN ; elles permettent d'appréhender des susceptibilités individuelles. Ces gènes ont pour effet de moduler les dommages faits à l'ADN par des substances génotoxiques et sont susceptibles de modifier l'étendue des dommages au génome qui sont produits par ces substances. Sachant que la cancérogenèse est un processus complexe, multi-étapes, mettant en jeu des altérations de plusieurs gènes, la mise en évidence d'un génotype associé à un plus fort risque de cancer ne signifie pas que le polymorphisme considéré est un facteur causal, mais seulement un facteur augmentant le risque. Dans le MM, peu de données sont disponibles dans ce domaine.

Deux études ont abordé l'analyse des gènes impliqués dans les systèmes de détoxification. Une équipe finlandaise a observé une association entre le polymorphisme génétique des enzymes du métabolisme de détoxification, GSTM1 et NAT2, et le MM associé à une exposition à l'amiante ; les auteurs rapportent respectivement une augmentation de la fréquence

du génotype nul et de la fréquence du génotype acétylateur lent par rapport à des sujets normaux [77]. En revanche, Neri et coll. (2005) [80], en Italie, ont prouvé une plus forte proportion de sujets NAT2 acétylateurs rapides, par rapport à des contrôles normaux. Les raisons de ces différences ne sont pas connues ; elles pourraient être liées à des différences régionales (niveau, type et durée de l'exposition à l'amiante).

Sur le plan des marqueurs précoces, deux protéines, la mésothéline et l'ostéopontine font actuellement l'objet de recherches, dans le cadre du mésothéliome.

La mésothéline est une glycoprotéine de la surface cellulaire, liée au glycosyl phosphatidyl-inositol. Elle est produite sous forme d'un précurseur de 69 kDa qui est clivé en deux fragments, l'un de 40 kDa lié à la membrane cellulaire et l'autre soluble, de 31 kDa, aussi appelé MPF (megakaryocyte-potentiating factor). La mésothéline n'est pas à proprement parler un antigène tumoral car elle est exprimée dans les cellules mésothéliales normales de la plèvre, du péricarde et du péritoine. Cependant, la mésothéline est fortement exprimée dans certains cancers, tels que le cancer du pancréas, de l'ovaire et le mésothéliome. En raison de la distribution limitée de cette protéine dans les tissus normaux et aussi en raison de la présence de peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP) dans le sérum, la mésothéline est un marqueur potentiel de cancer [85].

L'ostéopontine est une glycoprotéine extracellulaire qui est exprimée principalement par les ostéoblastes ; elle fait le lien entre les cellules osseuses et la matrice extra-cellulaire. L'interaction entre l'ostéopontine et des récepteurs, plusieurs intégrines et CD44, a été rapportée dans la littérature. Cette protéine possède d'autres fonctions, notamment dans la réponse aux infections, le système immunitaire et la survie [86]. L'expression de l'ostéopontine a été trouvée augmentée dans de nombreux cancers humains de différentes origines. Dans le cancer, l'ostéopontine exerce ses effets paradoxaux, étant à la fois capable de favoriser le processus métastatique et de stimuler la réponse immunitaire cellulaire [86].

Il est intéressant de noter qu'une augmentation de l'expression des transcrits du gène *opn* a été observée, par hybridation soustractive, dans des mésothéliomes de rat provoqués par l'amiante (injection intra-péritonéale de 2 mg de crocidolite ; 59 % de fibres d'une longueur > 5 µm), par rapport au tissu normal (omentum) [87].

En résumé, les marqueurs biologiques comportant des données quantitatives permettant d'évaluer leurs performances dans l'optique d'un dépistage sont les peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP, mesurés par technique ELISA) et l'ostéopontine, dosés dans le sérum.

Les résultats de la détermination de SMRP sont disponibles dans deux séries : dans la série de Robinson et coll. [81], 40/48 cas de mésothéliome confirmé ont un test positif (sensibilité de 83 %), contre 10/228 sujets atteints de pathologie inflammatoire pulmonaire (2/92), de cancer bronchopulmonaire (1/22), de cancer du sein (0/3), d'autre cancer (0/5), d'une pathologie pleurale non tumorale (0/20), d'une patho-

Tableau V.
Marqueurs biologiques et mésothéliome pleural.

Étude/Auteur/ Date	Description méthodologique	Résultat/Message Principal	Niveau de preuve
Bolognesi et coll., 2002 [75]	Etude de la fréquence des micronoyaux (sang circulant). Sujets exposés ou non à l'amiante, 1996-2000, Italie : MM (17H, 4F), CBP (35H, 2F), benin respiratoire (28H, 5F), sain (45H, 18F) (n exposés = 19, 7, 5, 5 respectivement).	Fréquence augmentée dans le groupe MM (seul groupe avec augmentation significative) par rapport à tous les autres groupes. Pas de différence entre exposés/non exposés dans les différents groupes. Pas de relation avec amiante => MN = indice de susceptibilité à MM.	4
Hirvonen et coll., 2002 [78]	Polymorphisme du gène <i>MnSOD</i> mitochondrial. ADN lymphocytes. Sujets = 124 calorifugeurs (forte exposition) dont 61 avec MM ou asbestose et/ou plaques pleurales.	Pas de modification de <i>MnSOD</i> entre les groupes. [analyse du phénotype par PCR-RFLP].	4
Hirvonen et coll., 1995 [77]	Etude génotype de cas de MM, pour les gènes <i>GSTM1</i> et <i>NAT2</i> . 44 cas de MM (37H, 4F) comparés à 270 sujets (donneurs de sang). Définition de l'exposition = interview.	Augmentation significative de la fréquence de génotype <i>GSTM1</i> nul et <i>NAT2</i> acétylateurs lents dans les cas de MM ; respectivement : OR = 1,8 (IC 95 % : 1,0-3,5) et OR = 2,1 (IC 95 % : 1,1-4,1) Association <i>GSTM1</i> nul et <i>NAT2</i> lent augmente le risque (OR = 3,6 ; 1,3-9,6).	4
Neri et coll., 2005 [80]	Génotype de <i>mEH</i> , <i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>NAT2</i> , <i>CYP1A1</i> <i>Msp1</i> . Cas = 80 MM entre 1996 et 2003. Témoins normaux = 255 (partie d'une étude cas-témoin sur maladie cardio-vasculaire et polymorphisme).	Augmentation du génotype <i>NAT2</i> rapide dans le MM. Augmentation du génotype <i>mEH</i> de faible activité, surtout avec exposition amiante faible. Synergie <i>mEH-NAT2</i> ; <i>mEH-GSTM1</i> ; <i>NAT2-GSTM1</i> . Interactions gène-environnement et gène-gène.	4
Robinson et coll., 2003 [81, Mise à jour en 2005]	Dosage de la mésothéline sérique (ELISA). Série de cas : MM (39H, 5F ; entre 1997 et 2002) ; pathologies pleurales bénignes ou malignes (non méso) ; maladies pulmonaires malignes (non pleurales) ; pathologies pulmonaires malignes (non pleurales) ; maladie pulmonaire inflammatoire (non pleurale) ; sujets normaux. N = 44 ; 38 ; 30 ; 92 ; 68 (dont 28 sans exposition et 40 avec exposition amiante).	Augmentation significative de la mésothéline dans MM (37/44) vs normaux exposés (p = 0,0003) et non exposés (p = 0,0002). Mise à jour 2005 : 4 MM en plus ; Augmentation chez 40/48 MM (exposés : p < 0,001 ; non exposés, p < 0,001). Pas d'augmentation dans les autres groupes. Sensibilité = 84 % (95 % CI 73-93). Spécificité = 100 %/autres pathologies pleurales (IC95 % : 91-100). 7/40 normaux exposés avaient mésothéline > non exposés ; 3 développèrent un MM 15, 26, 69 mois plus tard. 1 cas de cancer bronchique. Les 3 autres RAS après 8 ans. Augmentation avec la taille de la tumeur ; concentration plus élevée dans les MM épithélioïdes par rapport aux sarcomatoïdes. Mésothéline sérique peut être un bon marqueur de mésothéliome.	3
Ho et coll., 2005 [79]	Etude de la mésothéline sérique et des anticorps dirigés contre la mésothéline. 69 MM (49M, 20F ; 27-80 ans) ; 24 cancers de l'ovaire (37-80 ans) ; 44 sujets normaux.	Mésothéline = 71 % des cas de MM ; 75 % de cancers de l'ovaire. ELISA pour la détection d'Ig dans le sérum de patients = 39,1 % MM ; 41,7 % cancer ovaire ; valeurs au dessus des sujets sains. P < 0,01 cancers (MM + ovaire) vs sujets sains. Mésothéline sérique = marqueur de MM et cancer de l'ovaire ; non présente chez les sujets sains.	3
Ascoli et coll., 2001 [36]	CGH dans famille avec plusieurs cas de MM (4 sœurs, 1 cousin parent). Mêmes cas que Ascoli et coll.. 1998.	Perte 1p, 6q, 9p, 13q et 14q. Modifications similaires à celles trouvées dans le cas sporadiques. Il faut cloner les gènes se situant sur ces loci.	4
Simon et coll., 2005 [82]	Étude d'un cas. Suivi de l'évolution tumorale en CGH = mésothéliome in situ (lésion non invasive) ; mésothéliome précoce, invasion débutante (T1) ; puis mésothéliome avancé. DNA extrait du tissu.	De nombreuses atypies présentes dans les stades avancés sont déjà présentes dans les stades plus précoces.	4
Filiberti et coll., 2005 [76]	Étude du PDGF-AB sérique. 93 MM, 33 CBP non à petites cellules, 51 contrôles exposés amiante à haut risque, 24 contrôles normaux.	Concentration PDGF-AB significativement plus élevée chez MM vs contrôles à haut risque et contrôles normaux, mais pas vs CBP non à petites cellules. Paramètre utile comme facteur pronostique.	4

Tableau V (suite)

Étude/Auteur/ Date	Description méthodologique	Résultat/Message Principal	Niveau de preuve
Pass et coll., 2005 [83]	Détermination de l'ostéopontine sérique (ELISA). 69 exposés amiante (questionnaire ATS), avec ou sans asbestose. 45 fumeurs ou ex-fumeurs non exposés. 76 MM (59 exposés amiante = 78 %). Immunohistochimie sur « tissue array ».	Quantité ostéopontine sérique : pas de différence entre exposés et non exposés. Quantité ostéopontine supérieure chez les exposés (P < 0,001) si exposés avec plaques pleurales et fibrose pulmonaire. Quantité ostéopontine fibrose > sans fibrose (p < 0,004). Durée de l'exposition à l'amiante et images radiologiques = variables indépendantes associées au niveau d'ostéopontine sérique. 38 échantillons testés sur « tissue array » = 36/38 positifs (94,7 %). Niveau d'ostéopontine sérique peut différencier exposés à l'amiante sans cancer de ceux avec MM.	4
Hiraki et coll., 2005 [84]	Dosage de RCAS1 et sRCAS1 (ELISA). Immunohistochimie. 38 MM et 8 effusions pleurales de MM. 45 effusions pleurales de cancer du poumon.	Niveau dans MM inférieur à celui du cancer du poumon (p = 0,019). Positivité tissu = 34/38 (89,5 %). Utilité pour le diagnostic de MM. Expression corrélée à la durée de survie.	4

H : homme ; F : femme.

SOD : superoxyde dismutase.

MM : mésothéliome malin.

MN : micronoyau.

RFLP : polymorphisme de longueur des fragments de restriction.

CBP : cancer bronchopulmonaire.

EH : époxyde hydrolase ; GST ; glutathion-S-transférase ; NAT : Nacétyl transférase.

RCAS1 : receptor-binding cancer antigen expressed in SiSo cells, s = fraction soluble.

PDGF : platelet-derived growth factor.

IC 95 % : intervalle de confiance à 95 %.

logie pleurale non tumorale liée à l'amiante (0/18), ou de sujets « non malades » non exposés (0/28) ou exposés à l'amiante (7/40). Dans ce dernier groupe, 3 des sujets positifs ont développé un mésothéliome 1 à 5 ans plus tard, et 1 cas a présenté un cancer bronchopulmonaire 4 ans plus tard [81]. Aucun des 33 sujets non malades exposés et négatif pour le dosage de la mésothéline n'a développé de cancer dans les 8 ans suivant le dosage. Dans une autre série [79], la détection d'anticorps sériques spécifiques de la mésothéline a été testée dans 3 groupes de sujets : le dosage était positif dans 27/69 mésothéliomes, 10/24 cancers épithéliaux de l'ovaire, et 0/44 donneurs présumés sains. Par ailleurs, il a été rapporté que les données d'immunomarquage montrent une hyperexpression de la mésothéline dans les tumeurs de l'ovaire, les tumeurs du pancréas, et probablement d'autres types de tumeurs [88].

L'ostéopontine a été dosée dans le sérum par une technique ELISA chez un groupe de 69 sujets ayant une pathologie pleurale et pulmonaire en rapport avec une exposition à l'amiante, 45 sujets sans exposition à l'amiante, et 76 sujets atteints de mésothéliome pleural [83]. Le groupe « mésothéliome » a un taux moyen d'ostéopontine significativement plus élevé que le groupe exposé sans mésothéliome ou le groupe non exposé (133 ± 10 ; 30 ± 3 et 20 ± 4 ng/ml, respectivement). Après une discussion sur le seuil qui doit faire retenir un résultat « anormal » du dosage, les auteurs con-

cluent que le taux sérique d'ostéopontine pourrait être utilisé pour identifier des sujets atteints d'un cancer lié à l'amiante. Toutefois, plusieurs éléments rendent cette conclusion très discutable : de nombreux autres types de cancers expriment l'ostéopontine (expression détectée en immunohistochimie au cours de cancers de l'estomac, du colon-rectum, du poumon et de l'ovaire ; expression détectée dans le sérum au cours de cancers du pancréas et du sein) ; aucune information n'est présentée sur le devenir des patients indemnes de mésothéliome au moment du dosage, en fonction de leur résultat de dosage.

Si l'intérêt de l'utilisation de marqueurs sériques reflétant la prolifération de cellules mésothéliales tumorales a été relancé, avec la mise en évidence d'une augmentation du taux de peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP) ou d'ostéopontine dans le sérum de patients présentant un mésothéliome pleural, le caractère très limité des informations disponibles ne permet pas de disposer d'une évaluation satisfaisante de la sensibilité (fonction du type de différenciation cellulaire et de l'importance de la prolifération), ni de la spécificité (présence du marqueur dans d'autres pathologies tumorales ou non).

L'intérêt en terme de dépistage de ces marqueurs doit être dissocié de leur intérêt potentiel en terme de diagnostic initial et/ou de suivi évolutif d'un mésothéliome avéré.

Recommandations

À partir des informations disponibles aujourd'hui, la performance des marqueurs biologiques du MPM ne peut être considérée comme suffisamment évaluée. De ce fait, il est recommandé à ce jour de ne pas utiliser les marqueurs biologiques disponibles dans une perspective de dépistage du MPM, y compris dans les populations exposées, en dehors de protocoles de recherche spécifiques (A).

Références

- 1 Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P : Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north western cape province. *Br J Ind Med* 1960 ; 17 : 260-71.
- 2 IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man: Asbestos. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1977 ; 14 : 1-106.
- 3 Bourdes V, Boffetta P, Pisani P : Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: Review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 2000 ; 16 : 411-7.
- 4 Camus M, Siemietycki J, Meek B : Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *New Eng J Med* 1998 ; 338 : 1565-71.
- 5 Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B : Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: A case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2001 ; 109 : 915-9.
- 6 Inserm. Expertise Collective : Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Paris, 1997, 434 pages.
- 7 Iwatsubo Y, Pairon JC, Boutin C, Menard O, Massin N, Caillaud D, et coll. Pleural mesothelioma: Dose-response relation at low levels of asbestos exposure in a french population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 133-42.
- 8 Hillerdal G : Mesothelioma: Cases associated with non-occupational and low dose exposures. *Occup Environ Med* 1999 ; 56 : 505-13.
- 9 IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans : Silica and some silicates. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Chem Hum* 1987 ; 42 : 1-289.
- 10 Metintas S, Metintas M, Ucgun I, Oner U. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to asbestos: Follow-up of a Turkish cohort living in a rural area. *Chest* 2002 ; 122 : 2224-9.
- 11 IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Man-made vitreous fibres. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2002 ; 81 : 1-381.
- 12 Comba P, Gianfagna A, Paoletti L : Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health* 2003 ; 58 : 229-32.
- 13 Bignon J, Monchaux G, Chameaud J, Jaurand MC, Lafuma J, Masse R : Incidence of various types of thoracic malignancy induced in rats by intrapleural injection of 2 mg of various mineral dusts after inhalation of 222Ra. *Carcinogenesis* 1983 ; 4 : 621-8.
- 14 Cavazza A, Travis LB, Travis WD, Wolfe JT 3rd, Foo ML, Gillespie DJ, et coll : Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996 ; 77 : 1379-85.
- 15 Ron E : Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003 ; 85 : 47-59.
- 16 Andersson M, Wallin H, Jonsson M, Nielsen LL, Visfeldt J, Vyberg M, et coll : Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to thorotrast: Incidence, histology and p53 status. *Int J Cancer* 1995 ; 63 : 330-6.
- 17 Van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Luhrs H, et coll : The german thorotrast study: Recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 1999 ; 152 : S64-71.
- 18 Ascoli V, Scalzo CC, Bruno C, Facciolo F, Lopercolo M, Granone P, et coll. : Familial pleural malignant mesothelioma: Clustering in three sisters and one cousin. *Cancer Lett* 1998 ; 130 : 203-7.
- 19 Cristaudo A, Foddis R, Vivaldi A, Buselli R, Gattini V, Guglielmi G, et coll : Sv40 enhances the risk of malignant mesothelioma among people exposed to asbestos : A molecular epidemiologic case-control study. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 3049-52.
- 20 Manfredi JJ, Dong J, Liu Wj, Resnick-Silverman L, Qiao R, Chahinian P, et coll. : Evidence against a role for SV40 in human mesothelioma. *Cancer Res* 2005 ; 65 : 2602-9.
- 21 Mulatero C, Suretheran T, Breuer J, Rudd RM : Simian virus 40 and human pleural mesothelioma. *Thorax* 1999 ; 54 : 60-1.
- 22 Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M : Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the cappadocian region of turkey. *Lancet* 2001 ; 357 : 444-5.
- 23 Carbone M, Pass HI, Rizzo P, Marinetti M, Di Muzio M, Mew DJ, et coll. : Simian virus 40-like DNA sequences in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994 ; 9 : 1781-90.
- 24 Cicala C, Pompetti F, Carbone M. Sv40 induces mesotheliomas in hamsters. *Am J Pathol* 1993 ; 142 : 1524-33.
- 25 Jaurand MC. [sv40 and cancer: A recurring debate]. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 5-7.
- 26 Vilchez RA, Butel JS. Emergent human pathogen simian virus 40 and its role in cancer. *Clin Microbiol Rev* 2004 ; 17 : 495-508.
- 27 Galateau-Salle F, Bidet P, Iwatsubo Y, Gennetay E, Renier A, Letourneux M, et coll. : SV40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary carcinoma, and non-malignant pulmonary diseases. *J Pathol* 1998 ; 184 : 252-7.
- 28 Galateau-Salle F, Bidet P, Iwatsubo Y, Gennetay E, Renier A, Letourneux M, et coll. : Detection of SV40-like DNA sequences in pleural mesothelioma, bronchopulmonary carcinoma and other pulmonary diseases. *Dev Biol Stand* 1998 ; 94 : 147-52.
- 29 Testa JR, Carbone M, Hirvonen A, Khalili K, Krynska B, Linnainmaa K, et coll. : A multi-institutional study confirms the presence and expression of simian virus 40 in human malignant mesotheliomas. *Cancer Res* 1998 ; 58 : 4505-9.
- 30 Strickler HD : A multicenter evaluation of assays for detection of SV40 DNA and results in masked mesothelioma specimens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ; 10 : 523-32.
- 31 Pilatte Y, Vivo C, Renier A, Kheuang L, Greffard A, Jaurand MC : Absence of SV40 large t antigen expression in human mesothelioma cell lines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000 ; 23 : 788-93.
- 32 Hübner R, Van Marck E : Reappraisal of the strong association between simian virus 40 and human malignant mesothelioma of the pleura (Belgium). *Cancer Causes and Control* 2002 ; 13 : 121-9.
- 33 Lopez-Rios F, Illei PB, Rusch V, Ladanyi M : Evidence against a role for SV40 infection in human mesotheliomas and high risk of false-positive pcr results owing to presence of sv40 sequences in common laboratory plasmids. *Lancet* 2004 ; 364 : 1157-66.
- 34 Ferber D : Public health. Creeping consensus on sv40 and polio vaccine. *Science* 2002 ; 298 : 725-7.
- 35 Huncharek M : Non-asbestos related diffuse malignant mesothelioma. *Tumori* 2002 ; 88 : 1-9.

- 36 Ascoli V, Aalto Y, Carnovale-Scalzo C, Nardi F, Falzetti D, Mecucci C, et coll. : DNA copy number changes in familial malignant mesothelioma. *Cancer Genet Cytogenet* 2001 ; 127 : 80-2.
- 37 Musti M, Cavone D, Aalto Y, Scattone A, Serio G, Knuutila S : A cluster of familial malignant mesothelioma with del(9p) as the sole chromosomal anomaly. *Cancer Genet Cytogenet* 2002 ; 138 :73-6.
- 38 Baser ME, De Rienzo A, Altomare D, Balsara BR, Hedrick NM, Gutmann DH, et coll. : Neurofibromatosis 2 and malignant mesothelioma. *Neurology* 2002 ; 59 : 290-1.
- 39 Fleury-Feith J, Lecomte C, Renier A, Matrat M, Kheuang L, Abramowski V, et coll. : Hemizygoty of nf2 is associated with increased susceptibility to asbestos-induced peritoneal tumours. *Oncogene* 2003 ; 22 : 3799-805.
- 40 McDonald AD, McDonald JC : Malignant mesothelioma in North America. *Cancer* 1980 ; 46 : 1650-6.
- 41 Teta MJ, Lewinsohn HC, Meigs JW, Vidone RA, Mowad LZ, Flannery JT : Mesothelioma in connecticut, 1955-1977. Occupational and geographic associations. *J Occup Med* 1983 ; 25 : 749-56.
- 42 Rolland P, Orolowski E, Ducamp S, Audignon-Durand S, Brochard P, Goldberg M : Base de données Evalutil. Evaluation des expositions professionnelles aux fibres. *Institut de veille sanitaire* 2005 ; 49 p.
- 43 Butnor K, Sharma A, Sporn T, Roggli V : Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: An analysis of 1445 cases. *Ann Occup Hyg* 2002 ; 46 : 150-3.
- 44.. Hemminki K, Li X : Time trends and occupational risk factors for pleural mesothelioma in Sweden. *J Occup Environ Med* 2003 ; 45 : 456-61.
- 45 McDonald JC, Edwards CW, Gibbs AR, Lloyd HM, Pooley FD, Ross DJ, et coll. : Case-referent survey of young adults with mesothelioma: Ii. Occupational analyses. *Ann Occup Hyg* 2001 ; 45 : 519-23.
- 46 Nesti M, Marinaccio A, Chellini E : Malignant mesothelioma in Italy, 1997. *Am J Ind Med* 2003 ; 1-9.
- 47 Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR : Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995 ; 345 : 535-9.
- 48 Yeung P, Rogers A : An occupation-industry matrix analysis of mesothelioma cases in Australia 1980-1985. *Appl Occup Environ Hyg* 2001 ; 16 : 40-4.
- 49 Agudo A, Gonzalez CA, Bleda MJ, Ramirez J, Hernandez S, Lopez F, et coll. : Occupation and risk of malignant pleural mesothelioma: A case-control study in Spain. *Am J Ind Med* 2000 ; 37 : 159-68.
- 50 Muscat JE, Wynder EL : Cigarette smoking, asbestos exposure, and malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1991 ; 51 : 2263-7.
- 51 Rodelsperger K, Jockel KH, Pohlabein H, Romer W, Woitowitz HJ : Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: Results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med* 2001 ; 39 : 262-75.
- 52 Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A : Malignant mesothelioma: Attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med* 1994 ; 51 : 804-11.
- 53 Teschke K, Morgan MS, Checkoway H, Franklin G, Spinelli JJ, Van Belle G, et coll. : Mesothelioma surveillance to locate sources of exposure to asbestos. *Can J Public Health* 1997 ; 88 : 163-8.
- 54 De Vuyst P, Karjalainen A, Dumortier P, Pairon JC, Monso E, Brochard P, et coll. : Guidelines for mineral fibre analyses in biological samples : Report of the ERS working group. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 1416-26.
- 55 Pairon JC, Dumortier P : Place des analyses biométriologiques dans l'évaluation rétrospective des expositions à l'amiante. *Rev Mal Respir* 1999 ; 16 : 1219-35.
- 56 De Vuyst P, Dumortier P, Moulin E, Yourassowsky N, Yernault JC : Diagnostic value of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1987 ; 136 : 1219-24.
- 57 Dumortier P, Coplu L, De Maertalaer V, Emeri S, Baris I, De Vuyst P : Assessment of environmental asbestos exposure in Turkey by bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Crit Care Med* 1998 ; 158 : 1815-24.
- 58 Karjalainen A, Anttila S, Mäntylä T, Taskinen E, Kyyrönen P, Tukiainen P : Asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid in relation to occupational history. *Am J Ind Med* 1994 ; 26 : 645-54.
- 59 Orłowski E, Pairon JC, Ameille J, Janson X, Iwatsubo Y, Dufour G, et coll. : Pleural plaques, asbestos exposure and asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Ind Med* 1994 ; 26 : 349-58.
- 60 Pairon JC, Orłowski E, Iwatsubo Y, Billon-Galland M, Dufour G, Chamming's S, et coll. : Pleural mesothelioma and exposure to asbestos : Evaluation from work histories and analysis of asbestos bodies in bronchoalveolar lavage fluid or lung tissue in 131 patients. *Occup Environ Med* 1994 ; 51 : 244-9.
- 61 Dumortier P, De Vuyst P : Translocation des fibres inhalées et pathogénèse des affections pleurales. In : P Astoul. Mésothéliome pleural. Elsevier eds. 2005 : 43-54.
- 62 Boutin C, Dumortier P, Rey F, Vierrat JR, De Vuyst P : Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 444-9.
- 63 Mitchev K, Dumortier P, De Vuyst P : 'black spots' and hyaline pleural plaques on the parietal pleura of 150 urban necropsy cases. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 1198-206.
- 64 Salmi L, Mathoulin S, Perez P, Lawson-Ayayi S : Dépistage et détection précoce en transfusion sanguine : Quand sont-ils indiqués ? *Transfusion Clinique et Biologique* 1997 ; 4 : 417-27.
- 65 Goldberg M, Banaei A, Goldberg S, Auvert B, Luce D, Gueguen A : Past occupational exposure to asbestos among men in France. *Scand J Work Environ Health* 2000 ; 26 : 52-61.
- 66 Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Vierrat 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.
- 67 Cullen MR : Serum osteopontin levels – is it time to screen asbestos-exposed workers for pleural mesothelioma? *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1617-8.
- 68 Collins JD, Burwell D, Furmanski S, Lorber P, Steckel RJ : Minimal detectable pleural effusions. A roentgen pathology model. *Radiology* 1972 ; 105 : 51-3.
- 69 Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, Dorffner R, Hormann MF, Grabenwoger F : Quantification of pleural effusions: Sonography versus radiography. *Radiology* 1994 ; 191 : 681-4.
- 70 Heilo A, Stenwig AE, Solheim OP : Malignant pleural mesothelioma: Us-guided histologic core-needle biopsy. *Radiology* 1999 ; 211 : 657-59.
- 71 Leung AN, Muller NL, Miller RR : CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *Am J Roentgenol* 1990 ; 154 : 487-92.
- 72 Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, Palomaki M, Tervahartala P, Mattson K : Evaluation of pleural disease using MR and CT with special reference to malignant pleural mesothelioma. *Acta Radiol* 2001 ; 42 : 502-7.
- 73 Hierholzer J, Luo L, Bittner RC, Stroszczyński C, Schroder RJ, Schoenfeld N, et coll. : MRI and CT in the differential diagnosis of pleural disease. *Chest* 2000 ; 118 : 604-9.

- 74 Flores RM : The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 :S27-32. Epub 2005 Apr 14.
- 75 Bolognesi C, Filiberti R, Neri M, Perrone E, Landini E, Canessa P, et coll. : High frequency of micronuclei in peripheral blood lymphocytes as index of susceptibility to pleural malignant mesothelioma. *Cancer Res* 2002 ; 62 : 5418-9.
- 76 Filiberti R, Marroni P, Neri M, Ardizzoni A, Betta PG, Cafferata MA, et coll. : Serum PDGF-AB in pleural mesothelioma. *Tumour Biol* 2005 ; 26 : 221-6.
- 77 Hirvonen A, Pelin K, Tammilehto L, Karjalainen A, Mattson K, Linnainmaa K : Inherited GSTM1 and NAT2 defects as concurrent risk modifiers in asbestos-related human malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1995 ; 55 : 2981-3.
- 78 Hirvonen A, Tuimala J, Ollikainen T, Linnainmaa K, Kinnula V : Manganese superoxide dismutase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *Cancer Lett* 2002 ; 178 : 71-4.
- 79 Ho M, Hassan R, Zhang J, Wang Q, Onda M, Bera T, et coll. : Humoral immune response to mesothelin in mesothelioma and ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 3814-20.
- 80 Neri M, Filiberti R, Taioli E, Garte S, Paracchini V, Bolognesi C, et coll. : Pleural malignant mesothelioma, genetic susceptibility and asbestos exposure. *Mutat Res* 2005 ; 592 : 36-44.
- 81 Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, Winzell P, et coll. : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003 ; 362 : 1612-6.
- 82 Simon F, Johnen G, Krismann M, Muller KM : Chromosomal alterations in early stages of malignant mesotheliomas. *Virchows Arch* 2005 ; 447 : 762-7.
- 83 Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et coll. : Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1564-73.
- 84 Hiraki A, Aoe K, Muramaki T, Nakamura Y, Yamazaki K, Sueoka N, et coll. : Clinical significance of the expression of tumor-associated antigen RCAS1 and its soluble protein in pleural fluid in malignant mesothelioma. *Oncol Rep* 2005 ; 14 : 357-62.
- 85 Hassan R, Bera T, Pastan I : Mesothelin: A new target for immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2004 ; 10 : 3937-42.
- 86 Chabas D : Osteopontin, a multi-faceted molecule. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 832-8.
- 87 Sandhu H, Dehnen W, Roller M, Abel J, Unfried K : mRNA expression patterns in different stages of asbestos-induced carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis* 2000 ; 21 : 1023-9.
- 88 Yokokawa J, Palena C, Arlen P, Hassan R, Ho M, Pastan I, et coll. : Identification of novel human CTL epitopes and their agonist epitopes of mesothelin. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 6342-51.
-

2.1 Quels critères diagnostiques pour le mésothéliome pleural malin (MPM) ?

P. Astoul¹, O. Menard²

Méthodes diagnostiques

Introduction

Dans la majorité des cas le diagnostic de mésothéliome pleural malin (MPM) n'est posé qu'à une phase tardive de la maladie. Le principal problème posé n'est pas tant d'affirmer l'existence d'une tumeur pleurale que de parvenir au diagnostic histologique définitif de MPM et d'assurer le diagnostic différentiel avec un autre adénocarcinome métastatique. Le diagnostic de certitude en matière MPM repose sur l'histologie obtenue par biopsies réalisées le plus souvent par thoracoscopie vidéo-assistée, quelquefois par chirurgie (mini-thoracotomie avec abord extra-pleural) en cas de symphyse pleurale.

L'analyse critique des différentes méthodes diagnostiques sera de ce fait divisée en deux parties :

- les autres méthodes diagnostiques qui chacune, apportent un élément de présomption plus ou moins fort, mais (sauf pour les biopsies transpariétales dans un certain pourcentage de cas), sont insuffisantes pour affirmer le diagnostic avec certitude. Par ailleurs, en raison de sa rareté relative sauf dans les années les plus récentes, cette tumeur n'a pas pu faire pendant longtemps l'objet d'études comparatives randomisées de grande taille permettant d'évaluer objectivement les différentes méthodes diagnostiques. Cela explique en grande partie le faible niveau relatif de preuve des études publiées.
- l'exploration par thoracoscopie vidéo-assistée et l'exploration diagnostique chirurgicale.

Méthodes diagnostiques

Clinique

La clinique est peu spécifique et n'est souvent parlante qu'à un stade avancé de l'évolution de la tumeur : douleur thoracique unilatérale, dyspnée, toux de type pleural, altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), fièvre inexpliquée. L'examen clinique peut objectiver un syndrome pleurétique, une rétraction hémithoracique, une extension pariétale, des adénopathies métastatiques (sus-clavi-

¹ CHU Marseille, France.

² CHU Nancy, France.

culaires, cervicales, axillaires) et/ou des signes en rapport avec une extension loco-régionale (syndrome cave supérieur, syndrome de Pancoast-Tobias, dysphonie, dysphagie, hoquet, épanchement péritonéal, compression péricardique, hémoptysie) [1-7].

Dans le cadre du suivi des patients exposés à l'amiante avec des images pleurales et/ou parenchymateuses « bénignes » connues (plaques, asbestose, pachypleurite) l'apparition d'une douleur thoracique unilatérale est par contre très suspecte de MPM.

Aucun signe n'est spécifique du MPM : l'extension à la paroi, la rétraction hémithoracique et la notion d'une exposition antérieure à l'amiante sont toutefois très évocateurs. La sensibilité (SE), la spécificité (SP), la valeur prédictive positive (VPP) et la valeur prédictive négative (VPN) de l'examen clinique sont donc très largement insuffisantes. Les études publiées sur les aspects cliniques sont surtout des études rétrospectives, plus rarement prospectives, purement descriptives (niveau de preuve 4).

Il est recommandé de ne pas fonder le diagnostic de MPM sur des critères cliniques (A).

Radiographie thoracique

La radiographie thoracique n'est également parlante qu'à un stade tardif de la maladie et retrouve dans près de 90 % des cas un épanchement pleural liquidien unilatéral (parfois bilatéral) de niveau variable au moment de la présentation clinique (avec déviation du médiastin en cas d'épanchement abondant). Après évacuation du liquide par ponction pleurale sont observés les aspects les plus évocateurs engendrés par la tumeur : épaissements pleuraux plus ou moins réguliers, masses tumorales périphériques (« festons ») pariétales, médiastinales et/ou scissurales avec invasion ou non du parenchyme pulmonaire et du médiastin, adénopathies médiastinales, signes d'envahissement des structures osseuses pariétales (côtes, clavicules, sternum, vertèbres), association éventuelle à un épanchement péricardique. Ces festons peuvent être particulièrement bien visualisés lors de la réalisation d'une pneumoséreuse avant thoracoscopie (dans les équipes qui pratiquent cette technique). Dans les formes non liquidienues (dites « engainantes ») l'aspect de masses tumorales multiples périphériques s'associe habituellement à une rétraction hémithoracique homolatérale. Rarement la révélation se fait par un pneumothorax. Il faudra rechercher systématiquement des signes indirects d'exposition antérieure à l'amiante : zones de pachypleurite, plaques pleurales calcifiées ou non, atélectasie ronde par enroulement en regard d'une plaque, images linéaires et/ou curvilignes de fibrose sous pleurale, asbestose parenchymateuse constituée d'intensité variable.

La radiographie thoracique est peu coûteuse, indispensable mais ses caractéristiques de discrimination (SE, SP, VPP, VPN) sont insuffisantes.

Les études publiées sont souvent anciennes, essentiellement descriptives [8-12] niveau de preuve 4).

Il est recommandé de ne pas fonder le diagnostic de MPM sur la radiographie thoracique (A).

Échographie thoracique (et abdominale)

L'échographie thoracique permet à l'aide de différents types de sondes de visualiser, par voie intercostale en position assise ou couchée, ou par voie sous-xyphoïdienne en décubitus dorsal, l'épanchement pleural associé au MPM, de déterminer s'il est libre ou cloisonné, de visualiser et de mesurer éventuellement les épaissements et/ou les masses tumorales, de vérifier l'aspect du péricarde (nodules, épaissement, épanchement, compression), d'apprécier la cinétique et l'atteinte éventuelle du diaphragme, de rechercher un épanchement péritonéal associé. Elle permet de réaliser sous contrôle de la vue, en temps réel des biopsies pleurales, dont l'efficacité a été récemment évaluée par rapport à d'autres techniques (détails au chapitre « biopsies transpariétales ») [13-14].

L'aspect des masses tumorales est aspécifique. L'échographie est un examen très utile, non invasif, facilement reproductible mais non discriminant pour le diagnostic positif (SE, SP, VPP, VPN : insuffisantes). À titre diagnostique seul (hors biopsies) l'échographie est à classer de niveau de preuve 4 (pas de recommandation possible).

Tomodensitométrie (TDM) thoracique et abdominale

La TDM est un examen clé de l'imagerie diagnostique et de la stadification du MPM. Elle apporte des éléments d'analyse très supérieurs à la radiographie thoracique conventionnelle. Actuellement, les appareils de dernière génération permettent une acquisition très rapide des images (acquisition hélicoïdale en haute résolution, avec injection d'iode) dont le traitement permet des reconstructions tridimensionnelles très précises. Il permet de mettre en évidence des images pathognomoniques, sinon très évocatrices, sous la forme d'épaississements pleuraux tumoraux festonnés circonférentiels, avec atteinte des scissures. Il ne permet pas par contre de différencier ni dans la plèvre normale ni dans la plèvre tumorale, les 2 feuillettes (pariétal et viscéral) de celle-ci. La TDM est peu ou pas contributive en cas d'épanchement important (image non spécifique de pleurésie). Dans les stades très précoces avec micronodules (1 à 2 mm) et épaissements pleuraux minimes, les images sont souvent peu contributives et moins performantes que celles obtenues par IRM.

La TDM permet également d'apprécier l'extension à la paroi (fascia endothoracique, graisse sous-pleurale, muscles intercostaux, côtes, vertèbres, sternum, clavicule, plexus nerveux, tissu sous-cutané), au péricarde, au diaphragme, aux structures médiastinales (trachée, bronches, veine cave, autres gros vaisseaux, œsophage), aux ganglions loco-régionaux (médiastinaux, axillaires, sus-claviculaires, cervicaux) et permet de rechercher des métastases sous-diaphragmatiques. C'est l'examen de référence pour le suivi longitudinal des patients (bilans de réévaluation après chimiothérapie, suivi post-opératoire, suivi au long cours, surveillance des récurrences). La TDM permet également la réalisation de biopsies pleurales transpariétales (niveau de preuve 2 à 3) [15-23].

Ses performances pour l'extension au diaphragme et/ou à la paroi (fascia endothoracique) sont un peu moins bonnes que celles de l'IRM. Quelques études sont disponibles concernant le rôle respectif de la TDM, de l'IRM et du TEP.

Dans les études comparatives TDM/stadification opératoire, il existe une sous évaluation du T et du N dans 20 à 30 % des cas [33].

Il est recommandé de réaliser, après évacuation de l'épanchement pleural éventuel, une TDM thoraco-abdominale hélicoïdale multibarrettes avec des reconstructions sagittales et frontales, pour le diagnostic et l'évaluation du stade du MPM (A).

Imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM)

Cette technique d'imagerie n'est pas de réalisation systématique, contrairement à la TDM. Son usage est habituellement réservé aux patients candidats à une chirurgie d'exérèse, mais elle est utilisée également pour préciser l'extension de la tumeur aux tissus et organes de voisinage. Certaines équipes l'utilisent de façon systématique dans la stadification du MPM, en particulier depuis l'utilisation de la classification IMIG comme référence. Les images observées sont superposables en tout point à celles décrites plus haut pour la TDM mais sont plus précises et plus fines que celles de la TDM : les masses tumorales apparaissent sous la forme d'un hypersignal en T1 et d'un hypersignal plus modéré en T2. L'injection de gadolinium permet d'accroître les contrastes et de préciser au mieux les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage (œsophage, trachée, bronches, gros vaisseaux, péricarde, diaphragme, péritoine).

Des études comparatives TDM/IRM ont démontré de meilleures performances en faveur de l'IRM pour ce qui est de l'extension ganglionnaire, de l'extension au diaphragme et au fascia endothoracique. Toutefois, les études comparatives IRM/stadification sur pièce opératoire démontrent les limites de l'IRM. Il existe comme pour la TDM une sous évaluation du N et du T chez les patients opérés dans les séries publiées.

Quelques données ont été publiées sur les différences entre lésions pleurales « bénignes » et lésions tumorales du MPM mais globalement les caractères discriminatifs de l'IRM (SE, SP, VPP, VPN) sont insuffisants pour assurer à eux seuls le diagnostic.

L'acquisition des images est plus longue que celle de la TDM, mais donne des images de qualité « anatomique » dans les 3 plans (sagittal, frontal, axial). Le niveau de preuve des études sur l'IRM est de 2 à 3 [15-16, 21-28].

Il n'est pas recommandé d'effectuer une IRM thoracique à titre systématique pour le diagnostic du MPM (C).

Tomographie par émission de positrons (TEP)

Cette technique qui fait appel à l'injection de fluoro-desoxy-glucose marqué permet de retrouver dans la plupart des cas de MPM un hypermétabolisme franc au niveau des zones tumorales, des métastases et des adénopathies métastatiques. Sa résolution spatiale est mauvaise. Les études de cor-

rélation avec les MPM opérés démontrent presque toutes une bonne visualisation de la tumeur, une très bonne détection des métastases, mais une sous évaluation du T et du N dans la stadification. Certaines tumeurs ne sont pas hypermétaboliques ; certaines zones de pachypleurite peuvent par contre être hypermétaboliques (seuil différent). Certaines formes précoces de MPM de petite taille ne sont peut être pas détectées.

La place exacte du TEP et son rôle exact restent à déterminer dans le diagnostic du MPM. Ses caractéristiques discriminatives (SE, SP, VPP, VPN) sont insuffisantes. Dans les études publiées, le niveau de preuve est de 2-3 [29-36].

Pour le diagnostic du MPM, il est recommandé de ne pas effectuer systématiquement une TEP (avis d'experts).

Ponction pleurale et étude du liquide pleural

Un très grand nombre de MPM se présentent avec un épanchement pleural plus ou moins abondant lors de la présentation initiale. Cet épanchement peut être hémétique, séro-hémétique ou citrin. Ces épanchements sont ponctionnés à la fois pour soulager le patient et orienter le diagnostic étiologique. De très nombreuses analyses sont possibles sur le liquide de ponction. Aucune n'a de valeur diagnostique suffisante pour être retenue comme discriminante. Par contre, un minimum d'analyses doit systématiquement être demandé lors de la première ponction au titre du diagnostic d'orientation et différentiel : protides, cytologie, numération formule, dosages de marqueurs tumoraux en fonction du contexte (ACE...).

• Biochimie du liquide pleural

Il s'agit dans la majorité des cas d'exsudats riches en protides (35-40 g/l), avec une élévation non spécifique du taux de la LDH, une élévation inconstante du taux d'acide hyaluronique (produit par les cellules mésothéliales), un pH bas, une glycopleurie basse.

En raison de la production par les cellules mésothéliales d'acide hyaluronique (AH), de très nombreuses études ont été publiées sur le dosage intrapleurale du taux d'AH dans le MPM : ses performances sont nettement insuffisantes pour en faire un marqueur fiable [37-45, 50].

• Cytologie du liquide pleural

En matière de MPM, le dogme reste à l'obtention incontournable d'une preuve histologique sur une biopsie de gros volume (quelle que soit la méthode biopsique utilisée) et non cytologique seul. La cytologie seule peut dans quelques cas être très évocatrice (placards de cellules) mais le diagnostic différentiel (surtout pour le MPM de type épithélial) est très ardu avec d'une part certaines hyperplasies mésothéliales réactionnelles, d'autre part avec des métastases d'adénocarcinome. Le rendement de la cytologie sur ponction est mauvais (20-30 %), malgré toutes les tentatives d'amélioration par le recours à l'immuno-cytochimie, aux études cytogénétiques, à l'analyse du contenu en ADN ou à diverses techniques de biologie moléculaire [37-40, 47-52].

• Dosage intrapleurale des marqueurs tumoraux

Pour l'instant, aucun marqueur fiable n'est disponible. L'AH a longtemps, à tort, été considéré comme le marqueur tumoral du MPM, ce que les études récentes les mieux conduites ont infirmé [37-40, 46].

Le recours systématique lors de la première ponction soit à une batterie de marqueurs (ACE, TPA, CA 19-9, CYFRA 21-1, CA 15-3,...) soit à l'association variable de plusieurs d'entre eux n'est pas efficace ni discriminante à titre diagnostique. Par contre, au titre du diagnostic différentiel, en fonction du contexte clinique, on peut être amené à demander le dosage de marqueurs spécifiques (ACE, bêta-HCG, AFP, PSA ...) dans le sang et le liquide pleural. Seul un taux très élevé d'ACE intrapleurale élimine de façon quasi-formelle le diagnostic de MPM. Le rôle du dosage intrapleurale de la mésothéline reste à déterminer car le résultat des études des dosages sanguins paraît prometteur [53].

• Conclusion

L'étude du liquide pleural, même si elle doit toujours être faite, au titre du diagnostic d'orientation et du diagnostic différentiel reste décevante. Aucun dosage intrapleurale n'a de caractère discriminant suffisant (SE, SP, VPP, VPN) pour être retenu.

Il est recommandé de ne pas fonder le diagnostic de MPM sur l'analyse du liquide pleural (A).

Biopsies transpariétales

Les biopsies transpariétales peuvent être réalisées « à l'aveugle » à l'aiguille d'Abrams après repérage radiographique et/ou échographique de l'épanchement. Elles ne sont possibles qu'en présence d'un épanchement pleural de volume suffisant. Leur rendement est toutefois assez faible dans le MPM, dépendant du nombre de biopsies réalisées et des performances de l'opérateur. Au mieux, le rendement diagnostique est de l'ordre de 30 %. Elles peuvent être douloureuses et se compliquer de blessures des vaisseaux intercostaux et/ou de pneumothorax.

La précédente technique peut certainement être légèrement améliorée par la réalisation de biopsies sous contrôle échographique en temps réel (avec des aiguilles à biopsies traversant la sonde échographique à barrette).

Enfin, plus récemment, avec l'aide de l'expérience acquise avec les ponctions sous TDM des masses pulmonaires intra-parenchymateuses (CBP) et leur excellent rendement, a été développé de façon plus courante, la pratique de biopsies pleurales de MPM sous contrôle TDM. Leur rendement paraît excellent et le taux de complications faible, mais les séries publiées sont peu nombreuses. Elles sont possibles même en l'absence d'épanchement.

Cette dernière technique paraît prometteuse ; les séries publiées suggèrent un niveau de preuve de 2.

Les biopsies transpariétales avec ou sans repérage par TDM ou échographie ne sont pas recommandées dans le diagnostic du MPM sauf pour les patients pour lesquels une thoracoscopie ne peut être envisagée (A).

Biopsies ganglionnaires

Dans quelques cas de tumeur avec extension ganglionnaire loco-régionale, le diagnostic histologique pourra être porté par la biopsie d'une adénopathie métastatique superficielle accessible : adénopathie sus-claviculaire, cervicale, axillaire, plus rarement inguinale en cas d'extension intrapéritonéale.

Chez certains patients, il est possible de réaliser des biopsies des adénopathies médiastinales par ponction transcarinales et/ou transbronchiques à l'aiguille de Wang sous fibroscopie ou bronchoscopie rigide (TBNA). Dans quelques cas, ces adénopathies sont accessibles à la biopsie par ponction transoesophagienne endoscopique écho-guidée.

La réalisation d'une médiastinoscopie est habituellement réservée à la stadification des patients dits « chirurgicaux » mais peut être utilisée chez d'autres patients si les adénopathies sont accessibles par cette voie. Le rendement de ces techniques est variable [57-59].

Il est recommandé de ne pas porter le diagnostic de MPM sur des biopsies ganglionnaires sans validation par un panel d'experts anatomopathologistes (Mesopath) (A).

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.

Cet examen permet par ailleurs de s'assurer de la liberté ou non de l'arbre bronchique du côté du MPM (indispensable en cas de thoracoscopie pour le la réexpansion du poumon après drainage), de rechercher une tumeur bronchique primitive sous jacente au titre du diagnostic différentiel et de réaliser à la demande un lavage alvéolaire pour le recherche de corps asbestosiques dans le cadre du diagnostic étiologique du MPM.

Biologie sanguine

Quelques anomalies biologiques non spécifiques sont fréquemment retrouvées : anémie inflammatoire, hyperplaquettose, élévation du taux des protéines inflammatoires.

Jusqu'à tout récemment, par contre, aucun marqueur tumoral fiable n'a été retenu.

Par contre, le dosage sanguin des peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP) paraît prometteur : avec un caractère discriminant acceptable (80 %) ; son taux semble corrélé à la masse tumorale. Sa place exacte reste à déterminer dans le diagnostic précoce du MPM chez des sujets exposés à l'amiante, dans le bilan initial et la stadification du MPM et dans la surveillance des récidives sous ou après traitement [52-53].

Il est recommandé de ne pas utiliser le dosage de l'acide hyaluronique pleural pour le diagnostic de mésothéliome mais de poursuivre les recherches sur les nouveaux marqueurs solubles comme les SMRP et l'ostéopontine afin de déterminer leur place dans le diagnostic du MPM (A).

Thoracoscopie vidéo-assistée

La thoracoscopie est l'examen le plus performant en cas de pleurésie pour faire le diagnostic de mésothéliome devant une suspicion clinique et paraclinique [5, 38, 66, 67] (niveau de preuve 2). Elle semble cependant insuffisante pour préciser de manière formelle le sous-type histologique et notamment le caractère strictement épithélial ou mixte [67] (niveau de preuve 2). Elle peut être réalisée sous anesthésie locale ou générale. Elle permet l'exploration des plèvres pariétale et viscérale, du médiastin, du péricarde. Les aspects endoscopiques sont multiples englobant les aspects inflammatoires non spécifiques et des aspects nodulaires tumoraux évocateurs de néoplasie maligne non spécifique de mésothéliome cependant. Les lésions prédominent le plus souvent dans les territoires postéro-inférieurs de la gouttière costo-vertébrale et à proximité d'éventuels dépôts anthracosiques au niveau de la plèvre pariétale ce qui permet de diriger les biopsies [3, 68] (niveau de preuve 4). Le rendement diagnostique est supérieur à 90 % et les complications surviennent dans moins de 10 % des cas (bulage persistant, hémorragies, infections) [3, 69, 70] (niveau de preuve 2).

Il est recommandé, sauf contre-indications liées à l'état du patient ou à une impossibilité technique (symphyse pleurale), de réaliser une thoracoscopie pour le diagnostic de MPM (A).

Exploration diagnostique chirurgicale

Un abord direct de la plèvre par mini-thoracotomie permet d'obtenir, notamment en cas d'absence de pleurésie, des fragments tissulaires permettant une analyse anatomopathologique satisfaisante. Elle peut aussi faire partie intégrante du bilan d'évaluation pré-thérapeutique de la maladie [71] (niveau de preuve 4).

L'exploration chirurgicale de la plèvre par mini-thoracotomie doit être réservée aux cas de suspicion de symphyse pleurale ne permettant pas la réalisation d'une thoracoscopie (A).

Références

- Hillerdal G : Malignant mesothelioma in 1982 : Review of 4710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983 ; 77 : 321-39.
- Pisani RJ, Colby TV, Williams DE : Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988 ; 63 : 1234-44.
- Tammilhto L, Maalsita P, Kostiaainen 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.
- Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study in 188 consecutive patients. Part1: diagnosis. *Cancer* 1993 ; 72 : 389-93.
- Baas P, Schouwincj, Zoetmulder FAN : Malignant pleural mesothelioma. *Ann oncol* 1998 ; 9 : 139-49.
- Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P : Malignant pleural mesothelioma. *Eur respir J* 1998 ; 12 : 972-81.
- Ruffié P, Feld R, Minkin S, Cormier Y, Boutan-Laraze R, Ginsberg A et coll. : Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1157-68.
- Hillerdal G : Pleural plaques and risk for bronchial carcinoma and mesothelioma. *Chest* 1994 ; 105 : 144-50.
- McCloud TC : Conventional radiography in the diagnosis of asbestos related diseases. *Radiol Clin North Am* 1992 ; 30 : 1178-89.
- Rabinowitz JG, Efremidis SC, Cohen B, Dan S, Efremides A, Chahinian AP et coll. : A comparative study of mesothelioma and asbestosis using computed tomography and conventional radiography. *Radiology* 1982 ; 144 : 453-60.
- Wechsler RJ, Rao VM, Steiner RM : The radiology thoracic malignant mesothelioma. *Crit rev Diagn Imaging* 1984 ; 20 : 283-310.
- Heller RM, Janower ML, Weber AL : The radiological manifestations of malignant pleural mesothelioma. *Am J Roentgenol radium Ther Nucl Med* 1970 ; 108 : 53-9.
- Herth F : Diagnosis and staging of mesothelioma transthoracic ultrasound. *Lung Cancer* 2004 ; 45S : S63-S67.
- Koh DM, Burke S, Davies N, Padley SPG : Transthoracic US of the chest: clinical uses and applications. *Radiographics* 2002 ; 22 : e1.
- Patz EF, Shaffer K, Piwnica-Worms DR, Jochelson M, Sarin M, Sugarbaker DJ, et coll. : Malignant pleural mesothelioma: value of CT and MR imaging in predicting resectability. *Am J Roentgenol* 1992 ; 159 : 961-6.
- 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.
- Rusch VW, Godwin JD, Shuman WP : The role of computed tomography scanning in the initial assessment and follow-up of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998 ; 96 : 171-7.
- Adams H, Butchart EG : Computed tomographic assessment of patients following radical surgery for malignant mesothelioma. *Clin Radiol* 1992 ; 45 : 120-4.
- Maasita P, Vehmas T, Kivisaari T, Tammilehto L, Mattson K : Correlations between findings at computed tomography (CT) and thoracoscopy/thoracotomy/autopsy in pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1991 ; 4 : 952-4.
- Ng CS, Munden RF, Libshitz HI : Malignant pleural mesothelioma: the spectrum of manifestations on CT in 70 cases. *Clin Radiol* 1999 ; 54 : 415-21.
- Marom EM, Erasmus JJ, Pass H, Patz EF. The role of imaging in malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002 ; 29 : 26-35.
- Eibel R, Tuengerthal S, Schoenberg SO. The role of new imaging techniques in diagnosis and staging of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 2003 ; 15 : 131-38.
- Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins CB, Jablons DM, Ramaswamy M, et coll. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. *Radiographics* 2004 ; 24 : 105-19.
- Entwistle J : The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 45S : S69-S71.
- Bittner RC, Felix R : Magnetic resonance (MR) imaging of the chest: state-of-the-art. *Eur respir J* 1998 ; 11 : 1392-1404.
- Stewart D, Waller SD, Edwards J, Jayaplan K, Entwistle J : Is there a role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 ; 24 : 1019-24.

- 27 Knuutila A, Kivisaari L, Kivisaari A, Palomäki M, Tervahartiala P, Mattson K: Evaluation of pleural disease using MR and CT. *Acta Radiologica* 2001 ; 42 : 502-7.
- 28 Knuutila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K: The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 1998 ; 22 : 215-25.
- 29 Bénard F, Sterman D, Smith RJ, Kaiser LR, Albelda SM, Alavi A: Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Chest* 1998 ; 114 : 713-22.
- 30 Zubeldia JM, Abou-Zied M, Nabi HA: Evaluation of patients with known mesothelioma with 18 F-fluorodeoxyglucose and PET. Comparison with computed tomography. *Clinical Positron Imaging* 2000 ; 3 : 165.
- 31 Carretta A, Landoni C, Melloni G, Ceresoli GL, Compierchio A, Fazio F, et coll. 18-FDG positron emission tomography in the evaluation of malignant pleural diseases-a pilot study. *Eur J Cardiovasc Surg* 2000 ; 17 : 377-83.
- 32 Schneider DB, Clary-Macy C, Challa S, Sasse Kc, Merrick SH, Hawkins R, et coll.: Positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in the staging and preoperative evaluation of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 120 : 128-33.
- 33 Flores RJ, 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 : 11-5.
- 34 Haberkorn U: Positron emission tomography in the diagnosis of mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 45S : S73-S76.
- 35 Nanni C, Castelucci P, Farsad M, Pinto C, Moretti A, Pettinato C, et coll.: Role of 18F-FDG PET for evaluating malignant pleural mesothelioma. *Cancer Biother Radiopharm* 2004 ; 19 : 149-54.
- 36 Erasmus JJ, Truong MT, Smythe WR, Munden RF, Marom EM, Rice DC, et coll. Integrated computed tomography-positron emission tomography in patients with potentially respectable malignant pleural mesothelioma: staging implications. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 129 : 1364-70.
- 37 Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et coll. Management of malignant pleural effusions. *Eur Respir J* 2001 ; 18 : 402-19.
- 38 Official Statement of the American Thoracic Society.: Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1987-2001.
- 39 Light RW: Diagnostic principles in pleural disease. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 476-81.
- 40 Sahn SA: Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1907-13.
- 41 Thylen A, Levin-Jacobsen, AM, Hjerpe A, Martensson G: Immunohistochemical differences between hyaluronan- and - non-hyaluronan-producing malignant mesothelioma. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 404-8.
- 42 Martensson G, Thylen A, Lindquist U, Hjerpe A: The sensitivity of hyaluronan analysis of pleural fluid from patients with malignant mesothelioma and a comparison of different methods. *Cancer* 1994 ; 73 : 406-10.
- 43 Atagi S, Ogawara M, Kawahara M, Sakatani M, Furuse K, Ueda E, et coll.: utility of hyaluronic acid in pleural fluid for differential diagnosis of pleural effusions: likelihood ratios for malignant mesothelioma. *Jpn J Clin Oncol* 1997 ; 27 : 293-7.
- 44 Afify AM, Stern R, Michael CW: Differentiation of mesothelioma from adenocarcinoma in serous effusions; the role of hyaluronic acid and CD44 localization. *Diagn Cytopathol* 2005 ; 32 : 145-50.
- 45 Thylen A, Hjerpe A, Martensson G: Hyaluronan content in pleural fluid as a prognostic factor in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 2001 ; 92 : 1224-30.
- 46 Fuhrman C, Duche JC, Chouaid C, Abd Alsamad I, Atassi K, Monnet I, et coll.: Use of tumor markers for differential diagnosis of mesothelioma and secondary pleural malignancies. *Clin Biochem* 2000 ; 33 : 405-10.
- 47 Shin HJ, Shin DM, Tarco E, Sneige N: Detection of numerical aberrations of chromosomes 7 and 9 in cytologic specimens of pleural malignant mesothelioma. *Cancer* 2003 ; 99 : 233-9.
- 48 Delong P, Carroll RG, Henry AC, Tanaka T, Ahmad S, Leibowitz MS, et coll.: Regulatory T cells and cytokines in malignant pleural effusions secondary to mesothelioma and carcinoma. *Cancer Biol Ther* 2005 ; 4 : 342-6.
- 49 Ernani D, Atalay F, Hasanoglu HC, Kaplan O: Role of biochemical tests in the diagnosis of exudative effusions. *Clin Biochem* 2005 ; 38 : 19-23.
- 50 Renshaw AA, Dean BR, Antman KGH, Sugarbaker DJ, Cibas ES: The role of cytologic evaluation of pleural fluid in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 1997 ; 111 : 106-9.
- 51 Johnston WW. The malignant pleural effusion: A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer*, 1985 ; 56 : 905-9.
- 52 Rijken A, Dekker A, Taylor S, Hoffmann P, Blank M, Krause JR: Diagnostic value of DNA analysis in effusions by flow cytometry and image analysis. A prospective study on 102 patients as compared with cytologic examination. *Am J Clin Pathol* 1991 ; 95 : 2-4.
- 53 Prakash UB, Reimann HM: Comparison of needle biopsy with cytological analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985 ; 60 : 158-64.
- 54 Diacon AH, Schurmaans MM, Theron J, Schubert PT, Wright CA, Bolliger CT: Safety and efficacy of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. *Respiration* 2004 ; 71 : 519-22.
- 55 Adams RF, Gray W, Davies RJO, Gleeson FV: Percutaneous image-guided cutting needle biopsy of the pleura in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Chest* 2001 ; 120 : 1798-802.
- 56 Maskell NA, Gleeson FV, Davies RJO.: Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 ; 361 : 1326-30.
- 57 Kahi CJ, DeWitt JM, Lykens M, LeBlanc JK, Chappo J, MsHenry L, et coll.: Diagnosis of a malignant mesothelioma by EUS-guided FNA of a mediastinal lymph node. *Gastrointestinal Endoscopy* 2004 ; 60 : 859-61.
- 58 Schouwink JH, Kool LS, Rutgers EJ, Zoetmulder FAN, Van Zanwijk N, Van der Vijver MJ, et coll. The value of chest computer tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 1715-9.
- 59 Pilling JE, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Muller S, O'Byrne KJ, Waller DA. The case for routine cervical mediastinobiopsy prior to surgery for malignant mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 ; 25 : 497-501.
- 60 Hillerdal G, Lindqvist U, Engstrom-Laurent A: Hyaluronan in pleural effusions and serum. *Cancer* 1991 ; 67 : 2410-4.
- 61 Pluygers E, Baldewyns P, Minette P, Beauvain M, gourdin P, Robinet P: Biomarker assessments in asbestos-exposed workers as indicators for selective prevention of mesothelioma or bronchogenic carcinoma: rationale and implementations. *Eur J Cancer Prev* 1992 ; 1 : 129-38.

- 62 Thylen A, Wallin J, Martensson G : Hyaluronan in serum as an indicator of progressive disease in hyaluronan-producing malignant mesothelioma. *Cancer* 1999 ; 86 : 2000-5.
- 63 Hedman M, Arnberg H, Wernlund J, Riska H, Brodin O : Tissue polypeptide antigen (TPA), hyaluronan and CA 125 as serum markers in malignant mesothelioma. *Anticancer Res* 2003 ; 23 : 531-6.
- 64 Robinson B, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, De Klerk N, et coll. : Soluble mesothelin-related protein-A blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : S109-11.
- 65 Robinson B, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, De Klerk N, et coll. : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003 ; 362 : 1612-6.
- 66 Ferrer J, Roldan J, Teixidor J, Pallisa E, Gich I, Morell F : Predictors of pleural malignancy in patients with pleural effusion undergoing thoracoscopy. *Chest* 2005 ; 127 : 1017-22.
- 67 Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Sugarbaker D : Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78 : 1774-6.
- 68 Boutin C, Dumortier P, Rey F, Viallat JR, De Vuyst P : Black spots concentrate oncogenic asbestos fibers in the parietal pleura. Thoracoscopic and mineralogic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 ; 153 : 444-9.
- 69 Colt HG : Thoracoscopy: window to the pleural space. *Chest* 1999 ; 116 : 1409-15. Review.
- 70 Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B : Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study. *Chest* 2002 ; 121 : 1677-83.
- 71 Waller DA : The role of surgery in diagnosis and treatment of malignant pleural mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 2003 ; 15 : 139-43.
-

2.2. Quels critères pour le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome pleural malin ?

F. Galateau-Sallé¹, MC. Copin², AY. Delajarte³, JM. Vignaud⁴, P. Astoul⁵, JC. Pairon⁶,
F. Le Pimpec-Barthes⁷, P. Brochard⁸

Contexte

Le diagnostic du mésothéliome, tumeur maligne, développée aux dépens des cellules qui tapissent les cavités séreuses, est anatomopathologique. Il est réputé pour être difficile, car les causes d'erreurs par excès et par défaut sont nombreuses.

La présentation macroscopique est assez évocatrice mais d'autres tumeurs malignes peuvent se révéler par des aspects pseudo-mésothéliomateux (thymomes, carcinomes, lymphomes, angiosarcomes...). La présentation histologique

Tableau I.

Classification des tumeurs pleurales selon la classification de l'OMS 2004.

Tumeurs primitives pleurales d'origine mésothéliale

Mésothéliome malin diffus

- Mésothéliome malin épithélioïde
- Mésothéliome malin sarcomatoïde
- Mésothéliome malin desmoplastique
- Mésothéliome malin biphasique

Mésothéliome malin localisé

- Mésothéliome malin épithélioïde
- Mésothéliome malin sarcomatoïde
- Mésothéliome malin desmoplastique
- Mésothéliome malin biphasique

Tumeurs primitives pleurales autres d'origine mésothéliale

- tumeur adénomatoïde
- mésothéliome papillaire superficiel bien différencié

Tumeurs primitives pleurales d'origine mésenchymateuse

- Hémangioendothéliome épithélioïde
 - angiosarcome
- Sarcome synovial
 - monophasique
 - biphasique
- Tumeur fibreuse solitaire
- Pseudotumeur calcifiante
- Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes/ sarcome d'Ewing

Syndromes lymphoprolifératifs

- Lymphome associé aux séreuses
 - Lymphome associé aux pyo-pneumothorax
-

¹ Groupe Mesopath, CHU Caen.

² Laboratoire d'Anatomie Pathologique CHU Lille.

³ Laboratoire d'Anatomie Pathologique CHU Nantes.

⁴ Laboratoire d'Anatomie Pathologique CHU Nancy.

⁵ Hôpital Sainte Marguerite et UPR 3287, Faculté de Médecine, Marseille.

⁶ Service de pneumologie et pathologie professionnelle, CHI Créteil.

⁷ Service de Chirurgie thoracique, Hôpital Georges Pompidou, Paris.

⁸ Service de Pathologie professionnelle, CHU Bordeaux.

est bien définie par la nouvelle classification internationale des tumeurs de la plèvre OMS 2004 (*tableau I*), mais il est bien connu que cette tumeur dans un grand pourcentage de cas revêt des aspects très variés et très trompeurs et simule des lésions bénignes de la plèvre ou des lésions métastatiques (fréquence dans une population non exposée < 1 cas/million d'habitants par an ; environ 100 cas/million/an chez les hommes exposés ; incidence entre 700 et 1000 cas/an en France) en population générale, les métastases pleurales des cancers sont très fréquentes. 150 000 métastases sont dénombrées chaque année aux USA (rapport de 1/50 avec un mésothéliome). Les cancers bronchopulmonaires et les cancers mammaires étant les deux tumeurs qui métastasent le plus fréquemment à la plèvre (respectivement dans 7 à 15 % et 7 à 11 %), et dont la morphologie prête le plus souvent à confusion avec celle d'un mésothéliome sur la coloration standard à l'hémalun éosine safran. Les problèmes diagnostiques se posent également avec les lésions bénignes inflammatoires ou réactionnelles de la plèvre. Ces lésions sont très fréquentes et surviennent pour un grand nombre d'entre elles chez des patients appartenant à la même tranche d'âge que celle du mésothéliome (pleurésie au cours d'une défaillance cardiaque (500 000 par/an aux USA), d'une connectivite (6 000/an), d'une pneumonie (300 000/an), d'une affection digestive telle une cirrhose (50 000/an), etc.). Ces lésions sont fréquemment récidivantes et entraînent des hyperplasies mésothéliales atypiques responsables de diagnostics erronés. Ces erreurs représentent 13 % des cas exclus après la procédure de certification diagnostique mise en place par le groupe Mesopath (Panel d'expertise anatomopathologique des mésothéliomes) pour le Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM1998-2000) [2].

La qualité du diagnostic tend à s'améliorer avec le temps, en raison d'une meilleure attention des médecins, en particulier des pneumologues, à cette pathologie et des progrès des méthodes anatomopathologiques de diagnostic.

Présentation générale

Selon les données du Groupe Mesopath, la plèvre est la localisation la plus fréquente (90 % des cas). Les localisations péritonéale et de la vaginale testiculaire sont plus rares, respectivement de 6 %, et 3 %. Quant à la localisation péricardique, elle est très rare (1 %) [3-8]).

La présentation clinique la plus classique est celle d'un épanchement pleural unilatéral, récidivant, exsudatif et volontiers hémorragique. Les anomalies visualisées en thoracoscopie peuvent aller de minimes granulations de la taille d'une tête d'épingle à des épaississements diffus situés à la surface de la plèvre pariétale et/ou viscérale. Ces lésions ont été initialement décrites par l'équipe de C. Boutin et Ph. Astoul, d'une part et par A. Churg et coll., d'autre part. [9, 10]. Les lésions précoces ne sont que très rarement pré-

vées, le patient consultant le plus souvent à un stade déjà avancé de la maladie. À ce stade, l'épanchement pleural est associé à des nodules isolés ou disséminés sur la surface de la plèvre. Ces nodules deviennent peu à peu coalescents jusqu'à former une véritable gangue tumorale qui incarcère le poumon. Le mésothéliome a généralement un aspect discrètement mamelonné en surface de la plèvre. À la coupe, le mésothéliome est de consistance charnue, de teinte blanche, mais certains mésothéliomes peuvent produire une grande quantité d'acide hyaluronique et avoir une consistance visqueuse.

Le mésothéliome desmoplastique est une variante histologique rare qui se présente macroscopiquement comme une fibrose pleurale diffuse, parfois calcifiée. Très exceptionnellement, le mésothéliome mime une médiastinite sclérosante. Récemment, des formes localisées de même aspect histologique ont été décrites, cette forme particulière figurant dans la nouvelle classification OMS, 2004) [11]. Il est primordial que le pathologiste reconnaisse ces formes localisées car ces lésions peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale. Si l'on se réfère à l'expérience des panel américain et canadien des mésothéliomes 48 % de ces patients sont en vie sans récurrence ou métastase sur des périodes pouvant aller jusqu'à 11 ans après le diagnostic alors que la vaste majorité des patients ayant un mésothéliome malin diffus conventionnel sont décédés de la maladie dans les 2 ans [12].

Le mésothéliome n'envahit pas initialement le poumon, la tumeur se développant le long des septa interlobaires et lobulaires. Ce n'est qu'exceptionnellement qu'il peut se présenter sous forme de masses intra-parenchymateuses. À terme, le mésothéliome peut envahir les ganglions péri-hilaires, les gros vaisseaux et les autres structures médiastinales. Le péricarde pariétal est envahi dans 1/3 des cas, le péricarde viscéral, parfois et le myocarde, exceptionnellement. Le mésothéliome métastase [5-8] dans plus de 50 % des cas, ces métastases étant souvent découvertes au cours de l'autopsie. Les sites métastatiques sont identiques à ceux du cancer bronchopulmonaire. La dissémination métastatique se fait par voie lymphatique vers les ganglions du hile et du médiastin, au niveau de la plèvre viscérale et du poumon controlatéral. La dissémination au péritoine se fait directement au travers du diaphragme. Le mésothéliome peut également donner des métastases à distance et notamment au niveau du cerveau, des os, du foie et des surrénales.

Mésothéliome et plaque fibrohyaline

Les mésothéliomes sont dans un certain nombre de cas associés à des plaques fibrohyalines. Roggli et coll., [4] rapportent une série de patients où l'association mésothéliome et plaques fibrohyalines est retrouvée dans 70 % des cas. Il est important de rappeler que les plaques pleurales sont le témoin d'une exposition à l'amiante et qu'elles ne doivent pas être considérées, en l'état actuel de nos connaissances, comme des

états préneoplasiques. Par contre, le mésothéliome se développe volontiers en bordure de la plaque, ce qui doit inciter les cliniciens à prélever dans cette zone pour mettre en évidence un mésothéliome débutant. 25 % des patients atteints de mésothéliome avaient des lésions d'asbestose parenchymateuse [5, 8].

Question 1 – Quels prélèvements pour quelle présentation clinique ?

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 [11-16]. En effet, lorsque les cellules malignes mésothéliales sont très bien différenciées, il est très difficile de distinguer les cellules mésothéliales réactionnelles des cellules mésothéliales malignes. Les cellules du mésothéliome malin peuvent revêtir un aspect pseudocarcinomeux cause d'erreurs diagnostiques fréquentes avec les métastases des carcinomes. L'étude immunohistochimique réalisée à partir du culot inclus en paraffine peut rendre le diagnostic plus précis sous réserve d'un contexte clinique et radiologique approprié, néanmoins cet examen n'a pas considérablement amélioré la sensibilité du diagnostic. Il en est de même pour la technique monocouche [16-19]. Enfin, les formes sarcomatoïdes ne desquamant pas, la cytologie est dans ces formes totalement inappropriée [7].

La recommandation (en accord avec celle formulée par le Panel International des Mésothéliomes) est de ne pas certifier un diagnostic de mésothéliome sur une cytologie seule, en raison d'un risque trop important d'erreurs diagnostiques (A).

Le diagnostic de mésothéliome sur biopsies à l'aiguille fine (aiguilles d'Abrams ou de Castelain) pose les mêmes problèmes que ceux rencontrés sur le matériel cytologique. La variété morphologique du mésothéliome fait que le diagnostic de certitude ne peut être posé sur une biopsie à l'aiguille fine que si le matériel est représentatif de la tumeur et en quantité suffisante pour permettre une analyse immunohistochimique [7].

La recommandation (en accord avec celle formulée par le Panel International des Mésothéliomes) est de ne pas certifier un diagnostic de mésothéliome sur une cytologie seule en raison du risque trop important d'erreurs diagnostiques (A).

Biopsies sous thoracoscopie/vidéothoracoscopie et masses chirurgicales

Les diagnostics positif et différentiel de mésothéliome requièrent une quantité suffisante de tissu, nécessitant dans la plupart des cas, une biopsie sous thoracoscopie [7, 9, 20-26]. Le nombre et la taille des prélèvements dépendent de la

présentation macroscopique. Nous recommandons le recueil d'un minimum de 6 prélèvements centimétriques de plèvre pariétale. Dans le cas particulier d'une plèvre diffusément épaissie, sans nodule visible, et *a fortiori* pour le diagnostic différentiel entre un mésothéliome desmoplastique et une pleurésie en voie d'organisation, une biopsie profonde, par thoracotomie ou vidéothoracoscopie, des plèvres pariétale et viscérale est indispensable, intéressant le tissu adipeux pleural pariétal et/ou le parenchyme pulmonaire [7].

Les biopsies à l'aiguille fine ne sont pas recommandées pour le diagnostic de mésothéliome en raison d'une sensibilité faible (environ 30 %). La thoracoscopie doit être préférée permettant un diagnostic dans plus de 90 % des cas (A).

En présence de plaques fibrohyalines, il est recommandé de réaliser des biopsies en bordure de la plaque lors de la thoracoscopie (avis d'experts).

Devant une plèvre uniformément fine, l'exploration visuelle complète de la plèvre est recommandée et nécessite des biopsies sous forme de lambeaux de plèvre. (avis d'experts).

Il est recommandé de ne pas faire le diagnostic de MPM sur un examen extemporané (A).

Question 2 – Quelle classification faut-il utiliser ?

La nouvelle classification de l'OMS 2004 (*tableau I*) [27] identifie deux groupes de mésothéliome malin conventionnel : une forme diffuse et une forme localisée, d'une part et les tumeurs d'origine mésothéliale d'autre part. Les mésothéliomes pleuraux malins diffus ou localisés, sont subdivisés en quatre types histologiques :

- la forme d'aspect épithélial dite épithélioïde ;
- la forme d'aspect sarcomateux dite sarcomatoïde ;
- la forme desmoplastique très fibreuse, pauvre en cellules fusiformes cause d'erreur diagnostique avec une pleurésie organisée ;
- la forme biphasique comportant à la fois des aspects épithélioïdes et des aspects sarcomatoïdes.

Pour porter le diagnostic de mésothéliome malin biphasique, il est nécessaire que chaque composante représente au minimum 10 % de la tumeur. Le diagnostic de ce type de mésothéliome est très dépendant de la taille du prélèvement. Plus les prélèvements sont nombreux ou de grande taille et plus le pourcentage de mésothéliome malin biphasique augmente. Il n'est habituellement pas utile de grader les mésothéliomes en fonction de leur différenciation (bien, moyen-nement ou peu différenciée), ce grade n'ayant pas de valeur pronostique. La forme épithélioïde présente une morphologie particulièrement monomorphe et dépourvue d'atypies cytonucléaires ou de mitoses, alors que la forme sarcomatoïde est associée à d'importantes atypies

cytonucléaires et à des mitoses. Dans chaque forme histologique, des variantes plus inhabituelles sont décrites [29-37]. Il est bien connu dans la pratique quotidienne des pathologistes, qu'il existe de très nombreuses sous variantes au sein de chaque classe histologique. Ces variantes inhabituelles ne sont pas intégrées dans la nouvelle classification de l'OMS, en l'absence de consensus et de preuve de leur pertinence clinique. La même règle est appliquée pour l'identification des lésions précancéreuses et en particulier pour l'hyperplasie mésothéliale atypique, car leur signification pronostique et leur traitement ne sont pas définis [38-40]. Le mésothéliome papillaire superficiel bien différencié et un nouveau concept de prolifération mésothéliale superficielle d'architecture papillaire, comportant très peu d'atypies cytonucléaires, caractérisé par sa propension à diffuser à la surface de la plèvre sans infiltrer le tissu pleural sous jacent. Cette lésion associée à une longue survie correspond à une maladie indolente de la plèvre. Cette lésion doit être interprétée comme une prolifération de malignité intermédiaire [41, 42]. Cependant, la survenue d'une infiltration des structures sous jacentes, est associée à une évolution clinique plus agressive. La tumeur fibreuse solitaire de la plèvre est un fibrome de la plèvre autrefois dénommée mésothéliome fibreux localisé et à différencier définitivement d'un mésothéliome malin sarcomatoïde localisé. Cette dernière lésion est en fait un fibrome de la plèvre et ne semble pas présenter de lien significatif de cause à effet avec une exposition à l'amiante [43, 44].

Il est recommandé d'utiliser la classification de l'OMS 2004 des tumeurs mésothéliales qui a seule valeur de référence pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge des patients (A).

Question 3 – Faut-il faire une analyse immunohistochimique complémentaire de l'examen morphologique ? Quand ? Avec quels marqueurs immunohistochimiques pour quelles variantes histologiques ? Combien d'anticorps doivent être utilisés ?

Les problèmes diagnostiques rencontrés en pathologie pleurale sont fréquents et l'analyse immunohistochimique a considérablement amélioré la qualité du diagnostic [44-74]. Cet outil est extrêmement performant, mais aussi très sensible aux conditions techniques dans lesquelles il est réalisé. L'interprétation nécessite toujours une grande rigueur de la part du pathologiste qui tiendra compte de la qualité du marquage, du pourcentage de cellules marquées (notion de valeur seuil pour certains anticorps), des artéfacts éventuels liés à la technique et/ou aux conditions atmosphériques.

En effet, les risques de diagnostic erroné sont non seulement liés à la tumeur mais aussi à la technique et aux erreurs dans l'interprétation du type de signal. Il n'est pas rare en pathologie mésothéliale qu'un même anticorps présente deux types de marquages qui correspondent à deux diagnostics différents (anti-EMA, marquage membranaire dans le mésothéliome et majoritairement cytoplasmique dans l'adénocarcinome ; l'anti-calrétinine marquage nucléaire intense est en faveur d'un mésothéliome et marquage nucléaire, délavé et cytoplasmique dans certains adénocarcinomes). Le pourcentage de cellules positives est aussi un élément décisionnel très important. Quelques noyaux de cellules faiblement marquées dans moins de 20 % des cellules ne doivent pas nécessairement faire porter le diagnostic de mésothéliome mais au contraire orienter (sous réserves des corrélations cliniques et de la bonne qualité de la technique immunohistochimique) vers un diagnostic de métastase de carcinome. Les causes d'erreurs sont nombreuses, car les métastases pleurales des carcinomes sont fréquentes et l'analyse immunohistochimique nécessite en général l'utilisation d'une batterie d'anticorps permettant d'identifier les différentes métastases de cancer en fonction de leur morphologie. Cette recommandation est particulièrement indispensable pour différencier un mésothéliome épithélioïde d'une métastase d'un adénocarcinome qu'il soit d'origine pulmonaire, mammaire, rénale, pancréatique, ovarienne, vésicale.

Il est recommandé de toujours fonder le diagnostic de MPM sur une analyse immunohistochimique (A).

Le Panel International des Mésothéliomes a mis en place des recommandations. Celles-ci sont : l'utilisation de deux marqueurs de valeur diagnostique positive pour le diagnostic de mésothéliome, tels que l'anti-calrétinine : signal nucléaire, anti-WT1 : signal nucléaire, anti-EMA : signal membranaire, anti-CK5/6 signal cytoplasmique, anti-mésothéline marquage membranaire, et deux marqueurs de valeur diagnostique négative dits marqueurs de carcinomes ou de sarcomes. Les marqueurs de valeur négative pour les formes épithéliales sont essentiellement représentés par les anticorps suivants : (Ber-EP4 : signal membranaire, anti-TTF1 : signal nucléaire, anti-ACE monoclonal, anti-B72-3, anti-RO/RP, anti-EMA : marquage cytoplasmique [2]).

Pour les formes fusocellulaires dites sarcomatoïdes, les marqueurs de valeur positive doivent comprendre deux anti-pancytokératines de haut poids moléculaires tel le KL-1 et l'AE1/AE3 (recommandations d'experts) à côté des marqueurs de valeur négative essentiellement représentés par l'anti-CD34, l'anti-bcl2, l'anti-PS100. En fonction de la morphologie observée sur la lame colorée à l'Hémalun eosin safran (coloration standard de tout prélèvement anatomopathologique) des anticorps plus spécifiques en faveur de l'origine du cancer primitif peuvent être utilisés (anti-CD10, anti-CD30, anti-RO/RP, anti-thyroglobuline, anti-HMB45, anti-CD31...).

De nouveaux marqueurs de valeur positive pour le diagnostic de mésothéliome ont été très récemment commercialisés, et pourraient représenter des marqueurs très sensibles et assez spécifiques. Les résultats publiés de ces deux anticorps (anti-podoplanine et anti-D240) n'ont pas été validés sur de larges séries certifiées.

Les experts insistent sur la grande variabilité des résultats publiés concernant les anticorps utilisés pour l'analyse immunohistochimique (un même anticorps ou pour une sélection d'anticorps). Certains marqueurs de valeur positive et/ou de valeur négative ont une sensibilité et une spécificité très différente d'une équipe à une autre. Il est conseillé à chaque équipe d'établir sa batterie d'anticorps et de développer des contrôles internes au laboratoire ou de se référer à des laboratoires de référence pour les modalités techniques et les contrôles externes [7].

Il est recommandé d'utiliser deux marqueurs à valeur diagnostique positive de mésothéliome (parmi des marqueurs tels que les anti-calrétinine : signal nucléaire, les anti-WT1 : signal nucléaire, les anti-EMA : signal membranaire, ou encore pour le mésothéliome épithélioïde, l'anti-CK5/6) et deux marqueurs à valeur diagnostique négative (Ber-EP4 : signal membranaire, anti-TTF1 : signal nucléaire, anti-ACE monoclonal, B72-3, anti-RO/RP, anti-EMA : marquage cytoplasmique) pour valider le diagnostic (A).

Pour les formes sarcomatoïdes, il est nécessaire d'utiliser deux anticorps anti-cytokératines de large spectre, la négativité de l'immunomarquage par un seul anticorps n'éliminant pas le diagnostic (avis d'experts), et deux marqueurs à valeur négative (tels que l'anti-CD34 et le BCL2, anti-desmine, anti-PS100) pour certifier ce diagnostic (A).

Pour les hyperplasies mésothéliales atypiques (proliférations mésothéliales superficielles), il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs immunohistochimiques commercialisés permettant de confirmer la bénignité ou d'affirmer le caractère malin des cellules observées.

Question 4 – Faut-il faire un examen en microscopie électronique ? Quand faut-il pratiquer cet examen ?

La microscopie électronique est un examen onéreux et ne doit pas être systématiquement réalisé pour valider le diagnostic de mésothéliome. Il conserve, par contre toute sa valeur dans les tumeurs d'aspect épithélial où l'analyse immunohistochimique est défailante et dans certaines tumeurs d'aspect sarcomatoïde [75-81]. La présence de microvillosités longues et fines est un argument fort en faveur du diagnostic de mésothéliome (A).

Question 5 – Quelle est la place de la biologie moléculaire : quand faut-il la pratiquer et quels types d'analyses faut-il demander ? Faut-il congeler systématiquement des prélèvements pour la tumorotheque ?

Il n'y a pas d'indication à congeler du tissu pleural tumoral à des fins sanitaires (diagnostique et thérapeutique). En revanche, il est recommandé de congeler du matériel tissulaire au titre de la recherche pour l'amélioration de la connaissance (marqueurs de progression tumorale, marqueurs de résistance à la chimiothérapie, mise en place de thérapies ciblées) [83-85] (A).

Question 6 – Faut-il demander l'avis d'un panel de relecture devant une suspicion de mésothéliome pleural malin (Mesopath) ?

La France a mis en place dans le cadre de son programme national de surveillance des mésothéliomes (PNSM 1998-2007) sous l'égide de l'Institut de Veille Sanitaire une procédure de validation du diagnostic histologique par le Groupe anatomopathologique d'aide au diagnostic du Mésothéliome (Mesopath). Le groupe a globalement confirmé le diagnostic de mésothéliome PNSM fait par le pathologiste initial dans 69 % des cas (n = 704) et définitivement rejeté ce diagnostic dans 13 % des cas (n = 134). Le diagnostic est resté incertain (aucun élément fiable permettant d'affirmer définitivement ce diagnostic mais aussi aucune raison d'exclure ce diagnostic) dans environ 17 % des cas.

Il est recommandé de demander une relecture par un panel d'experts pour les patients inclus dans des essais thérapeutiques randomisés ou en cas de doute diagnostique (avis d'experts).

Cette procédure de relecture ne trouve pas d'équivalent et ne permet donc pas une analyse de la littérature [2].

Références

- 1 Browne K, Smither WJ : Asbestos-related mesothelioma: factors discriminating between pleural and peritoneal sites. *Br J Ind Med* 1983 ; 40 : 145-52.
- 2 Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Savès M, de Quillacq A et coll. : The French National Mesothelioma Surveillance Program. *OEM* 2006 published on line first, Feb 9.
- 3 Coggon D, Inskip H, Winter P, Pannett B : Differences in occupational mortality from pleural cancer, peritoneal cancer and asbestosis. *Occup Environ Med* 1995 ; 52 : 775-7.

- 4 Roggli VL, Oury TD, Sporn TA : Pathology of asbestos-associated diseases. *In: Roggli VL, Oury TD, Sporn TA (Eds) Springer-Verlag New York 2nd edition, 2004.*
- 5 Roggli VL, Sharma A, Butnor KJ, Vollmer RT : Malignant mesothelioma and occupational exposure to asbestos: a clinicopathological correlation of 1445 cases. *Ultrastruct Pathol* 2002 ; 26 : 55-65.
- 6 Churg A : Neoplastic asbestos induced disease. *In: Pathology of Occupational Lung Disease. Eds : Churg A, Green FHY. 2nd Ed. Williams & Wilkins Baltimore. 1998, p 356.*
- 7 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) Springer-Verlag New York 1^{re} edition, 2005.*
- 8 Sporn TA, Roggli VL : Mesothelioma. *In: Pathology of asbestos associated diseases Roggli VL, Oury TD, Sporn TA eds Springer-Verlag New York second edition, 2003.*
- 9 Boutin C, Rey F : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993 ; 72 : 389-93.
- 10 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.
- 11 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.
- 12 Churg A : What's new in the pleura. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 125 : 1405-6.
- 13 Johnson WD : The cytological diagnosis of cancer in serous effusions. *Acta Cytol* 1996 ; 10 : 161-2.
- 14 Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS : Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. *Chest* 1975 ; 5 : 536-9.
- 15 Prakash UBS, Reiman HM : Comparaison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusions: analysis of 414 cases. *Mayo Clinic Proc* 1985 ; 60 : 158-64.
- 16 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.
- 17 Yang GCH : Long microvilli of mesothelioma are conspicuous in pleural effusions processed by ultrafast papanicolaou stain. *Cancer* 2003 ; 99 : 17-22.
- 18 Ylagan LR, Zai J : The value of Thinprep and cytospin preparation in pleural effusion cytological diagnosis mesothelioma and adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 2005 ; 32 : 137-44.
- 19 Dejmeck A, Hjerpe A : Reactivity of six antibodies in effusions of mesothelioma, adenocarcinoma and mesotheliosis: stepwise logistic regression analysis. *Cytopathology* 2000 ; 11 : 8-17.
- 20 Loddenkemper R, Gresser H, Gabler A et coll. : Prospective evaluation of biopsy methods in the diagnosis of malignant pleural effusions: intrapatient comparison between pleural fluid cytology, blind needle biopsy and thoracoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1983 ; 127 : 114.
- 21 Kendall SW, Bryan AJ, Large SR et coll. : Pleural effusions: is thoracoscopy a reliable investigation? A retrospective review. *Respir Med* 1992 ; 86 : 437-40.
- 22 Walzl G, Wyser C, Smedema J, et coll. : Comparing the diagnosis yield of Abrams needle pleural biopsy and thoracoscopy. *Am J Respir Critic Care Med* 1996 ; 153 : A 460.
- 23 Loddenkemper R : Thoracoscopy- State of the art. *Eur Respir J* 1998 ; 11 : 213-22.
- 24 Adams RF, Gray W, Davies RJ, Gleeson FV : Percutaneous image-guided cutting needle biopsy [CNB] of the pleura in the Dx of malignant mesothelioma. *Chest* 2001 ; 120 : 1798-802.
- 25 Blanc FX, Atassi K, Bignon J, Housset B : Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease. *Chest* 2002 ; 121 : 1677-83.
- 26 Maskell NA, Gleeson FV, Davies : Standard pleural biopsy versus CT-guided cutting-needle biopsy for diagnosis of malignant disease in pleural effusions: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003 19 ; 361 : 1326-30.
- 27 Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds) : World Health Organization Classification of tumors. Tumors of the lung, pleura, thymus and heart. IARC (Lyon) 2004.
- 28 Galateau-Salle F, Brambilla E, Cagle P, Churg A, Colby T, Hammar S, et coll. : Pathology of Malignant mesothelioma ; an update of the International mesothelioma panel Eds Galateau - Sallé, 2006 Springer Verlag.
- 29 Henderson DW, Attwood HD, Constance TJ, Shilkin KB, Steele RH : Lymphohistiocytoid mesothelioma: a rare lymphomatoid variant of predominantly sarcomatoid mesothelioma. *Ultrastruct Pathol* 1988 ; 367-84.
- 30 Khalidi HS, Medeiros LJ, Battifora H : Lymphohistiocytoid mesothelioma. An often misdiagnosed variant of sarcomatoid malignant mesothelioma. *Am J Clin Pathol* 2000 ; 113 : 649-54.
- 31 Yao DX, Shia J, Erlandson RA, Klimstra DS : Lymphohistiocytoid mesothelioma: a clinical, immunohistochemical and ultrastructural study of four cases and literature review. *Ultrastruct Pathol* 2004 ; 28 : 213-28.
- 32 Ordonez NG, Mackay B : Glycogen-rich mesothelioma. *Ultrastruct Pathol* 1999 ; 23 : 401-6.
- 33 Chang HT, Yantiss RK, Nielsen GP, et coll. : Lipid-rich diffuse malignant mesothelioma: a case report. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 876-9.
- 34 Ordonez NG, Mac Kay B : Clear cell mesothelioma. *Ultrastruct Pathol* 1999 ; 23 : 331-6.
- 35 Dessy E, Pietra GG : Unusual clear cell variant of epithelioid mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2001 ; 125 : 1588-90.
- 36 Shanks JH, Harris M, Banerjee SS et coll. : Mesotheliomas with decudoid morphology: a morphologic spectrum and a variant not confined to young females. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 285-94.
- 37 Hammar SP, Bockus DE, Remington FL et coll. : Mucin-positive epithelial mesotheliomas : a histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural comparison with mucin-producing pulmonary adenocarcinomas. *Ultrastruct Pathol* 1996 ; 20 : 293-325.
- 38 Churg A, Colby TV, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, Gilks B, et coll. : The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 1183-2000.
- 39 Henderson DW, Shilkin KB, Whitaker D : Reactive mesothelial hyperplasia versus mesothelioma, including mesothelioma in situ. *Am J Clin Pathol* 1998 ; 110 : 397-404.
- 40 Galateau-Salle F, Cagle P : Non malignant versus malignant proliferations on pleural biopsy. *In: Diagnostic Pulmonary Pathology ed P. Cagle Marcel Dekker, Inc. New York Basel, 2000.*
- 41 Galateau-Salle F, Vignaud JM, Burke L, Gibbs A, Brambilla R, Attanoos R, et coll. : Well-Differentiated Mesothelioma of the Pleura. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 : 534-40.
- 42 Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP, Roggli VL : Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 1304-9.
- 43 England DM, Hochlozer L, McCarthy MJ : Localized benign and malignant fibrous tumor of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989 ; 13 : 640-58.
- 44 Ordonez NG : Localized (solitary) fibrous tumor of the pleura. *Adv Anat Pathol* 2000 ; 7 : 327-40.

- 45 Riera JR, Astengo-Osuna C, Longmate JA, Battifora H : The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma: reevaluation after heat-induced epitope retrieval. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 1409-19.
- 46 Garcia-Prats MD, Ballestin C, Sotelo T, Lopez-Encuentra A, Mayordomo JI : A comparative evaluation of immunohistochemical markers for the differential diagnosis of malignant pleural tumours. *Histopathology* 1998 ; 32 : 462-72.
- 47 Ordonez NG : Value of cytokeratin 5/6 immunostaining in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 1215-21.
- 48 Khoo A, Whitsett JA, Stahlman MT, Olson SJ, Cagle PT : Utility of surfactant protein B precursor and thyroid transcription factor 1 in differentiating adenocarcinoma of the lung from malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 1999 ; 30 : 695-700.
- 49 Ordonez NG : Value of thyroid transcription factor-1, E-cadherin, BG8, WT1, and CD44S immunostaining in distinguishing epithelial pleural mesothelioma from pulmonary and nonpulmonary adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 598-606.
- 50 Comin CE, Novelli L, Boddi V, Paglierani M, Dini S : Calretinin, thrombomodulin, CEA, and CD15: a useful combination of immunohistochemical markers for differentiating pleural epithelial mesothelioma from peripheral pulmonary adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001 ; 32 : 529-36.
- 51 Abutaily AS, Addis BJ, Roche WR : Immunohistochemistry in the distinction between malignant mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma: a critical evaluation of new antibodies. *J Clin Pathol* 2002 ; 55 : 662-8.
- 52 Miettinen M, Sarlomo-Rikala M : Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 150-8.
- 53 Ordonez NG : The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma: a comparative study of epithelioid mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 1031-51.
- 54 Carella R, Deleonardi G, D'Errico A, Salerno A, Egarter-Vigl E, Seebacher C, et coll. : Immunohistochemical panels for differentiating epithelial malignant mesothelioma from lung adenocarcinoma: a study with logistic regression analysis. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 43-50.
- 55 Attanoos RL, Galateau-Salle F, Gibbs AR, Muller S, Ghandour F, Dojcinov SD : Primary thymic epithelial tumours of the pleura mimicking malignant mesothelioma. *Histopathology* 2002 ; 41 : 42-9.
- 56 Attanoos RL, Dojcinov SD, Webb R, Gibbs AR : Anti-mesothelial markers in sarcomatoid mesothelioma and other spindle cell neoplasms. *Histopathology* 2000 ; 37 : 224-31.
- 57 Van de Rijn M, Rouse RV : CD34; a review. *Applied immunohistochemistry* 1994 ; 2 : 71-80. ;
- 58 Moll R, Frank WW, Schiller DL, Geiger B, Kepler R : The catalog of human cytokeratins: pattern of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982 ; 31 : 11-24.
- 59 Chu PG, Weiss LM : Expression of cytokeratin 5/6 in epithelial neoplasms: an immunohistochemical study of 509 cases. *Mod Pathol* 2002 ; 15 : 6-10.
- 60 Ordonez NG : Value of mesothelin immunostaining in the diagnosis of mesothelioma. *Mod Pathol* 2003 ; 16 : 192-7.
- 61 Amin KL, Litzky LA, Smythe WR et coll. : Wilm's tumor 1 susceptibility (WT1) gene products are selectively expressed in malignant mesothelioma. *Am J Pathol* 1995 ; 146 : 344-56.
- 62 Kumar Singh S, Segers K, Rodeck U et coll. : WT1 mutation in malignant mesothelioma and WT1 immunoreactivity in relation to p53 and growth factor receptor expression, cell type transition and prognosis. *J Pathol*, 1991 ; 187 : 467-71.
- 63 Ordonez G, Ordonez MD : D2-40 and podoplanin are highly specific and sensitive immunohistochemical markers of epithelioid malignant mesothelioma. *Hum Pathol* 2005 ; 35 : 372-80.
- 64 Ordonez NG : Application of mesothelin immunostaining in tumor diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2003 ; 27 : 1418-28.
- 65 Kahn HJ, Bailey D, Marks A : Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 2002 ; 15 : 434-40.
- 66 Cury PM, Butcher DN, Corrin B, Nicholson AG : The use of histological and immunohistochemical markers to distinguish pleural malignant mesothelioma and in situ mesothelioma from reactive mesothelial hyperplasia. *J Pathol* 1999 ; 189 : 251-7.
- 67 Attanoos RL, Griffin A, Gibbs AR : The use of immunohistochemistry in distinguishing reactive from neoplastic mesothelium. A novel use for etc... and comparative evaluation with epithelial membrane antigen, p53, platelet derived growth factor-receptor, p-glycoprotein and bcl-2. *Histopathology*, 2003 ; 43 : 231-8.
- 68 Ordonez NG : Mesothelioma with clear cell features: an ultrastructural and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2005 ; 36 : 465-73.
- 69 King JE, Thatcher N, Pickering CA, Hasleton P : Sensitivity and specificity of immunohistochemical markers used in the diagnosis of epithelioid mesothelioma: a detailed systematic analysis using published data. *Histopathology* 2006 ; 48 : 223-32.
- 70 Kahn HJ, Bailey D, Marks A : Monoclonal antibody D2-40, a new marker of lymphatic endothelium, reacts with Kaposi's sarcoma and a subset of angiosarcomas. *Mod Pathol* 2002 ; 15 : 434-40.
- 71 Yokokawa J, Palena C, Arlen P, Hassan R, Ho M, Pastan I, et coll. : Identification of novel human CTL epitopes and their agonist epitopes of mesothelin. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 6342-51.
- 72 Onda M, Willingham M, Nagata S, Bera TK, Beers R, Ho M, et coll. : New monoclonal antibodies to mesothelin useful for immunohistochemistry, fluorescence-activated cell sorting, Western blotting, and ELISA. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 5840-6.
- 73 Robinson BW, Creaney J, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et coll. : Soluble mesothelin-related protein—a blood test for mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : S109-11.
- 74 Dennis JL, Hvidsten TR, Wit EC, Komorowski J, Bell AK, Downie I, Mooney J, et coll. : Markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin: development of a diagnostic algorithm. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 3766-72.
- 75 Roggli VL, Sanfilippo F, Shelburne JD : Mesothelioma in Roggli VL, Greenberg SD and Pratt PC (eds): Pathology of Asbestos-associated diseases, Boston, Little, Brown and Company, 1992, pp 109-64.
- 76 Hammar SP : Pleural diseases in Dail DH, Hammar SP (eds): Pulmonary Pathology (ed 2) New York, Springer, 1994, pp 1487-579.
- 77 Ordonez NG, Mac Kay B : The role of immunohistochemistry and electron microscopy in distinguishing epithelial mesothelioma of the pleura from adenocarcinoma. *Adv Anat Pathol* 1996 ; 3 : 173-93.
- 78 Comin CE, deKlerk NH, Henderson DW : Malignant mesothelioma: current conundrums over risk estimates and whether electron microscopy for diagnosis? *Ultrastruct Pathol* 1997 ; 21 : 315-20.
- 79 Ordonez NG, Mac Kay B : Electron microscopy in tumor diagnosis: indications for its use in the immunohistochemical era. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 1403-11.
- 80 Oury TD, Hammar SP, Roggli VL : Ultrastructural features of diffuse malignant mesotheliomas. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 1382-92.
- 81 Sakuma N, Kamei T, Ishihara T : Ultrastructure of pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma in malignant

- effusions as compared with reactive mesothelial cells. *Acta Cytol* 1999 ; 43 : 777-85.
- 82 Mohr S, Keith G, Galateau-Salle F, Icard P, Rhin BH : Cell protection resistance and invasiveness of two malignant mesotheliomas by 10K – microarray. *Biochim Biophys Acta* 2004 ; 1688 : 43-60.
- 83 Gordon et coll. : Validation of genomics-based prognostic tests in malignant mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 4406-14.
- 84 Gordon et coll. : Identification of novel candidates oncogenes and tumor suppressor genes in malignant mesotheliomas using large scale transcriptional profiling. *Am J Pathol* 2005 ; 166 : 1827-40.
-

3. Quel bilan pré-thérapeutique faut-il proposer à un patient porteur d'un mésothéliome pleural malin (MPM) ?

J. Margery¹, F. Le Pimpec-Barthes², G. Bonardel³, K. Kerrou⁴, J. Rousset⁵, S. Trögrlic⁶, J.-L. Michaud⁷

Question 1 – Quel bilan pré-thérapeutique faut-il proposer à un patient porteur d'un mésothéliome pleural malin ?

Dans le mésothéliome pleural malin (MPM), le bilan pré-thérapeutique ne fait l'objet d'aucun consensus international. Les recommandations disponibles les plus récentes émanent de l'IASLC en 2005 [1] qui distinguent 3 situations :

- le bilan minimal pour tous les patients (examen clinique, cliché thoracique, biologie standard) ;
- le bilan de niveau 2 pour les patients candidats à une prise en charge active (scanner thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires et si besoin : imagerie osseuse et/ou cérébrale) ;
- puis le bilan de niveau 3 réservé aux patients potentiellement candidats à une pleuropneumonectomie élargie.

En situation de routine dans les centres français, au terme d'une prise en charge initiée par un scanner thoracique, le diagnostic de MPM est assuré par l'obtention d'une preuve histologique par voie trans-thoracique (en cas de « forme sèche » : sans composante liquidienne) ou intra-pleurale par vidéo-thoroscopie chirurgicale ou pleuroscopie médicale (cas le plus fréquent de la pleurésie inaugurale). Il apparaît clairement que l'exhaustivité des examens complémentaires varie avec le projet thérapeutique envisagé sur les données du scanner thoracique et de l'examen de la cavité pleurale. Parce qu'un certain nombre d'options thérapeutiques ne sont pas encore formellement validées, et notamment la pleuropneumonectomie élargie, il n'existe pas de standard thérapeutique dans le MPM ; la définition précise d'un bilan pré-thérapeutique s'en trouve compliquée. En pratique, le bilan est minimaliste en cas de traitement médical strict (abstention, chimiothérapie, radiothérapie prophylactique ou antalgique) et il peut être complété en fonction du contexte clinique (suspicion de dissémination métastatique à distance). La nature du bilan est bien différente si une chirurgie d'exérèse radicale est envisagée. Le bilan initial est alors complété par des examens d'imagerie et des procédures invasives dans le but de

¹ Pneumologie, HIA Legouest, Metz.

² Chirurgie Thoracique, HEGP, Paris.

³ Médecine Nucléaire, HIA Val de Grâce, Paris.

⁴ Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, Paris.

⁵ Radiologie, HIA Clermont-Tonnerre, Brest.

⁶ Radiologie, CHU Nantes.

⁷ Chirurgie Thoracique, CHU Nantes.

préciser l'opérabilité du patient (cardio-respiratoire) et surtout la résecabilité de la tumeur au niveau loco-régional (paroi, diaphragme, extension médiastinale ganglionnaire), en s'assurant de l'absence de métastases à distance.

Étape 1 – la stadification intra-pleurale

Qu'il soit chirurgical (vidéo-thoroscopie) ou médical (pleuroscopie), l'examen de la cavité pleurale fait partie intégrante de l'exploration d'une pleurésie suspecte de néoplasie. Elle doit faire l'objet d'une procédure rigoureuse et complète, traduite dans un compte rendu incluant un maximum d'informations. Ce document doit être d'autant plus complet qu'il existe une possibilité de traitement chirurgical radical. Son importance est capitale pour le diagnostic et le bilan tumoral intra thoracique.

En cas de pleurésie suspecte de MPM, il est préférable que l'examen de la cavité pleurale soit réalisée par un opérateur expérimenté (chirurgien spécialisé ou pleuroscopiste confirmé), capable de réaliser des biopsies pleurales de qualité (siège et volume des prélèvements) et d'effectuer une exploration pertinente susceptible d'orienter efficacement la prise en charge du patient.

Le siège des orifices doit être choisi selon un hypothétique trajet de thoracotomie élargie, si l'on a l'arrière pensée d'une possible pleuropneumectomie élargie. Le nombre des abords doit être limité au strict minimum. Il est recommandé de réaliser un premier trajet qui permet les constatations intra thoraciques initiales et si nécessaire d'en rajouter un second voire un troisième (si une biopsie pulmonaire par Wedge résection est réalisable). Si la plèvre viscérale est épaissie avec un aspect figé du poumon, il est recommandé de ne faire que des biopsies de la plèvre pariétale par un thoracoscope contre-coudé possédant un canal opérateur introduit par un seul orifice de thoracoscopie.

L'inspection exhaustive des différents compartiments de la plèvre est nécessaire et elle doit faire l'objet d'un compte rendu précis, tenant compte de l'aspect macroscopique et de la topographie de la tumeur : plèvre pariétale de la paroi osseuse, plèvre médiastine, pédicule phrénique, graisse juxta péricardique, plèvre diaphragmatique (en particulier au niveau des cul-de-sac et du centre phrénique), plèvre viscérale (taches éparées ou épaississement diffus), aspect encoconné du poumon incapable de se réexpandre.

Il n'est pas recommandé de réaliser un staging ganglionnaire médiastinal lors de cette pleuroscopie initiale en raison du risque d'ensemencement de la graisse médiastinale et de la nécessité de multiplier les abords thoraciques à risque de dissémination pariétale. Cependant, s'il existe un ganglion manifestement tumoral dans les chaînes médiastinales ou pariétales, une biopsie peut être faite pour obtenir une confirmation de la dissémination métastatique.

Les biopsies pleurales sont de bonne qualité si elles sont réalisées en profondeur car c'est l'invasion du tissu adipeux sous-pleural pariétal (ou l'envahissement du poumon) qui signe le caractère main d'une prolifération mésothéliale.

En pratique, si l'aspect est franchement tumoral, il n'est pas nécessaire d'aller jusqu'à la graisse sous pleurale et des biopsies à la pince suffisent. Les biopsies sont alors effectuées au niveau des zones les plus pathologiques en essayant de limiter le nombre de prélèvements à un périmètre circonscrit clairement identifié sur le compte rendu opératoire. Si la plèvre est mince et uniforme, il faut faire un prélèvement d'un lambeau pleural (environ 2 x 2 cm) qui sera détaché selon le même procédé qu'une pleurectomie. Il est nécessaire de prélever dans 3 sites systématiques : région supérieure, moyenne et inférieure [2, 3]. Si la plèvre est mince et présente de légères atypies superficielles dans plusieurs sites à distance les uns des autres, il faut prélever dans les différents sites.

Le talcage ne doit pas être systématique mais réalisé en fonction des possibilités thérapeutiques à venir. Si le sujet est très âgé et qu'aucun traitement actif est envisagé, il faut réaliser un talcage à condition que le poumon soit capable de se réexpandre correctement. Le talc apparaît comme l'agent de symphyse le plus efficace [4]. S'il s'agit d'un stade manifestement débutant et qu'une thérapeutique intra pleurale est envisageable, il ne faut pas talquer d'emblée (4 à 8 grammes en spray). S'il s'agit d'un stade pouvant relever d'une pleuropneumectomie élargie, il est possible de talquer en prenant en compte qu'un traitement intra-pleural est alors impossible et que l'histologie peut être méconnue si les biopsies initiales sont insuffisantes.

Le drainage doit être fait par un des orifices de la vidéo-thoroscopie à l'aide d'un drain souple et mis en déclive sans aspiration. Il faut ensuite privilégier la kinésithérapie respiratoire afin de réexpandre le poumon et obtenir un drainage correct du liquide pleural.

L'irradiation des orifices de la thoracoscopie doit être systématique dans le mois qui suit l'intervention. En cas de pleuropneumectomie élargie ultérieure, il est souhaitable de réaliser une excision pariétale de ces abords.

Étape 2 – la stadification locorégionale (paroi, diaphragme, médiastin)

L'examen des coupes dites en « fenêtre médiastinale » du scanner thoracique permet d'évaluer l'atteinte des différents secteurs du compartiment pleural : plèvre médiastinale, diaphragmatique, pariétale, scissurale. Examen de première intention du fait de sa disponibilité, le scanner présente des insuffisances dans l'analyse de la zone diaphragmatique du fait de la courbure de cette surface, mais aussi dans le diagnostic de l'envahissement pariétal ou médiastinal postérieur. Surtout, le scanner thoracique ne permet pas de formellement distinguer une atteinte viscérale et une atteinte pariétale. Le scanner ne permet pas non plus de déterminer formellement la stadification ganglionnaire médiastinale, même s'il en est l'examen de base.

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 médiasti-

nale et du péricarde [5]. L'IRM apporte un bénéfice par rapport au scanner thoracique et améliore la sélection des candidats à la pleuropneumectomie en réfutant entre 22,3 % [6] à 34,6 % [7] des indications opératoires initialement retenues. L'IRM s'est révélée supérieure au scanner dans l'évaluation de l'invasion trans-diaphragmatique du péritoine, mais il s'agit d'une étude dont la portée est limitée par les performances des scanners disponibles à l'époque, avec des coupes de 10 mm, soit dix fois supérieure à celles réalisées en 2006 [8].

Le dépistage d'une atteinte transdiaphragmatique est proposé dès qu'un traitement actif est pressenti [9]. Mais comme les examens non invasifs (échographie abdominale, scanner thoraco-abdomino-pelvien, IRM diaphragmatique) sont peu sensibles, certains auteurs ont proposé la réalisation systématique d'une coelioscopie afin d'éviter une pleuropneumectomie futile si la dissémination péritonéale était confirmée [2, 10].

Les métastases ganglionnaires médiastinales et pariétales sont fréquentes dans le mésothéliome, retrouvées en moyenne chez 30 % des patients opérés [extrêmes entre 28 % et 53 % [11, 12, 13]. Leur dépistage pré-opératoire repose habituellement sur l'analyse du scanner mais l'exactitude du scanner est en moyenne de 50 % [5]. L'IRM n'apporte aucun bénéfice supplémentaire avec une exactitude aussi médiocre [5]. Les performances de la tomographie par émission de positrons (TEP) seule [14] ou couplée au scanner [15] doivent faire encore l'objet d'évaluations. La TEP pourrait se montrer moins performante dans l'identification d'un envahissement médiastinal ganglionnaire que dans la détection de métastases à distance [14]. La TEP pourrait être une alternative dans l'exploration des sites ganglionnaires inaccessibles à la médiastinoscopie.

La médiastinoscopie axiale (par voie sus-sternale) n'est habituellement réalisée que chez les patients candidats à une pleuropneumectomie, et en fonction des habitudes de l'équipe chirurgicale. Elle permet un accès limité aux ganglions para trachéaux : à gauche, les sites 2L et 4L de la classification internationale [16] ; à droite, les sites 2R et 4R ; au centre le site 7 des ganglions inter trachéo-bronchiques débordant en pré carénaire.

Cette intervention ne permet pas d'accéder aux ganglions pariétaux situés le long de la chaîne mammaire interne et en péri diaphragmatique (topographie particulière retrouvée en cas de mésothéliome à la différence du cancer bronchique ou ceux situés en dehors du plan vasculaire aorto-carotidien [5-6].

L'analyse de la taille des ganglions par scanner est insuffisante pour affirmer l'envahissement tumoral. Dans l'étude de Pilling 2004 [17], la taille moyenne des ganglions indemnes de prolifération tumorale était de 16,9 mm alors qu'elle était de 15,2 mm pour ceux ayant des métastases ganglionnaires. Sur l'ensemble des adénopathies d'une taille supérieure à 15 mm, 80 % était indemne de prolifération tumorale. Or, l'étude du statut ganglionnaire apparaît fondamentale avant d'envisager une chirurgie radicale compte tenu du mauvais pronostic des patients classés N2 et N3 en raison d'une espérance de vie limitée [12]. Pilling recommande donc la réalisation systématique d'une médiastinoscopie et justifie cette

vérification histologique par le fait que chez 88 % des patients ayant une dissémination médiastinale, ces adénopathies étaient accessibles à des prélèvements par médiastinoscopie [17]. Dans la série de Schouwink ayant comparé la médiastinoscopie au scanner, la médiastinoscopie améliore l'exactitude de l'extension ganglionnaire (93 % versus 67 %) [11].

L'indication d'une médiastinoscopie systématique est certainement à nuancer avec l'apport des imageries comme la TEP. Comme dans le cancer bronchique non à petites cellules, l'absence de fixation médiastinale en TEP peut inciter à écarter la médiastinoscopie ; en cas de fixation suspecte, une vérification histologique semble en revanche indispensable. La réalisation systématique d'une médiastinoscopie doit être également replacée dans le contexte d'une chirurgie lourde au bénéfice incertain en termes de survie, qui peut justifier une procédure invasive supplémentaire exposant à une morbidité bien inférieure à la pleuropneumectomie. L'objectif est alors d'optimiser la sélection des meilleures indications d'une chirurgie où le risque d'une migration de stade en post-opératoire est un facteur pronostique défavorable (cTNM sous-estimé par l'imagerie).

D'autres techniques invasives d'investigation du médiastin, parfois écho-guidées, sont décrites dans la littérature et leur bénéfice réel doit être également évalué : la ponction trans-carénaire, la ponction trans-trachéale, voire la ponction trans-œsophagienne.

Étape 3 – la recherche de métastases à distance

La réalisation d'une imagerie cérébrale ou osseuse n'est jamais systématique dans les grandes séries chirurgicales. Le scanner cérébral (voire l'IRM) et la scintigraphie osseuse ne sont justifiés que devant une symptomatologie clinique suggestive [18].

Dans la détection de la diffusion métastatique à distance, la rentabilité de la TEP est supérieure à celle du bilan fondé sur l'imagerie conventionnelle. La TEP révèle 10 % de métastases supplémentaires [14].

La réalisation d'une vidéo-thoroscopie controlatérale est proposée avant une pleuropneumectomie par certaines équipes en cas d'épanchement pleural controlatéral ou d'anomalies pleurales suspectes en scanner ou en TEP [2, 18].

Recommandations pour la pratique

1. Quel bilan pré-thérapeutique faut-il recommander pour tout nouveau patient porteur d'un mésothéliome pleural malin lors de la prise en charge initiale

Il est recommandé de réaliser un bilan minimal comprenant : un examen clinique, une radiographie de thorax, une TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste (après évacuation du liquide pleural), une thoroscopie avec un compte rendu standardisé, l'examen anatomo-pathologique statuant sur le type histologique (A).

À visée de recherche, il est souhaitable d'inclure dans le bilan biologique les marqueurs pronostiques en cours d'évaluation (peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP), ostéopontine...) (B).

2. Quel bilan complémentaire non invasif doit être réalisé si une indication de pleuropneumectomie élargie (PPE) est envisagée ?

Il est recommandé de compléter le bilan pré-thérapeutique par une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du thorax (facultative), une tomographie par émission de positrons couplée à la TDM (TEP-TDM), des explorations fonctionnelles respiratoires, une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion et une échographie cardiaque (B).

3. Quelles procédures invasives complémentaires peuvent être discutées en pré-opératoire lorsqu'une indication de PPE est envisagée ?

La thoracoscopie controlatérale et la laparoscopie ne sont pas recommandées systématiquement. L'envahissement ganglionnaire extrapleurale contre-indiquant la PPE, on recommande la réalisation d'une médiastinoscopie si les examens par TDM et /ou par TEP sont évocateurs d'une extension ganglionnaire médiastinale (avis d'experts).

La morbi-mortalité d'investigations maximalistes (médiastinoscopie-thoracoscopie bilatérale-laparoscopie) est certes très inférieure à celle d'une pleuropneumectomie élargie, mais expose à un risque élevé d'ensemencement tumoral proportionnel au nombre des abordages chirurgicaux. Nous ne recommandons donc pas la réalisation d'un « package » d'explorations invasives avant une pleuropneumectomie élargie.

4. Lors de la thoracoscopie, le talcage doit-il être systématique ?

Il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement un talcage lors de la thoracoscopie diagnostique mais plutôt d'envisager cette option en fonction du projet thérapeutique proposé au patient :

- Si le sujet est très âgé et/ou qu'aucun traitement actif n'est envisagé, il faut réaliser un talcage de la plèvre ;
- S'il s'agit d'un stade pouvant relever d'une PPE, il est possible de talquer si l'opérateur a la certitude d'avoir obtenu des prélèvements assurant le diagnostic histologique. Ainsi, il est recommandé de ne pas talquer si l'aspect macroscopique de la plèvre n'est pas évocateur d'une lésion maligne pour pouvoir réaliser une seconde exploration si nécessaire et sans être gêné par la symphyse pleurale (avis d'experts).

Question 2 – Comment évaluer le pronostic d'un patient porteur d'un MPM ? Quel est l'intérêt des facteurs pronostiques en pratique clinique ?

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 % [19, 20]. Cependant, des survies spontanées au-delà d'un an sont également décrites [21]. Cette variabilité évolutive interindividuelle rend compte

de facteurs pronostiques indépendants, dont certains caractérisent le patient et d'autres sa tumeur.

L'extension loco-régionale 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 [22] ou d'envahissement ganglionnaire médiastinal inférieur à N2 [12]. À côté de ces critères T et N, la plupart des facteurs pronostiques sont soit cliniques (sexe, *performance status*, poids et âge), soit biologiques (histologie, hémogramme, syndrome inflammatoire). Dans le travail du CALGB portant sur 337 patients, les facteurs 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, un sous-type histologique non épithélioïde [20]. L'EORTC a analysé un effectif de 204 sujets porteurs d'un MPM [19]. Dans ce travail, les facteurs de mauvais pronostic significatifs en analyse multivariée étaient : un PS entre 1 et 2, une leucocytose supérieure à 8 300 éléments/mm³, un taux d'hémoglobine abaissé d'un point sous la normale, un diagnostic incertain de MPM et un sous-type histologique sarcomatoïde [19]. Curran et coll. ont établi que la survie médiane était égale à 5,5 mois quand entre 3 et 5 facteurs défavorables étaient réunis [19]. La valeur du score pronostique de l'EORTC a été également soulignée dans 2 études monocentriques rassemblant 145 et 142 patients [23, 24].

D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés mais ne sont pas validés en pratique courante. La survie serait raccourcie d'un facteur 3 en cas de tumeur hypermétabolique en TEP avec un SUV seuil égal à 4 [14]. D'autres paramètres sont du domaine de la recherche fondamentale et émergent à mesure que s'améliore l'identification des mécanismes de la cancérogenèse du MPM [25].

Il n'est pas recommandé d'utiliser les facteurs pronostiques décrits ci-dessus, non évalués prospectivement, à l'échelon individuel en pratique quotidienne. En revanche, il est recommandé d'utiliser ces facteurs pronostiques en recherche clinique car ils peuvent contribuer au classement des patients en groupes homogènes et faciliter la comparaison des résultats d'études différentes (B).

D'autres facteurs biologiques sont à évaluer comme les peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP) [26] et l'ostéopontine [27].

Question 3 – Comment déterminer le stade du MPM ? Quelles sont les limites et inconvénients des classifications actuellement disponibles ?

Depuis 1976 et les travaux de Butchart [28], plusieurs classifications ont été successivement proposées dans le MPM.

Pour la plupart, elles reflètent les possibilités de résection tumorale alors même que la place de la chirurgie élargie dans le MPM n'est pas encore validée [29]. Cherchant à promouvoir l'usage du TNM dans la stadification du MPM, certaines équipes ont élaboré des classifications fondées sur l'extension tumorale et ganglionnaire [30].

Depuis 1995, la classification la plus utilisée est celle de l'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) fondée sur le TNM [31, 32] (tableau I). La détermination du T prend en compte les atteintes locorégionales (paroi, diaphragme) et les formes précoces (stades Ia de la maladie) identifiées par Boutin [22]. 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 classifications IMIG individualise 4 stades, dont seuls les 2 premiers sont chirurgicaux [31]. 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. Certains experts internationaux recommandent la mise sur pied d'une nouvelle classification toujours fondée sur le TNM, à l'instar des travaux lancés dans le cancer bronchique (IASLC Staging revision project) [1].

Bien qu'elle ne soit applicable que chez les patients opérés, il est recommandé d'utiliser la classification IMIG, en attendant l'établissement d'un nouveau système de classification plus adapté au mésothéliome pleural (B).

Tableau I.

Classification TNM des tumeurs pleurales.
(*International Mesothelioma Interest Group* – IMIG) [31].

T1a	Tumeur localisée à la plèvre pariétale ± diaphragme.
T1b	Atteinte de la plèvre viscérale.
T2	Atteinte de la plèvre médiastinale, du muscle diaphragmatique, du parenchyme pulmonaire.
T3	Tumeur localement avancée potentiellement résécable (fascia endothoracique, graisse médiastinale, paroi thoracique (localisée, précardiaque).
T4	Tumeur localement avancée, non résécable : atteinte diffuse de la paroi thoracique, transdiaphragmatique, péritoine, plèvre controlatérale, organes du médiastin, rachis, myocarde.
N1	Envahissement ganglionnaire hilair homolatéral.
N2	Envahissement ganglionnaire médiastinal.
N3	Envahissement ganglionnaire hilair controlatéral, sus-claviculaire.

Références

- 1 Van Meerbeeck JP, Boyer M : Consensus report: pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 : S123-7.
- 2 Alvarez JM, Ha T, Musk W, Robins P, Price R, Byrne MJ : Importance of mediastinoscopy, bilateral thoracoscopy, and laparoscopy in correct staging of malignant mesothelioma before extrapleural pneumonectomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005 ; 130 : 905-6.
- 3 Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Sugarbaker DJ : Pleural biopsy: a reliable method for determining the diagnosis but not the subtype in mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78 : 1774-6.
- 4 Shaw P, Agarwal R : Pleurodesis for malignant pleural effusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; : CD002916.
- 5 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.
- 6 Stewart D, Waller D, Edwards J, Jeyapalan K, Entwisle J : Is there role for pre-operative contrast-enhanced magnetic resonance imaging for radical surgery in malignant pleural mesothelioma? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 ; 24 : 1019-24.
- 7 Entwisle J : The use of magnetic resonance imaging in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 45 : S69-71.
- 8 Knuutila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K : The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 1998 ; 22 : 215-25.
- 9 Ruffie P, Lehmann M, Galateau-Salle F, Lagrange JL, Pignon JC : French National Federation of Cancer (FNCLCC). Malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 49-50.
- 10 Conlon KC, Rusch VW, Gillern S : Laparoscopy: an important tool in the staging of malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1996 ; 3 : 489-94.
- 11 Schouwink JH, Kool LS, Rutgers EJ et coll. : The value of chest computed tomography and cervical mediastinoscopy in the preoperative assessment of patients with malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2003 ; 75 : 1715-9.
- 12 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.
- 13 Rusch VW, Venkatraman ES : Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68 : 1799-804.
- 14 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.
- 15 Lardinois D, Weder W, Hany TF, Kamel EM, Korom S, Seifert B, et coll. : Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2500-7.
- 16 Mountain CF : Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997 ; 111 : 1710-7.
- 17 Pilling J, Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Muller S, O'Byrne KJ, Waller DA : The case for routine cervical mediastinoscopy prior to radical surgery for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004 ; 25 : 497-501.

- 18 Maggi G, Casadio C, Cianci R, Rena O, Ruffini E : trimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; 19 : 346-50.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 Law MR, Gregor A, Hodson ME, Bloom HJ, Turner-Warwick M : Malignant mesothelioma of the pleura: a study of 52 treated and 64 untreated patients. *Thorax* 1984 ; 39 : 255-9.
- 22 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.
- 23 Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff Mt, Sylvester R, et coll. : Statistical validation of the EORTC prognostic model for malignant pleural mesothelioma based on three consecutive phase II trials. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 184-9.
- 24 Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN et coll. : Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000 ; 55 : 731-5.
- 25 Kumar P, Kratzke RA : Molecular prognostic markers in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 (Suppl 1) : S53-60.
- 26 Robinson BW, Creany JJ, Lake R, Nowak A, Musk AW, de Klerk N, et coll. : Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet* 2003 ; 362 : 1612-6.
- 27 Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, Carbone M, et coll. : Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1564-73.
- 28 Butchart EG, Aschcroft T, Barnsley WC, Holden MP. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma. Experience with 29 patients. *Thorax* 1976 ; 31 : 15-24.
- 29 Sugerbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, et coll. : Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 1993 ; 11 : 1172-8.
- 30 Chahinian AP : Therapeutic modalities in malignant pleural mesothelioma. In: Chretien J, Hirsch A, eds. Diseases on the pleura. New York: Masson; 1983. p.224-36.
- 31 Rusch VW : A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest* 1995 ; 108 : 1122-8.
- 32 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.

4.1. Mésothéliome pleural malin : place de la chirurgie d'exérèse

R. Giudicelli¹, JF. Regnard², P. Astoul³, P. Ruffie⁴

Mésothéliome pleural malin : place de la chirurgie d'exérèse

Question 1 – Quelques remarques importantes

Il nous faut insister

- sur l'importance de la vidéo-thoroscopie initiale tant pour l'exactitude du diagnostic que pour le bilan d'extension loco-régionale qui doit déterminer le stade précis de la maladie, stade sur lequel va reposer toute la stratégie thérapeutique ultérieure [A ; cf. section Diagnostic] ;
- sur l'utilité des coupes sagittales et frontales scannographiques (parfois complété par l'IRM) qui visualisent avec précision les coupes et les profonds culs-de-sac costo-diaphragmatiques, siège fréquent d'une extension loco-régionale péritonéale. Malgré ce, les recommandations de l'*International Mesothelioma Interest Group (IMIG)* restent très prudentes et soulignent toute la difficulté de ce bilan d'extension pré-opératoire [1] ;
- sur la nécessité, lorsqu'un envahissement trans-diaphragmatique est suspecté par l'imagerie, de réaliser une coelioscopie exploratrice et ce dans le but de rechercher l'existence d'une contamination péritonéale qui rendrait illusoire toute perspective de traitement chirurgical curateur (avis d'experts ; cf. section Bilan pré-thérapeutique) ;
- sur le fait que quelque soit le geste chirurgical envisagé, il sera réalisé sous anesthésie générale, sur un malade curarisé porteur d'une intubation par sonde à double courant, permettant d'obtenir au moment opportun une ventilation sélective par exclusion du poumon opéré ;
- enfin, sur l'évidence et la nécessité d'une prise en charge thérapeutique des mésothéliomes pleuraux malins (MPM) par des « réseaux » spécialisés permettant d'assurer dans des conditions optimales un traitement multimodal (A).

Question 2 – Les gestes chirurgicaux

La voie d'abord

Dans tous les cas on aura recours à une thoracotomie postéro-latérale passant le plus souvent par le 6^e espace

¹ Chirurgie Thoracique, CHU, Marseille.

² Chirurgie Thoracique, Hôtel-Dieu, Paris.

³ Pneumologie, CHU Marseille.

⁴ Oncologie Médicale, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

intercostal. Il s'agit là d'une voie d'abord large, allant en arrière du milieu du bord spinal de l'omoplate à l'extrémité antérieure de l'espace inter-costal choisi. Une telle voie d'abord permettra un accès aisé à tous les confins de la cavité thoracique (avis d'experts).

Dans certaines circonstances, il ne faudra pas hésiter à réaliser une résection costale qui pourra être soit totale, notamment dans les formes dites « rigides », soit partielle (résection limitée à l'arc postérieur de la côte sous jacente à l'espace intercostal choisi) et ce dans le but d'obtenir un jour suffisant sur la coupole diaphragmatique et les culs de sac pleuraux. En effet cette région demeure d'un accès toujours délicat notamment au niveau du profond cul du sac costo-diaphragmatique postérieur. L'artifice chirurgical sus décrit, permettant un écartement maximum de l'espace avec un risque moindre de fracture costale, facilitera l'abord et la réalisation à ce niveau de gestes chirurgicaux délicats tel une pleurectomie ou plus encore une résection du dôme diaphragmatique avec mise en place d'une plaque prothétique. Dans le même but, certains auteurs préconisent la réalisation d'une double thoracotomie par la même incision cutanée et musculaire, au travers du 5^e espace pour avoir accès à l'apex et au hile pulmonaire et au travers du 8^e ou 9^e espace intercostal pour traiter toute la région diaphragmatique.

Les gestes chirurgicaux proprement dits

• La pleurectomie

On entend par pleurectomie, une exérèse complète de la plèvre pariétale proprement dite tapissant le grill costal, mais aussi de la plèvre diaphragmatique et médiastinale.

Techniquement, si l'exérèse de la plèvre pariétale proprement dite et de la plèvre médiastinale ne pose pas de réel problème du fait de l'existence d'un véritable plan de clivage extrapleurale rendant aisée son exérèse, à l'inverse la plèvre diaphragmatique est intimement accolée aux fibres musculaires et son exérèse est techniquement plus difficile nécessitant un véritable « pelage » du muscle sous jacent. De ce fait, on peut être amené dans un but carcinologique, à réaliser une véritable résection en mono bloc de la plèvre et de la coupole diaphragmatique sous jacente, geste d'exérèse qui sera accompagné de la mise en place d'une plaque prothétique dans le but de séparer les deux cavités thoracique et abdominale.

Soulignons cependant l'intérêt d'essayer de conserver le feuillet péritonéal sous jacent à la coupole diaphragmatique, ou à défaut de suturer rapidement la brèche péritonéale, pour éviter une éventuelle contamination de la cavité abdominale à partir des cellules de la cavité pleurale (avis d'experts).

Pour les mêmes raison de clivage, l'exérèse de la plèvre médiastinale peut nécessiter une résection de la face homolatérale du sac péricardique, imposant dans un deuxième temps, une réfection du sac péricardique par mise en place d'une prothèse (avis d'experts).

• La pleurectomie-décortication

Ce geste associée, à la pleurectomie totale sus décrite, 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. L'absence anatomique de plan de clivage entre la plèvre viscérale et le parenchyme pulmonaire proprement-dit, rend compte de la grande difficulté de cette technique.

Il s'agit là d'une intervention longue, délicate, hémorragique, le plus souvent incomplète et non satisfaisante sur le plan oncologique, car se limitant en réalité à l'exérèse des fragments de plèvre viscérale qui apparaissent macroscopiquement les plus atteints [2]. Outre les risques de lésions vasculaires toujours possibles lors de la décortication des scissures, ce geste chirurgical entraîne un bullage post-opératoire important et prolongé et ce compte tenu des nombreuses effractions alvéolaires.

Bien entendu, cette pleurectomie-décortication s'accompagnera de façon systématique d'une large résection du péricarde fibreux et de la coupole diaphragmatique.

• La pleuro pneumonectomie élargie (PPE)

Cette exérèse implique une thoracotomie postéro-latérale élargie. Après section des muscles intercostaux, un passage en extra pleural est indispensable. On est ainsi amené à « dénuder » littéralement les côtes et les espaces intercostaux. Cette dissection pleurale sera totale, intéressant la plèvre pariétale proprement dite de l'apex au cul de sac costo-diaphragmatique et la plèvre médiastinale. La dissection de la plèvre médiastinale, va impliquer dans la quasi totalité des cas, une large résection du sac péricardique avec sacrifice du nerf phrénique. Il est conseillé d'effectuer une hémostase soignée au bistouri électrique au fur et à mesure de cette dissection. Pour des raisons de confort opératoire, la plèvre diaphragmatique peut être réséquée secondairement.

Le bloc pleuro-pulmonaire étant entièrement libéré et le sac péricardique largement ouvert, les éléments pédiculaires seront facilement disséqués et mis sur lac. Dès lors, l'exérèse va pouvoir commencer. Successivement seront sectionnées de bas en haut les deux veines et l'artère pulmonaires. Ce temps vasculaire peut être réalisé aisément grâce à l'utilisation d'une pince à suture mécanique. La bronche souche parfaitement disséquée, sera sectionnée et fermée au ras de la caréna. Là encore, la suture pourra être réalisée manuellement ou par agrafage mécanique. Du côté gauche, si l'on a choisi l'agrafage mécanique, l'utilisation d'une pince articulée permettra de s'insinuer sous la crosse aortique et de réaliser une section au ras de la bifurcation trachéale.

La pleuro-pneumonectomie terminée, la résection de la plèvre diaphragmatique constitue le dernier temps de l'exérèse. Selon le degré d'extension locale, ce temps opératoire comportera soit :

– une simple pleurectomie avec « épiluchage » des fibres musculaires si le muscle n'est pas envahi ;

– une résection en bloc de la plèvre et de la portion charnue du diaphragme si les fibres musculaires sont envahies superficiellement. Dans de tels cas, la dissection s'effectuera volontiers au doigt en passant dans le plan de clivage séparant le muscle du péritoine, lequel sera laissé en place ;

– une résection de la totalité de la coupole diaphragmatique enlevant la plèvre, les fibres musculaires du diaphragme et le péritoine, dans le cas où la couche musculaire serait envahie dans toute son épaisseur rendant illusoire la conservation du feuillet péritonéal.

Il faut signaler que la plupart des auteurs anglo-saxons préconisent la PPE monobloc y compris la résection de la coupole diaphragmatique et ce pour des raisons carcinologiques.

Ajoutons cependant que le respect du péritoine sous diaphragmatique et le rinçage abondant de la cavité thoracique en fin d'intervention, devraient pouvoir minimiser le risque de dissémination per-opératoire et par là même la fréquence des récurrences loco-régionales [3] (avis d'experts).

L'exérèse terminée, la réparation du sac péricardique et de la coupole diaphragmatique se fera par mise en place de plaques synthétiques suffisamment résistantes et le plus souvent de type non résorbable. La plaque péricardique sera fixée aux berges du sac fibreux par une série de points séparés de fil non résorbable 000.

Dans le but d'éviter la survenue d'une éventuelle tamponnade post-opératoire, on prendra soin d'ajourer cette plaque en y effectuant quelques petits trous à la pince gouge [4] (avis d'experts).

Côté diaphragme, la plaque sera fixée directement sur la paroi thoracique, en passant certains fils en péri costal pour assurer une plus grande solidité et éviter tout risque d'incarcération viscérale. Il est de plus fortement recommandé de bien tendre la prothèse et de la positionner le plus bas possible pour pouvoir irradier correctement les cul de sac costo-diaphragmatiques qui sont souvent le siège de récurrences loco-régionales. Pour pouvoir mieux repérer cette zone à risque, certains auteurs préconisent de repérer par des clips chirurgicaux les limites de la résection diaphragmatique.

Quelle que soit la technique chirurgicale utilisée, un curage ganglionnaire médiastinal intéressant les principales aires (IV, VII et IX à droite et V, VI, VII et IX à gauche) sera réalisé de principe.

Compte tenu du risque de dissémination per-opératoire de la cavité thoracique, un rinçage soigneux au sérum chaud de l'hémithorax est effectué en fin d'intervention avec analyse cytologique systématique du liquide du 3^e rinçage (avis d'experts).

Les gestes d'exérèse sus décrits pouvant être assez hémorragiques, une hémostase soigneuse au bistouri électrique et par vaporisation d'une colle biologique est fortement conseillée. Un drainage de la cavité thoracique par un drain non

aspiratif semble admis dans ce type d'intervention responsable d'une exsudation importante

Question 3 – Stratégie thérapeutique et résultats

À l'heure d'aujourd'hui, quelque soit la stratégie thérapeutique envisagée, il semble admis que :

Le traitement chirurgical du mésothéliome pleural malin ne peut se concevoir qu'au sein de « réseaux spécialisés » pouvant assurer une prise en charge pluri-disciplinaire [4, 5, 6, 7, 8] (A).

Tout acte chirurgical devra être suivi d'une radiothérapie préventive centrée sur les voies de pénétration thoracique pour éviter, au niveau de ces zones, tout risque d'ensemencement [9] (A).

Le traitement chirurgical des mésothéliomes pleuraux malins est fonction du stade de la maladie. On peut schématiquement proposer :

• Dans les stades Ia (stades précoces où seule la plèvre pariétale est atteinte), on peut associer à une chimiothérapie une pleurectomie [11-12].

La pleurectomie n'est pas un geste de résection carcinologiquement valable à l'exception du stade T1a.

Il est recommandé de ne pas la réaliser dans les autres stades (avis d'experts).

• Dans les stades Ib, II et III qui représentent des tumeurs à des stades localement plus avancées mais cependant jugées résécables, la majorité des équipes est favorable à une pleuro-pneumectomie élargie (PPE) associée à une radio-polychimiothérapie associant du cisplatine et un anti-folate [6, 7, 13].

La technique de PPE est la seule chirurgie recommandée pour le mésothéliome pleural (hors stade T1a) car seule à pouvoir être considérée comme carcinologiquement valable pour des patients sélectionnés, sous réserve d'être réalisée dans le cadre d'essais cliniques randomisés (avis d'experts).

Du point de vue chirurgical, trois critères semblent être reconnus comme ayant une réelle valeur de meilleur pronostic : le type épithélial de la tumeur, la certitude histologique d'une exérèse complète et l'absence d'envahissement ganglionnaire [14].

Une question reste à ce jour sans réponse : faut-il ou ne faut-il pas proposer une chirurgie d'exérèse pour les MPM de type mixte ou sarcomatoïde et/ou présentant un envahissement ganglionnaire de type N2 lors du bilan pré thérapeutique [1].

Quant à la pleurectomie-décortication (P/D), elle semble à ce jour ne plus avoir d'indication dans le traitement chirurgical des MPM. Il faut cependant signaler que certains auteurs peuvent proposer une P/D soit à des stades Ib dits limités (nodules de la plèvre viscérale peu nombreux et non confluents), soit à des cas où la pleuro-pneumectomie reste formellement contre-indiquée et ce pour des raisons d'ordre général et/ou d'ordre fonctionnel respiratoire [15].

La pleurectomie-décortication est un geste d'exérèse considéré comme non carcinologique ; cette intervention n'est donc pas recommandée (avis d'experts).

• Dans les stades IV, qui correspondent à des tumeurs non résécables en raison, de leur caractère multifocal, d'une atteinte des organes médiastinaux et de leur extension extra-thoracique, la chirurgie curative qui ne peut plus être envisagée, laisse place aux traitements purement palliatifs qui ont pour but essentiel d'assurer au patient un certain confort de vie (chimiothérapie à discuter, drainage, pleurectomie partielle, talcage lors d'épanchements pleuraux itératifs symptomatiques)

Les résultats

Ils demeurent d'interprétation difficile et délicate car se heurtant au biais incontestable qu'engendre l'analyse des petites séries. Se surajoute à cela, la diversité des chimiothérapies utilisées (parfois variable au sein d'une même série) ainsi que leur caractère néo-adjuvant ou adjuvant.

Si l'on prend comme référence les résultats de la grande série publiée par Sugarbaker et coll. [14], série incluant 183 patients, on peut retenir les pourcentages suivant :

• **Mortalité péri-opératoire à 30 jours de 3,8 %.**

Dans la plupart des autres séries le taux de mortalité apparaît plus élevé, en moyenne de 6 à 9 %, pouvant atteindre 16 % [16]. Ces différences peuvent s'expliquer par une majorité de stades Ib et II opérés dans la série de Sugarbaker et coll. [14] et par le caractère multicentrique des autres séries faisant état d'une expérience chirurgicale et d'une sélection des patients variables selon les centres.

• **Morbidity de plus de 50 % [14-17] incluant :**

– des complications majeures cardio-vasculaires, infectieuses broncho-pulmonaires mais aussi les hémithorax post-opératoires et les hernies trans-diaphragmatiques nécessitant une réintervention en urgence ;
– des complications mineures essentiellement représentés par les troubles du rythme.

• **La survie, tous stades confondus (I, II et III), est de 38 % à 2 ans et de 15 % à 5 ans avec une médiane de 19 mois.**

Si l'on étudie cette même survie chez des patients présentant, un mésothéliome de type épithélial, une résection jugée histologiquement complète et une absence d'envahissement ganglionnaire (N0), les résultats sont de 68 % à 2 ans et de 46 % à 5 ans pour une médiane de survie de 51 mois. Ces résultats déjà encourageants devraient pouvoir s'améliorer, si l'on tient compte de l'apport des nouvelles drogues telles les anti-folates, dont l'efficacité dans le traitement des mésothéliomes pleuraux malins semble prometteuse [18, 19, 20].

Conclusion

Il semble de nos jours définitivement acquis la possibilité, dans les stades Ib, II et III, d'envisager dans le cadre d'essais cliniques contrôlés prospectifs un traitement multimodal associant une pleuro-pneumonectomie élargie, une radiothérapie et une polychimiothérapie [1, 4, 21].

Quelle que soit la stratégie thérapeutique envisagée, le traitement chirurgical du mésothéliome pleural ne peut se concevoir qu'au travers d'une prise en charge pluridisciplinaire (A).

Il est recommandé que le traitement chirurgical du mésothéliome pleural soit réalisé dans un centre de référence pouvant réunir une équipe chirurgicale entraînée à ce type d'exérèse et une équipe médicale de pneumoncologie [21] (A).

Si les voies de recherche pour acquérir de nouvelles molécules qui soient de plus en plus efficaces ne manquent pas, le problème de savoir comment les associer entre elles pour les rendre optimales et comment les situer par rapport à l'acte chirurgical (néo-adjuvant ou adjuvant) reste entier [22-23].

Références

- 1 Van Meerbeeck JP, Boyer M : Consensus report: Pretreatment minimal staging and treatment of potentially resectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49S1 : S123-S127.
- 2 Rush V : Mesothelioma and less common tumors. Thoracic surgery. 2nd ed. Philadelphia : WB Saunders ; 2000.
- 3 Giudicelli R : Place actuelle de la chirurgie dans le traitement du mésothéliome pleural malin. *Rev Pneumol Clin.* 2004 ; 2 : 68-72.
- 4 Sugarbaker DJ, Mentzer SJ, Strauss G : Extrapleural pneumonectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 1992 ; 54 : 941-6.
- 5 Bard M, Ruffie P : Malignant pleural mesothelioma. Present data and perspectives for treatment. *Presse Med* 2002 ; 31 : 412-9.
- 6 Zellos LS, Sugarbaker DJ : Diffuse malignant mesothelioma of the pleural space and its management. *Oncology* 2002 ; 16 : 907-25.
- 7 Sterman DH, Kaiser LR, Albelda SM : Advances in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999 ; 116 : 504-20.
- 8 Maziak DE, Gagliardi A, Haynes AE, Mackay JA, Evans WK, Cancer Care Ontario Program in Evidence-based Care Lung Cancer Disease Site Group : Surgical management of malignant pleural mesothelioma: a systematic review and evidence summary. *Lung Cancer* 2005 ; 48 : 157-69.
- 9 Parker C, Neville E : Management of malignant mesothelioma. *Thorax* 2003 ; 58 : 809-13.
- 10 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.
- 11 Boutin C, Nussbaum E, Monnet I, Bignon J, Vanderschueren R, Guerin JC : Intrapleural treatment with recombinant gamma interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994 ; 74 : 2460-7.
- 12 Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P : Malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1998 ; 12 : 972-81.
- 13 Jaklitsch MT, Grondin SC, Sugarbaker DJ : Treatment of malignant mesothelioma. *World J Surg* 2001 ; 2 : 210-7.
- 14 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 of malignant pleural mesothelioma : results in 183 patients. *J Thoracic and Cardio Vasc Surg.* 1999 ; 117 : 54-65.

- 15 Rusch V, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et coll. : A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J. Thoracic Cardiovascular Surg* 2001 ; 122 : 4.
 - 16 Bonnette P, Giudicelli R, Michaud JL et coll. : Pleuro-pneumectomie pour mésothéliome. *J. Chir. Thorac. Cardiovasc.* 1997 ; 3-4 : 25-30.
 - 17 Sugarbaker DJ, Jakliysch MT, Bueno R, Richards W, Lukanich J, Mentzer SJ, et coll. : Prevention, early detection and management of complications after 328 consecutives extrapleural pneumonectomies. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004 ; 128 : 138-46.
 - 18 Scagliotti GV, Novello S : Pemetrexed and its emerging role in the treatment of thoracic malignancies. *Expert Opin Investing Drugs* 2003 ; 12 : 853-63.
 - 19 Manegold C, Aisner J : Pemetrexed for diffuse malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol.* 2002 ; 29 : 30-5.
 - 20 Fizazi K, John WJ, Vogelzang NJ : The emerging role of antifolates in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Semin Oncol* 2002 ; 29 : 77-81.
 - 21 Manegold C, Stahel RA, ESMO Guidelines Task Force : Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : i32-33.
 - 22 Weder W, Kestenholz P, Taverna C, Bodis S, Lardinois D, Jerman M et coll. : Neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncology* 2004 ; 22 : 3451-57.
 - 23 Stewart D, Martin-Ucar A, Edwards J, West K, Walter D. Extra-pleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: the risk of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations. *European journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2005 ; 27 : 373-78.
-

4.2. Chimiothérapie du mésothéliome pleural malin

T. Berghmans¹, J.-M. Bréchet², G. Robinet³, J. Guigay⁴, P. Morère⁵

Méthodologie

Afin de répondre à ces questions, une revue exhaustive des études évaluant l'efficacité de la chimiothérapie dans le mésothéliome malin a été effectuée sur la base des critères suivants :

- Études originales prospectives de phase II, randomisées ou non, et de phase III ; les études de phase I ont été exclues, la plupart de celles-ci évaluant des médicaments inefficaces, à des doses inadéquates ou présentant une toxicité excessive, et dont le développement clinique n'a pas été poursuivi. Les revues générales et les études rétrospectives et séries de cas ont été exclues. Le design de phase II ou III devait être explicitement spécifié dans l'article et/ou clairement extrapolable avec en particulier pour les études de phase II l'inclusion d'un nombre suffisant de patients rendant les résultats obtenus crédibles. Un minimum de 14 patients était requis à l'exception des études de phase II clairement spécifiées et dans lesquelles une réponse au moins était objectivée parmi un collectif de moins de 14 patients (adapté selon le design de phase II par Gehan et coll. [1]).
- Études n'incluant que des patients atteints de mésothéliome ; la majorité des patients présentant une atteinte pleurale, les études incluant des patients avec un mésothéliome à localisation péritonéale ont été retenues lorsque ceux-ci ne représentaient qu'une minorité de l'effectif global.
- Études publiées sous la forme d'un article complet ; les publications sous forme d'abstracts ou les présentations de congrès n'ont pas été retenues, les résultats étant soit préliminaires et incomplets, soit sujets à modification avant leur publication définitive.
- Études publiées dans la littérature anglophone, francophone ou en néerlandais, langues accessibles aux experts.

La recherche des études a été effectuée dans les banques de données Medline, Health Star and National Cancer Institutes, complétées des références trouvées dans les articles, dans des livres de référence, dans des revues générales et celles connues par les experts.

¹ Institut Jules Bordet, Bruxelles.

² Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny.

³ Institut de Cancérologie, CHU Morvan, Brest.

⁴ Institut Gustave Roussy, Villejuif.

⁵ Hôpital Avicenne, AP-HP, Bobigny.

Les experts se sont mis d'accord pour se fonder d'une part sur le document mis en ligne par la société canadienne (www.cancercare.on.ca) intitulé « The use of chemotherapy in patients with advanced malignant pleural mesothelioma » faisant partie du programme de soins fondé sur des preuves (programme d'action cancer Ontario, octobre 2004), d'autre part sur la revue de la littérature avec méta-analyse publiée en 2002 par T. Berghmans et coll. [2] et actualisée par T. Berghmans et coll. en 2003 [3], ainsi que les études publiées depuis la publication de ces revues exhaustives jusqu'en juin 2005, à l'exception des études randomisées de phase III.

Analyse de la littérature

Question 1 – Le bénéfice de la chimiothérapie est-il démontré ?

Il n'existe à l'heure actuelle aucune étude randomisée ayant évalué la chimiothérapie contre placebo ou soins palliatifs et ayant démontré que l'administration d'une chimiothérapie améliore la survie des patients traités. Une étude randomisée britannique est en cours [4]. Les résultats préliminaires suggèrent un avantage en terme de contrôle de certains symptômes avec la chimiothérapie (vinorelbine ou l'association mitomycine-vinblastine-cisplatine). Indirectement, les études de Vogelzang et coll. [5] et van Meerbeeck et coll. [6] suggèrent qu'une polychimiothérapie incluant cisplatine et un antifolate, pemetrexed (Alimta®) ou raltitrexed (Tomudex®, sous réserve d'indisponibilité en l'absence d'AMM pour cette indication) pourrait améliorer la survie des patients traités si on considère que le cisplatine en monothérapie équivaut à une abstention thérapeutique. En effet, les médianes de survie observées avec l'association cisplatine-pemetrexed (12,1 mois) ou cisplatine-raltitrexed (11,4 mois) sont nettement supérieures à celles habituellement rapportées dans la littérature dans cette pathologie (de 7 à 9 mois). La différence significative en terme de survie par rapport au bras cisplatine seul (9,3 et 8,8 mois) est un argument indirect en faveur du bénéfice d'un traitement par chimiothérapie. Mais aucune étude publiée n'a comparé le cisplatine en monothérapie par rapport aux soins palliatifs seuls.

En première ligne, deux études randomisées de phase III ont été publiées [5, 6]. Celles-ci démontrent un avantage en termes de taux de réponse et de survie pour la combinaison de cisplatine et pemetrexed ou raltitrexed par rapport à une monochimiothérapie de cisplatine, bien que le cisplatine seul ne puisse être considéré comme une chimiothérapie de référence standardisée (niveau de preuve 1). Il est important de souligner l'intérêt d'une supplémentation en acide folique et vitamine B12 dans le cadre de l'utilisation de pemetrexed afin d'en diminuer la toxicité hématologique. La méta-analyse d'études de phase II [2, 3] 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, cispla-

tine plus gemcitabine, cisplatine plus interféron, oxaliplatine plus raltitrexed (ou gemcitabine ou vinorelbine) et methotrexate (niveau de preuve 2). La chimiothérapie cisplatine-pemetrexed ou cisplatine-raltitrexed pourrait être utilisée comme bras de référence dans de futures études randomisées.

Le bénéfice d'une chimiothérapie associant cisplatine-pemetrexed (ou cisplatine-raltitrexed sous réserve d'indisponibilité en l'absence d'AMM pour cette indication) par rapport à une monochimiothérapie par cisplatine est démontré en première ligne et est recommandée en première ligne (A).

Après échec d'une première chimiothérapie, aucune étude randomisée n'a démontré l'impact sur la survie ou la qualité de vie d'une chimiothérapie de seconde ligne. Des données indirectes, provenant du suivi d'une étude randomisée en première ligne [7] suggèrent que l'administration d'une chimiothérapie de seconde ligne après un traitement par cisplatine et pemetrexed améliorerait la survie par rapport à un traitement uniquement symptomatique (niveau de preuve 4). Ces données nécessitent confirmation dans une étude randomisée. Les données disponibles sur le sujet sont rares (4 études de phase II [8-11]) et ne permettent pas de proposer un quelconque schéma de chimiothérapie.

Question 2 – Quels patients sont susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie ?

Si l'on se réfère aux critères d'inclusion des deux études de phase III [5, 6], les patients âgés de plus de 18 ans peuvent bénéficier de cette chimiothérapie (patients de 19 à 85 ans inclus dans ces deux études) :

- âge : pas de donnée sur la limite d'âge supérieure ;
- PS (état de performance selon l'échelle ECOG): près de 90 % des patients inclus dans ces études étaient de PS 0-1 ; il n'y a pas d'analyse de sous-groupe pour les patients de PS 2. Cependant, par analogie avec les recommandations de l'ASCO pour le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) avec un doublet comportant un sel de platine, il est recommandé de ne pas proposer l'association cisplatine-antimétabolite aux patients de PS ≥ 2 en l'absence de nouvelles données publiées. Il n'existe pas non plus de données sur l'intérêt potentiel d'une monochimiothérapie.

Les patients âgés de plus de 18 ans en bon état général (état de performance 0 ou 1) sont susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie. Les indications dépendent des comorbidités (pathologies cardiovasculaires, rénales, pulmonaires, ...) et de la demande du patient et de sa famille.

Il est recommandé d'inclure les patients en bon état général dans des études cliniques, cette attitude étant acceptable sur le plan éthique (A).

L'indication d'une chimiothérapie doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (A).

Question 3 – Quand faut-il débiter une chimiothérapie ? Pendant combien de temps faut-il poursuivre cette chimiothérapie ?

Les arguments disponibles dans la littérature en faveur d'une chimiothérapie dès l'obtention du diagnostic sont faibles et indirects :

- augmentation de la survie globale des patients avec un état de performance adéquat, objectivée dans les deux études randomisées de phase III [5, 6] ;
- amélioration de la qualité de vie observée dans les résultats préliminaires d'une étude de phase III comparant une chimiothérapie à un traitement uniquement symptomatique [4] ;
- plus grande efficacité théorique d'une chimiothérapie sur une masse tumorale de faible volume [12-14].

Une étude randomisée de petite taille a récemment comparé chez des patients dont les symptômes étaient stables depuis 4 semaines, une chimiothérapie immédiate à un traitement retardé, administré en cas d'aggravation des symptômes. La durée avant progression symptomatique (25 semaines versus 11 semaines) et la survie (médiane 14 mois versus 10 mois ; à 1 an 66 % versus 36 %) étaient prolongées en cas de traitement immédiat sans pour autant atteindre la signification statistique ($p = 0,1$) [15].

Concernant la durée optimale de la chimiothérapie, il n'existe pas de réponse dans la littérature permettant de répondre à cette question. Dans l'étude de Vogelzang [5], 53 % des patients du bras pemetrexed-cisplatine ont reçu 6 cycles (de 1 à 12 cycles, plus de 8 cycles dans 5 % des cas). Dans l'étude de van Meerbeek [6], le nombre médian de cycles administrés pour l'association cisplatine-raltitrexed est de 5 (entre 1 et 10 cycles). On ne dispose pas de données sur le bénéfice éventuel de la poursuite ou non de la chimiothérapie au-delà de 6 cycles chez les patients dont la maladie est stable. Mais par analogie avec les CBNPC, il est recommandé d'arrêter la chimiothérapie en cours en cas de progression, de toxicité grade 3-4 ou de doses cumulées toxiques, et d'arrêter la chimiothérapie après 6 cycles chez les patients répondeurs ou stables. Il n'existe pas de données sur le bénéfice éventuel d'un traitement de maintenance par chimiothérapie ou par immunomodulateurs.

Les arguments disponibles dans la littérature en faveur d'une chimiothérapie dès l'obtention du diagnostic sont faibles et indirects. Il est néanmoins recommandé de ne pas retarder l'administration de la chimiothérapie et de ne pas attendre l'apparition de signes fonctionnels (C)

Il est recommandé d'arrêter la chimiothérapie en cas de progression, de toxicité de grade 3-4 ou de doses cumulées toxiques (A), et d'arrêter la chimiothérapie après 6 cycles chez les patients répondeurs ou stables (C).

Question 4 – Quels sont les cytotoxiques efficaces ? En première ligne ? En deuxième ligne ?

Le *tableau I* collige les données concernant l'évaluation de la chimiothérapie dans le cadre d'études randomisées (5 études) et non randomisées.

Chimiothérapie de première ligne :

Sur la base de deux études randomisées de phase III [5, 6] et d'une méta-analyse [2, 3], les traitements suivants ont montré leur efficacité selon les niveaux de preuve suivants:

- cisplatine-pemetrexed (niveau de preuve 2) ;
- cisplatine-raltitrexed (niveau de preuve 2) ;
- autres associations contenant du cisplatine (niveau de preuve 3) ;
- doublet avec oxaliplatine (niveau de preuve 3) ;
- méthotrexate (niveau de preuve 3).

Il n'existe pas de données suffisantes dans la littérature permettant d'évaluer l'intérêt d'une monothérapie chez des patients âgés, en mauvais état général ou présentant des contre-indications à l'administration d'une polychimiothérapie du fait de co-morbidités associées.

L'association de cisplatine et d'un antimétabolite comme le pemetrexed (ou le raltitrexed sous réserve d'indisponibilité en l'absence d'AMM) est recommandée en première ligne (A).

Chimiothérapie de seconde ligne

Seules 4 études publiées traitent spécifiquement de la chimiothérapie de seconde ligne [8-11]. Les autres sont d'interprétation plus difficile car évaluent des patients en première et deuxième lignes, et n'ont pas été retenues pour cette revue. Les traitements consistent en doxorubicine, doxorubicine-cyclophosphamide, oxaliplatine-raltitrexed ou ZD 0473 (analogue de platine). Parmi ces agents cytotoxiques testés en seconde ligne, aucun n'apparaît efficace (niveau de preuve 2).

Aucune chimiothérapie ne peut être recommandée en deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie incluant du cisplatine. Pour les patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement incluant du cisplatine en 1ère ligne, compte tenu des résultats de l'étude de Vogelzang et coll. [5] et de van Meerbeek et coll. [6], une chimiothérapie à base de cisplatine peut être envisagée (avis d'experts).

Question 5 – Intérêt des biothérapies dans le traitement du mésothéliome

Les résultats des études testant l'efficacité d'agents modulant l'activité du système immunitaire ou ayant une action « spécifique » au niveau de la tumeur (thérapeutiques ciblées) sont repris dans le *tableau I*.

Immunomodulateurs

Interférons et interleukines sont les principales molécules à avoir été testées dans le traitement du mésothéliome malin. La dose, leur mode d'administration (intrapleural, sous-cutané, intramusculaire, intraveineux), le type de produit utilisé de même que le stade de la maladie chez les patients inclus dans les essais diffèrent fortement d'une étude à l'autre et rendent l'interprétation des résultats délicate. Administrés en monothérapie, interférons et interleukine-2 apparaissent peu efficaces et ne sont pas recommandés en dehors d'un essai clinique.

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

Traitement	n pts évaluables	Histologie (Epith/autre)	réponse (%)	Survie médiane (mois)	QOL	Niveau de preuve
Études randomisées de phase III						
CDDP/Pemetrexed [5]	226	154/72	41	12,1	non	1
CDDP	222	152/70	17	9,3		
CDDP/Raltitrexed [6]	126	94/32	24	11,4	oui	1
CDDP	124	75/49	14	8,8		
Études randomisées de phase II						
CDDP/MMC [29]	35	24/11	26	7,7	non	2
CDDP/Doxo	35	24/11	14	8,8		
Doxo/CPA/Imidazole carboxamide [30]	36	16/20	11	7,0	non	2
Doxo/CPA	40	21/19	13	5,8		
Doxo [11]	15	9/23	0	-	non	2
CPA	16		0			
Études non randomisées						
Chimiothérapies à base de cisplatine : monothérapie						
CDDP [31]	14	-	36	-	non	3
CDDP [32]	21	-	14	12,0	non	3
CDDP [33]	35	-	14	7,5	non	3
CDDP [34]	24	13/10	13	5	non	3
L-NDDP (liposome entrapped cisplatin) [35]	33	23/10	(42 % biopsie -)	11,2	Non	3
Chimiothérapies à base de cisplatine : combinaisons						
CDDP/VP16 [36]	25	-	24	-	non	3
CDDP/VP16 [37]	26	13/14	12	-	non	3
CDDP/VBL [38]	20	13/7	25	-	non	3
CDDP/MMC/VBL [39]	39	-	21	6,0	symptômes	3
CDDP/5Fluorouracil/Leucovorin/MMC/Étoposide [40]	45	33/12	38	16,0	symptômes	3
CDDP/MMC/INF α 2a [41]	43	24/19	23	11,5	non	3
CDDP/MMC/INF α 2b [42]	19	19/0	11	15,0	non	3
CDDP/MMC/INF α [43]	23	16/4	0	12,0	symptômes	3
CDDP/INF α 2b/Tamoxifène [44]	39	25/11	19	8,7	non	3
CDDP/INF α ? [45]	30	17/13	27	15,0	non	3
CDDP/INF α 2a [46]	12	11/2	42	16,5	symptômes	3
CDDP/INF α 2a [47]	26	14/12	40	12,0	non	3
CDDP/5 Azacytidine [48]	36	22/14	14	6,4	non	3
CDDP/Gemcitabine [49]	21	13/8	48	9,5	symptômes	3
CDDP/Gemcitabine [50]	30	26/6	13.3	9,6	oui	3
CDDP/Gemcitabine [51]	53	42/11	32	11,2	oui	3

Tableau I (suite)

Traitement	n pts évaluables	Histologie (Epith/autre)	réponse (%)	Survie médiane (mois)	QOL	Niveau de preuve
CDDP/Gemcitabine [52]	35	22/13	26	13,0	non	3
CDDP/Irinotecan [53]	15	10/5	40,0	6,5	non	3
CDDP/Doxo/MMC [54]	23	18/6	22	10,5	symptômes	3
CDDP/Doxo/MMC/Bleo/Hyal [55]	27	22/5	44	15,0	symptômes	3
CDDP/Doxo/CPA [56]	23	14/9	30	13,9	non	3
CDDP/Doxo [57]	19	-	42	12,0	non	3
CDDP/Doxo [58]	24	5/21	25	10,0	symptômes	3
CDDP/Doxo/INF α 2b [59]	35	19/16	29	9,3	non	3
CDDP/Epirubicine [60]	63	43/20	19	13,3	Non	3
Chimiothérapie à base de carboplatine						
Carboplatine [61]	17	-	12	-	symptômes	3
Carboplatine [62]	9	-	22	-	non	3
Carboplatine [63]	31	-	16	8,0	non	3
Carboplatine [64]	40	-	7	7,1	non	3
Carboplatine/Gemcitabine [65]	50	34/17	26	15,2	symptômes	3
Carboplatine/INF α 2a [66]	15	11/4	7	6,1	non	3
Carboplatine/lfo/Etoposide/WBHT [67]	27	16/9	19	17,7	non	3
Chimiothérapie à base d'oxaliplatine						
Oxaliplatine/Raltitrexed [68]	70	46/24	20	7,4	symptômes	3
Oxaliplatine/Raltitrexed [69]	11	10/1	45	-	non	3
Oxaliplatine/Gemcitabine [70]	25	16/9	40	13,0	non	3
Oxaliplatine/Vinorelbine [71]	26	13/12	23	8,8	oui	3
Chimiothérapie à base d'anthracyclines (sans cisplatine)						
Doxo/INF α 2a [72]	25	-	16	11,0	non	3
Doxo/lfo [73]	24	15/9	32	7,0	non	3
Doxo/lfo [74]	17	-	13	7,9	non	3
Doxo liposomale (Caelyx) [75]	31	17/14	6	13,0	non	3
Doxo liposomale (Doxil) [76]	24	14/10	0	8,5	non	3
Doxo liposomale (Doxil) [77]	15	-	7	-	non	3
Détorubicine [78]	35/21	31/4	42.9 (sur 21 évaluables)	23,0	non	3
Epirubicine [79]	51	17/35	15	9,2	non	3
Epirubicine/lfo [80]	17	-	6	6,0	non	3
Epirubicine/IL-2 [81]	21	12/9	5	10,0	non	3
Epirubicine [82]	21	-	5	7,5	non	3
Epirubicine/Gemcitabine [83]	26	-	14	13,3	non	3
Daunorubicine liposomale [84]	14	9/5	0	6,1	non	3
Pirarubicine [85]	35	21/14	9	10,5	non	3

Tableau I (suite)

Traitement	n pts évaluable	Histologie (Epith/autre)	réponse (%)	Survie médiane (mois)	QOL	Niveau de preuve
Mitoxantrone [86]	29	-	7	-	non	3
Mitoxantrone [87]	40	25/16	3	4,5	non	3
Menogaril [88]	22	-	5	-	non	3
Chimiothérapie à base d'antimétabolites						
Mitoxantrone/Méthotrexate/MMC [89]	22	14/3	32	13,5	symptômes	3
Méthotrexate/IFN α /IFN γ 1b [90]	26	17/9	27	17,0	non	3
Méthotrexate [91]	62	42/20	37	11,0	non	3
Edatrexate [92]	20	13/7	25	9,6	non	3
Edatrexate/Leucovorin	38	23/15	16	6,6		
Trimétrexate [93]	51	38/13	12	5,0-8,9	non	3
Pemetrexed [94] sans AF/B12	43	45/19	10	8,0	oui	3
avec AF/B12	21		16	13,0		
5 Azacytidine [95]	41	30/11	17	6,7	non	3
5 Azacytidine [96]	15	-	0	4,7	non	3
5 Fluorouracil [9]	20	7/13	5	5,0	non	3
Raltitrexed [97]	24	21/3	21	7,0	non	3
Capécitabine [98]	26	15/11	4	4,9	non	3
Gemcitabine [99]	17	9/8	0	4,7	non	3
Gemcitabine [100]	27	18/9	7	8,0	non	3
CB 3717 [101]	18	-	6	-	non	3
Chimiothérapie à base d'agents alkylants						
Ifo [102]	26	18/8	4	10,0	non	3
Ifo [103] groupe A (2,3 g/m ²)	13	28/1	38	8,0	non	3
groupe B (1,2 g/m ²)	16		6	9,0		
Ifo [104]	39	10/29	3	6,9	non	3
Ifo [105]	26	20/6	8	6,5	non	3
Ifo [106]	38/21	21/17	6	7,0	non	3
Ifo/INF α 2a [107]	39	-	21	10,0	non	3
CPA [108]	13	3/10	23	6,0	symptômes	3
Témozolomide [109]	27	17/10	4	8,2	oui	3
Amsacrine [110]	20	-	5	6,2	non	3
Chimiothérapie à base de vinca-alkaloïdes						
Vinorelbine [111]	29	17/12	24	10,6	oui	3
Vindesine [112]	21	14/7	0	-	non	3
Vindesine [113]	20	-	6	-	non	3
Vinblastine [114]	20	-	0	3,0	non	3
Vincristine [115]	23	19/4	0	7,0	non	3

Tableau I (suite)

Traitement	n pts évaluables	Histologie (Epith/autre)	réponse (%)	Survie médiane (mois)	QOL	Niveau de preuve
Chimiothérapie à base d'agents inhibiteurs des topoisomérasés						
Etoposide (intraveineux) [116]	47	8/39	4	6,7	non	3
Etoposide (oral)	41	18/23	7	8,5		
Etoposide [117]	22	11/8	5	17,0	non	3
Topotécán [118]	22	15/7	0	7,6	non	3
Irinotécán [119]	28	17/11	0	9,3	non	3
Chimiothérapie à base de taxanes						
Docétaxel/Irinotécán [120]	15	8/7	0	8,5	non	3
Paclitaxel [121]	33	23/8	9	5,0	non	3
Paclitaxel [122]	23	14/10	0	9,0	non	3
Docétaxel [123]	31	-	10	12,2	non	3
Docétaxel [124]	19	-	5	4,0	non	3
Chimiothérapie à base d'agents immunomodulateurs						
IL-2 IP [125]	22	19/3	55	18,0	non	3
IL-2 IP + SC [126]	31	22/9	23	15,0	non	3
IL-2 IV + SC [127]	29	20/9	7	12,0	non	3
rINF α 2b IM [128]	13	-	8	15,5	non	3
INF α 2a SC [129]	25	-	12	-	non	3
INF γ IP [130]	89	71/18	19	-	non	3
INF β IM [131]	15	-	0	9,1	non	3
INF γ + Macrophages IP [132]	17	16/3	12	29,2	non	3
Mycobacterium vaccae [133]	16	10/6	38	10,5	non	3
Thalidomide [16]	40	36/4	0	7,7	non	3
Gefitinib [18]	43	-	4	6,8	non	3
Imatinib mesylate [19]	25	20/5	0	13,3	non	3
Divers						
MMC [134]	19	11/8	21	-	non	3
Diaziquone [135]	20	-	0	5,9	non	3
Acivicine [136]	23	5/18	0	7,0	non	3
Ranpirnase [137]	81	50/55	5	6,0	non	3
Seconde ligne						
Doxo [9]	11	3/8	9	4,5	non	C
ZD0473 [8]	43	-	0	6,7	oui	C
Oxaliplatine/Raltitrexed [10]	14	8/6	0	3,2	non	C
Doxorubicin [11]	6	-	0	-	non	C
Cyclophosphamide	5					

DDDP=cisplatine ; VBL=vinblastine ; INF= interferon ; IL-2= interleukine 2 ; MMC= mitomycine C ; Doxo= doxorubicine ; Ifo=ifosfamide ; CPA=cyclophosphamide ; Bleo=bléomycine ; Hyal=hyaluronidase ; TR=taux de réponse ; QOL = qualité de vie

Des résultats préliminaires intéressants ont été observés après l'administration de *Mycobacterium vaccae* dans un petit collectif de patients. Ces résultats doivent être confirmés avant de pouvoir recommander ce traitement. Enfin, le ranpirnase s'est avéré inefficace.

Le rôle des agents immunomodulateurs reste indéterminé et il est recommandé de ne pas les utiliser hors essai clinique dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural (A).

Thérapeutiques ciblées

Certains résultats prometteurs avec des traitements biologiques « ciblés » ont été observés dans les cancers bronchiques, du colon et du sein. Dans le mésothéliome, peu d'études ont été effectuées. Afin de donner une idée plus complète de la situation actuelle, nous avons inclus dans cette analyse de littérature quelques études présentées sous forme d'abstracts et qui n'ont pas encore été publiées. Les principaux médicaments testés sont :

- thalidomide (action anti-angiogénique) : sur 40 patients traités dans une phase I/II, 11 étaient considérés comme stables pendant plus de 6 mois, avec une médiane de survie de 230 jours, mais ces résultats ne permettent pas de classer ce produit comme efficace [16] ;
- bevacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) : un essai de phase II randomisé comparant l'association cisplatine-gemcitabine et bevacizumab à la chimiothérapie seule est en cours [17] ;
- gefitinib : un essai de phase II ayant inclus 42 patients avec gefitinib 500 mg *per os* par jour a été mené : seules deux réponses objectives ont été constatées faisant conclure aux auteurs à l'inefficacité du gefitinib dans cette indication [18] (niveau de preuve 3) ;
- imatinib : il n'a pas démontré d'efficacité dans une étude de phase II publiée [19] et dans 2 études présentées à l'ASCO [20, 21].

Aucune biothérapie ciblée n'a démontré à ce jour son efficacité dans le mésothéliome pleural. Il est recommandé de poursuivre les essais avec d'autres molécules ou d'autres modalités d'administration (B).

Question 6 – Quels sont les critères d'évaluation de l'efficacité de ces thérapeutiques ?

L'efficacité d'un traitement peut être évaluée sur des critères cliniques (contrôle des symptômes et qualité de vie), d'imagerie (tomodensitométrie ou TDM et tomographie à

émission de positrons ou TEP), de survie (temps jusqu'à progression, survie globale). L'appréciation de la réponse par thoracoscopie n'a jamais été rapportée.

Critères d'évaluation de la réponse tumorale par imagerie

Les critères d'évaluation de la réponse sont variables d'une étude à l'autre. Ces critères ne sont pas toujours précisés (sensibilité très différente selon que l'imagerie est faite par radiographie thoracique, par TDM, et actuellement TDM spirale). La pratique systématique d'une TDM de référence après symphyse et avant le début de la chimiothérapie n'était pas exigée, ce qui fausse dès le départ l'évaluation de la réponse. Le moment de l'évaluation manque le plus souvent.

On peut considérer qu'à l'heure actuelle, la radiographie standard du thorax n'est plus une méthode valable d'évaluation de la réponse des patients sous chimiothérapie, du fait de la mauvaise estimation de l'extension locale (épaisseur de la plèvre, infiltration de paroi, ...) et du médiastin (voir chapitre techniques diagnostiques).

Il existe plusieurs méthodes d'évaluation de la réponse objective selon que l'on utilise les critères OMS (produit de 2 mesures perpendiculaires) ou RECIST (mesure unidimensionnelle) (*tableau II*).

La comparaison de ces 2 méthodes d'évaluation conclut à moins de notifications de « Progression » avec les critères RECIST qu'avec les critères OMS [22]. Aucune de ces méthodes n'est adaptée au mésothéliome malin dont le développement est surtout circonférentiel, sur la globalité de la surface pleurale [23]. Il est proposé à l'heure actuelle des critères « RECIST modifiés » (mesure du court diamètre perpendiculairement à la paroi thoracique) [23-25]. 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 [23].

Critères d'évaluation de la réponse tumorale par TEP

Différencier le tissu tumoral de lésions cicatricielles post-chimiothérapie est difficile en TDM. Le TEP-scan permet l'évaluation des changements du volume tumoral et de l'intensité de la fixation. Une étude est en cours mais les résultats préliminaires présentés sur 18 patients montrent que l'évaluation par TEP-scan est automatisée, reproductible et plus rapide que l'appréciation de la réponse par critères RECIST modifiés [26] (niveau de preuve 4). La combinaison du TEP et de la TDM,

Tableau II.

	Mesures lésions-cibles	Réponse partielle	Progression
OMS	L × l	↓ ≥ 50 % Σ (L × l)	↑ ≥ 25 % —(L × l)
RECIST	L	↓ ≥ 30 % Σ (L)	↑ ≥ 20 % —(L)

L : diamètre axial maximum ; l : le plus grand diamètre perpendiculaire.

les deux examens étant effectués sur le patient dans la même position, permet une meilleure corrélation des deux techniques. L'apport de cette nouvelle modalité d'imagerie dans l'évaluation de la réponse au traitement doit encore être validée. La place du TEP ou du TEP-TDM combiné reste à définir. Pour les essais cliniques, en l'absence de standardisation dans l'évaluation de la réponse par TEP dans le mésothéliome malin, l'application des critères de réponse par la TEP élaborés par l'EORTC [27] peut être envisagée (*annexe I*).

Survie

Le critère de survie globale est le seul critère valable pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie dans le cadre de protocoles thérapeutiques (grade A).

Qualité de vie

Il est recommandé d'évaluer la qualité de vie et les symptômes sous chimiothérapie pour évaluer le bénéfice clinique (efficacité/tolérance) pour des maladies de mauvais pronostic et dont l'impact du traitement sur la survie n'est pas clairement démontré ou marginal (grade A). Dans l'étude de faisabilité à 3 bras de Muers et coll. [4], le traitement palliatif seul permettrait un contrôle des symptômes dans un nombre non négligeable de cas. L'adjonction d'une chimiothérapie à ce traitement symptomatique majorait le contrôle des symptômes (niveau de preuve 3). Aucun score d'évaluation de la qualité de vie n'est particulièrement recommandé si ce n'est une version modifiée du Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) adaptée aux patients atteints de mésothéliome [28] (niveau de preuve 3).

Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, il est recommandé d'utiliser le critère de survie globale comme

le critère principal pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie (A).

Pour l'évaluation et le suivi du mésothéliome pleural, il est recommandé la pratique de la TDM thoracique (A). Lorsqu'un patient a bénéficié d'une symphyse pleurale, il est recommandé de réaliser un scanner thoracique avant le début de la chimiothérapie pour mieux évaluer la réponse à la chimiothérapie (A).

Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, il est recommandé d'utiliser une des méthodes d'évaluation disponibles en fonction de l'aspect de la lésion cible : OMS pour les lésions bidimensionnelles, RECIST pour les lésions unidimensionnelles et RECIST modifié en cas d'atteinte pleurale circonférentielle (C).

L'intérêt de la TEP ou d'une TEP couplée à la TDM reste à évaluer dans l'appréciation de la réponse sous chimiothérapie, cette démarche imposant la réalisation d'une TEP de référence avant tout traitement (C).

Aucun marqueur biologique n'est validé à ce jour pour l'évaluation de la réponse au traitement antitumoral dans le cadre du mésothéliome pleural.

Il est donc recommandé de ne pas faire appel à un quelconque dosage biologique pour évaluer cette réponse (A).

Il est recommandé d'évaluer la qualité de vie et les symptômes sous chimiothérapie pour apprécier le bénéfice clinique (efficacité/tolérance) pour des maladies de mauvais pronostic et dont l'impact du traitement sur la survie n'est pas clairement démontré ou marginal (A). Aucune échelle de qualité de vie n'est particulièrement recommandée sur un plan individuel.

Annexe 1. Recommandations de l'EORTC pour l'évaluation de la réponse thérapeutique par TEP [26]

Réponse métabolique complète : disparition de la captation du F^{18} -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 F^{18} -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 F^{18} -FDG n'est pas requise comme critère de réponse métabolique partielle.

Progression métabolique : augmentation de la captation tumorale du F^{18} -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 F^{18} -FDG (> 20 % dans sa plus longue dimension) ou l'apparition de nouvelles captations du F^{18} -FDG dans des lésions métastatiques.

Maladie métaboliquement stable : augmentation de la captation tumorale du F^{18} -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 F^{18} -FDG (> 20 % dans sa plus longue dimension).

Références

- 1 Gehan EA : The determination of the number of patients required in a preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chron Dis* 1961 ; 13 : 346-53.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Muers MF, Rudd RM, O'Brien ME, Qian W, Hodson A, Parmar MK et coll. : BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: ISRCTN 54469112. *Thorax* 2004 ; 59 : 144-8.
- 5 Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P et coll. : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2636-44.
- 6 van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, van Klaveren RJ, van Marck EA, Vincent M et coll. : 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.
- 7 Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, Reck M, von Pawel J, Kortsik C et coll. : Second-line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005 ; 16 : 923-7.
- 8 Giaccone G, O'Brien ME, Byrne MJ, Bard M, Kaukel E, Smit B : Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 Suppl 8 : S19-S24.
- 9 Harvey VJ, Slevin ML, Ponder BA, Blackshaw AJ, Wrigley PF : Chemotherapy of diffuse malignant mesothelioma. Phase II trials of single-agent 5-fluorouracil and adriamycin. *Cancer* 1984 ; 54 : 961-4.
- 10 Porta C, Zimatore M, Bonomi L, Imarisio I, Paglino C, Sartore-Bianchi A et coll. : Raltitrexed-Oxaliplatin combination chemotherapy is inactive as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma patients. *Lung Cancer* 2005 ; 48 : 429-34.
- 11 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.
- 12 DeVita VT Jr : The James Ewing lecture. The relationship between tumor mass and resistance to chemotherapy. Implications for surgical adjuvant treatment of cancer. *Cancer* 1983 ; 51 : 1209-20.
- 13 Skipper HE, Schabel FM Jr, Wilcox WS : Experimental evaluation of potential anticancer agents. XIII. On the criteria and kinetics associated with "curability" of experimental leukemia. *Cancer Chemother Rep* 1964 ; 35 : 1-111.
- 14 Skipper HE : Laboratory models: some historical perspective. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 3-7.
- 15 O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K, Corbishley C, Norton A et coll. : A randomised trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Ann Oncol* 2006 ; 17 : 270-5.
- 16 Baas P, Boogerd W, Dalesio O, Haringhuizen A, Custers F, van Zandwijk N : Thalidomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 48 : 291-6.
- 17 Kindler HL, Karrison T, Lu C, Gandara DR, Stevenson J, Krug L et coll. : A multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin plus bevacizumab or placebo in patients with malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2005 ; 16S : 625.
- 18 Govindan R, Kratzke RA, Herndon JE, Niehans GA, Vollmer R, Watson D et coll. : Gefitinib in patients with malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Clin Cancer Res* 2005 ; 11 : 2300-4.
- 19 Mathy A, Baas P, Dalesio O, Zandwijk NV : Limited efficacy of imatinib mesylate in malignant mesothelioma: A phase II trial. *Lung Cancer* 2005 ; 50 : 83-6.
- 20 Millward M, Parnis F, Byrne M, Powell A, Dunleavy R, Lynch K et coll. : Phase II trial of imatinib mesylate in patients with advanced pleural mesothelioma. *Proc ASCO* 2003 ; 22 : 228.
- 21 Villano JL, Husain AN, Stadler WM, Hanson LL, Vogelzang NJ, Kindler HL : A phase II trial of imatinib mesylate in patients with malignant mesothelioma. *Proc ASCO* 2004 ; 23 : 663.
- 22 Mazumdar M, Smith A, Schwartz LH : A statistical simulation study finds discordance between WHO criteria and RECIST guideline. *J Clin Epidemiol* 2004 ; 57 : 358-65.
- 23 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.
- 24 Byrne MJ, Nowak AK : Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 257-60.
- 25 Nowak AK : CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 49 Suppl 1 : S37-S40.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ : Measuring quality of life in patients with pleural mesothelioma using a modified version of the Lung Cancer Symptom Scale (LCSS): psychometric properties of the LCSS-Meso. *Support Care Cancer* 2006 ; 14 : 11-21.
- 29 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.
- 30 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.
- 31 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.
- 32 Markman M, Cleary S, Pfeifle C, Howell SB : Cisplatin administered by the intracavitary route as treatment for malignant mesothelioma. *Cancer* 1986 ; 58 : 18-21.

- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Planting AS, van der Burg ME, Goey SH, Schellens JH, van den Bent MJ, Boer-Dennert M et coll. : Phase II study of a short course of weekly high-dose cisplatin combined with long-term oral etoposide in pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 1995 ; 6 : 613-5.
- 37 Eisenhauer EA, Evans WK, Murray N, Kocha W, Wierzbiński R, Wilson K : A phase II study of VP-16 and cisplatin in patients with unresectable malignant mesothelioma. An NCI Canada Clinical Trials Group Study. *Invest New Drugs* 1988 ; 6 : 327-9.
- 38 Tsavaris N, Mylonakis N, Karvounis N, Bacoyiannis C, Briasoulis E, Skarlos D et coll. : Combination chemotherapy with cisplatin-vinblastine in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 1994 ; 11 : 299-303.
- 39 Middleton GW, Smith IE, O'Brien ME, Norton A, Hickish T, Priest K et coll. : Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin-C, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 269-73.
- 40 Kasseyt S, Astoul P, Boutin C. Results of a phase II trial of combined chemotherapy for patients with diffuse malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1999 ; 85 : 1740-9.
- 41 Metintas M, Ozdemir N, Ucgun I, Elbek O, Kolsuz M, Mutlu S et coll. : Cisplatin, mitomycin, and interferon-alpha2a combination chemioimmunotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999 ; 116 : 391-8.
- 42 Tansan S, Emri S, Selcuk T, Koc Y, Hesketh P, Heeren T et coll. : Treatment of malignant pleural mesothelioma with cisplatin, mitomycin C and alpha interferon. *Oncology* 1994 ; 51 : 348-51.
- 43 Hasturk S, Tastepe I, Unlu M, Cetin G, Baris YI : Combined chemotherapy in pleurectomized malignant pleural mesothelioma patients. *J Chemother* 1996 ; 8 : 159-64.
- 44 Pass HW, Temeck BK, Kranda K, Steinberg SM, Pass HI : A phase II trial investigating primary immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma and the feasibility of adjuvant immunochemotherapy after maximal cytoreduction. *Ann Surg Oncol* 1995 ; 2 : 214-20.
- 45 Trandafir L, Ruffié P, Borel C, Monnet I, Soulie P, Adams D et coll. : Higher doses of alpha-interferon do not increase the activity of the weekly cisplatin-interferon combination in advanced malignant mesothelioma. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 1900-2.
- 46 Purohit A, Moreau L, Dietemann A, Seibert R, Pauli G, Wihlm JM et coll. : Weekly systemic combination of cisplatin and interferon alpha 2a in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 1998 ; 22 : 119-125.
- 47 Soulie P, Ruffié P, Trandafir L, Monnet I, Tardivon A, Terrier P et coll. : Combined systemic chemioimmunotherapy in advanced diffuse malignant mesothelioma. Report of a phase I-II study of weekly cisplatin/interferon alfa-2a. *J Clin Oncol* 1996 ; 14 : 878-85.
- 48 Samuels BL, Herndon JE, Harmon DC, Carey R, Aisner J, Corson JM et coll. : Dihydro-5-azacytidine and cisplatin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II study by the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 1998 ; 82 : 1578-84.
- 49 Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW, Dewar J, van Hazel G, Buck M et coll. : Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 25-30.
- 50 van Haarst JM, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, de Bruin HG et coll. : Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 342-5.
- 51 Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D et coll. : A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 491-6.
- 52 Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, Muzio A, Bretti S, Numico G et coll. : Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2005 ; 28 : 223-6.
- 53 Nakano T, Chahinian AP, Shinjo M, Togawa N, Tonomura A, Miyake M et coll. : Cisplatin in combination with irinotecan in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a pilot phase II clinical trial and pharmacokinetic profile. *Cancer* 1999 ; 85 : 2375-84.
- 54 Pennucci MC, Ardizzoni A, Pronzato P, Fioretti M, Lanfranco C, Verna A et coll. : Combined cisplatin, doxorubicin, and mitomycin for the treatment of advanced pleural mesothelioma: a phase II FONICAP trial. Italian Lung Cancer Task Force. *Cancer* 1997 ; 79 : 1897-902.
- 55 Breaux JL, Boaziz C, Morère JF, et coll. : Chemotherapy with cisplatin, adriamycin, bleomycin and mitomycin C, combined with systemic and intrapleural hyaluronidase in stage II and III pleural mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993 ; 3 : 223-5.
- 56 Shin DM, Fossella FV, Umsawadi T, Murphy WK, Chasen MH, Walsh G et coll. : Prospective study of combination chemotherapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin for unresectable or metastatic malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1995 ; 76 : 2230-6.
- 57 Henss H, Fiebig HH, Schildge J, Arnold H, Hasse J : Phase-II study with the combination of cisplatin and doxorubicin in advanced malignant mesothelioma of the pleura. *Onkologie* 1988 ; 11 : 118-20.
- 58 Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F, Fusco V, Cinquegrana A, De Palma M et coll. : Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) Phase II study. *Cancer* 1991 ; 67 : 2984-7.
- 59 Parra HS, Tixi L, Latteri F, Bretti S, Alloisio M, Gravina A et coll. : Combined regimen of cisplatin, doxorubicin, and alpha-2b interferon in the treatment of advanced malignant pleural mesothelioma: a Phase II multicenter trial of the Italian Group on Rare Tumors (GITR) and the Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP). *Cancer* 2001 ; 92 : 650-6.
- 60 Berghmans T, Lafitte JJ, Paesmans M, Stach B, Berchier MC, Wackenier P et coll. : A phase II study evaluating the cisplatin and epirubicin combination in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 50 : 75-82.
- 61 Mbidde EK, Harland SJ, Calvert AH, Smith IE. Phase II trial of carboplatin (JM8) in treatment of patients with malignant mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986 ; 18 : 284-5.
- 62 Cantwell BM, Franks CR, Harris AL. A phase II study of the platinum analogues JM8 and JM9 in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986 ; 18 : 286-8.
- 63 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.
- 64 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.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 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.
- 68 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.
- 69 Maisano R, Caristi N, Toscano G, Aragona M, Spadaro P, Amadio P et coll. : Oxaliplatin and raltitrexed in the treatment of inoperable malignant pleural mesothelioma: results of a pilot study. *Tumori* 2001 ; 87 : 391-3.
- 70 Schutte W, Blankenburg T, Lauerwald K, Schreiber J, Bork I, Wollscgkaeger B et coll. : A multicenter phase II study of gemcitabine and oxaliplatin for malignant pleural mesothelioma. *Clin Lung Cancer* 2003 ; 4 : 294-7.
- 71 Fennell DA, JP CS, Shamash J, Sheaff MT, Evans MT, Goonewardene TI et coll. : Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 277-81.
- 72 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.
- 73 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.
- 74 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.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 Skubitz KM : Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. *Cancer Invest* 2002 ; 20 : 693-9.
- 78 Colbert N, Vannetzel JM, Izrael V, Schlienger M, Milleron B, Blanchon F et coll. : A prospective study of detorubicin in malignant mesothelioma. *Cancer* 1985 ; 56 : 2170-4.
- 79 Mattson K, Giaccone G, Kirkpatrick A, Evrard D, Tammilehto L, van Breukelen FJ et coll. : Epirubicin in malignant mesothelioma: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1992 ; 10 : 824-8.
- 80 Magri MD, Foladore S, Veronesi A, Serra C, Nicotra M, Tommasi M et coll. : Treatment of malignant mesothelioma with epirubicin and ifosfamide: a phase II cooperative study. *Ann Oncol* 1992 ; 3 : 237-8.
- 81 Bretti S, Berruti A, Dogliotti L, Castagneto B, Bertulli R, Spadaro P et coll. : Combined epirubicin and interleukin-2 regimen in the treatment of malignant mesothelioma: a multicenter phase II study of the Italian Group on Rare Tumors. *Tumori* 1998 ; 84 : 558-61.
- 82 Magri MD, Veronesi A, Foladore S, De Giovanni D, Serra C, Crismancich F et coll. : Epirubicin in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II cooperative study. The North-Eastern Italian Oncology Group (GOCCNE)--Mesothelioma Committee. *Tumori* 1991 ; 77 : 49-51.
- 83 Portalone L, Antilli A, Nunziati F, Crispino C, DeMarinis F, Friggeri L et coll. : Epirubicin and gemcitabine as first-line treatment in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 2005 ; 91 : 15-8.
- 84 Steele JP, O'Doherty CA, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD et coll. : Phase II trial of liposomal daunorubicin in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2001 ; 12 : 497-9.
- 85 Kaukel E, Koschel G, Gatzemeyer U, Salewski E : A phase II study of pirarubicin in malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1990 ; 66 : 651-4.
- 86 Eisenhauer EA, Evans WK, Raghavan D, Desmeules MJ, Murray NR, Stuart-Harris R et coll. : Phase II study of mitoxantrone in patients with mesothelioma: a National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 1029-30.
- 87 van Breukelen FJ, Mattson K, Giaccone G, van Zandwijk N, Planteydt HT, Kirkpatrick A et coll. : Mitoxantrone in malignant pleural mesothelioma: a study by the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1991 ; 27 : 1627-9.
- 88 Hudis CA, Kelsen DP : Menogaril in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II study. *Invest New Drugs* 1992 ; 10 : 103-6.
- 89 Pinto C, Marino A, Guaraldi M, Melotti B, Piana E, Martoni A et coll. : Combination chemotherapy with mitoxantrone, methotrexate, and mitomycin (MMM regimen) in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Am J Clin Oncol* 2001 ; 24 : 143-7.
- 90 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.
- 91 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.
- 92 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.
- 93 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.
- 94 Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL, Vasconcelles MJ, Keppler U, Manegold C et coll. : Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 1556-61.
- 95 Vogelzang NJ, Herndon JE, Cirrincione C, Harmon DC, Antman KH, Corson JM et coll. : Dihydro-5-azacytidine in malignant mesothelioma. A phase II trial demonstrating activity accompanied by cardiac toxicity. Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 1997 ; 79 : 2237-42.
- 96 Dhingra HM, Murphy WK, Winn RJ, Raber MN, Hong WK : Phase II trial of 5,6-dihydro-5-azacytidine in pleural malignant mesothelioma. *Invest New Drugs* 1991 ; 9 : 69-72.
- 97 Baas P, Ardizzoni A, Grossi F, Nackaerts K, Numico G, van Marck E et coll. : The activity of raltitrexed (Tomudex) in malignant pleural

- mesothelioma: an EORTC phase II study (08992). *Eur J Cancer* 2003 ; 39 : 353-7.
- 98 Otterson GA, Herndon JE, Watson D, Green MR, Kindler HL : Capecitabine in malignant mesothelioma: a phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B (39807). *Lung Cancer* 2004 ; 44 : 251-9.
- 99 Kindler HL, Millard F, Herndon JE, Vogelzang NJ, Suzuki Y, Green MR : Gemcitabine for malignant mesothelioma: A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer* 2001 ; 31 : 311-7.
- 100 van Meerbeek JP, Baas P, Debruyne C, Groen HJ, Manegold C, Ardizzoni A et coll. : A Phase II study of gemcitabine in patients with malignant pleural mesothelioma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *Cancer* 1999 ; 85 : 2577-82.
- 101 Cantwell BM, Earnshaw M, Harris AL. Phase II study of a novel antifolate, N10-propargyl-5,8 dideazafolic acid (CB3717), in malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 1335-6.
- 102 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.
- 103 Icli F, Karaoguz H, Hasturk S, Kurt B, Akbulut H, Dincol D et coll. : Two dose levels of ifosfamide in malignant mesothelioma. *Lung Cancer* 1996 ; 15 : 207-13.
- 104 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.
- 105 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.
- 106 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.
- 107 Altinbas M, Er O, Ozkan M, Coskun HS, Gulmez I, Ekici E et coll. : Ifosfamide, mesna, and interferon-alpha2A combination chemioimmunotherapy in malignant mesothelioma: results of a single center in central anatolia. *Med Oncol* 2004 ; 21 : 359-66.
- 108 Anderson H, Hasleton P, Michie AB, Johnson RJ, Thatcher N : 24-hour cyclophosphamide infusion therapy for malignant mesothelioma of the pleura. *Br J Dis Chest* 1988 ; 82 : 64-9.
- 109 van Meerbeek JP, Baas P, Debruyne C, Smit EF, van Klaveren RJ, Galdemans D et coll. : A phase II EORTC study of temozolomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 779-83.
- 110 Falkson G, Vorobiof DA, Lerner HJ : A phase II study of m-AMSA in patients with malignant mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1983 ; 11 : 94-7.
- 111 Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM : Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3912-7.
- 112 Boutin C, Irissou M, Guerin JC, Roegel E, Paramelle B, Brambilla C et coll. : Phase II trial of vindesine in malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1987 ; 71 : 205-6.
- 113 Kelsen D, Gralla R, Cheng E, Martini N : Vindesine in the treatment of malignant mesothelioma: a phase II study. *Cancer Treat Rep* 1983 ; 67 : 821-2.
- 114 Cowan JD, Green S, Lucas J, Weick JK, Balcerzak SP, Rivkin SE et coll. : Phase II trial of five day intravenous infusion vinblastine sulfate in patients with diffuse malignant mesothelioma: a Southwest Oncology Group study. *Invest New Drugs* 1988 ; 6 : 247-8.
- 115 Martensson G, Sorenson S. A phase II study of vincristine in malignant mesothelioma – a negative report. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989 ; 24 : 133-4.
- 116 Sahnoud T, Postmus PE, van Pottelsberghe C, Mattson K, Tammilehto L, Splinter TA et coll. : Etoposide in malignant pleural mesothelioma: two phase II trials of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 2211-5.
- 117 Tammilehto L, Maasilta P, Mantyla M, Salo J, Mattson K. Oral etoposide in the treatment of malignant mesothelioma. A phase II study. *Ann Oncol* 1994 ; 5 : 949-50.
- 118 Maksymiuk AW, Marschke RF, Jr., Tazelaar HD, Grill J, Nair S, Marks RS et coll. : Phase II trial of topotecan for the treatment of mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 1998 ; 21 : 610-3.
- 119 Kindler HL, Herndon JE, Zhang C, Green MR : Irinotecan for malignant mesothelioma A phase II trial by the Cancer and Leukemia Group B. *Lung Cancer* 2005 ; 48 : 423-8.
- 120 Knuutila A, Ollikainen T, Halme M, Mali P, Kivisaari L, Linnainmaa K et coll. : Docetaxel and irinotecan (CPT-11) in the treatment of malignant pleural mesothelioma—a feasibility study. *Anticancer Drugs* 2000 ; 11 : 257-61.
- 121 Vogelzang NJ, Herndon JE, Miller A, Strauss G, Clamon G, Stewart FM et coll. : High-dose paclitaxel plus G-CSF for malignant mesothelioma: CALGB phase II study 9234. *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 597-600.
- 122 van Meerbeek J, Debruyne C, van Zandwijk N, Postmus PE, Pennucci MC, van Breukelen F et coll. : Paclitaxel for malignant pleural mesothelioma: a phase II study of the EORTC Lung Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1996 ; 74 : 961-3.
- 123 Vorobiof DA, Rapoport BL, Chasen MR, Abratt RP, Cronje N, Fourie L et coll. : Malignant pleural mesothelioma: a phase II trial with docetaxel. *Ann Oncol* 2002 ; 13 : 412-5.
- 124 Belani CP, Adak S, Aisner S, Stella PJ, Levitan N, Johnson DH : Docetaxel for malignant mesothelioma: phase II study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Clin Lung Cancer* 2004 ; 6 : 43-7.
- 125 Astoul P, Picat-Joossen D, Viallat JR, Boutin C : Intraleural administration of interleukin-2 for the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Cancer* 1998 ; 83 : 2099-104.
- 126 Castagneto B, Zai S, Mutti L, Lazzaro A, Ridolfi R, Piccolini E et coll. : Palliative and therapeutic activity of IL-2 immunotherapy in unresectable malignant pleural mesothelioma with pleural effusion: Results of a phase II study on 31 consecutive patients. *Lung Cancer* 2001 ; 31 : 303-10.
- 127 Mulatero CW, Penson RT, Papamichael D, Gower NH, Evans M, Rudd RM : A phase II study of combined intravenous and subcutaneous interleukin-2 in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2001 ; 31 : 67-72.
- 128 Ardizzoni A, Pennucci MC, Castagneto B, Mariani GL, Cinquegrana A, Magri D et coll. : Recombinant interferon alpha-2b in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *Am J Clin Oncol* 1994 ; 17 : 80-2.
- 129 Christmas TI, Manning LS, Garlepp MJ, Musk AW, Robinson BW : Effect of interferon-alpha 2a on malignant mesothelioma. *J Interferon Res* 1993 ; 13 : 9-12.
- 130 Boutin C, Viallat JR, van Zandwijk N, Douillard JT, Paillard JC, Guerin JC et coll. : Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991 ; 67 : 2033-7.

- 131 Von Hoff DD, Metch B, Lucas JG, Balcerzak SP, Grunberg SM, Rivkin SE : Phase II evaluation of recombinant interferon-beta (IFN-beta ser) in patients with diffuse mesothelioma: a Southwest Oncology Group study. *J Interferon Res* 1990 ; 10 : 531-4.
- 132 Monnet I, Breau JL, Moro D, Lena H, Eymard JC, Menard O et coll. : Intrapleural infusion of activated macrophages and gamma-interferon in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. *Chest* 2002 ; 121 : 1921-7.
- 133 Mendes R, O'Brien ME, Mitra A, Norton A, Gregory RK, Padhani AR et coll. : Clinical and immunological assessment of Mycobacterium vaccae (SRL172) with chemotherapy in patients with malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 336-41.
- 134 Bajorin D, Kelsen D, Mintzer DM : Phase II trial of mitomycin in malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1987 ; 71 : 857-8.
- 135 Eagan RT, Frytak S, Richardson RL, Creagan ET, Nichols WC : Phase II trial of diaziquone in malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1986 ; 70 : 429.
- 136 Falkson G, Vorobiof DA, Simson IW, Borden EC. Phase II trial of acivicin in malignant mesothelioma. *Cancer Treat Rep* 1987 ; 71 : 545-6.
- 137 Mikulski SM, Costanzi JJ, Vogelzang NJ, McCachren S, Taub RN, Chun H et coll. : Phase II trial of a single weekly intravenous dose of ranpirnase in patients with unresectable malignant mesothelioma. *J Clin Oncol* 2002 ; 20 : 274-81.
-

4.3. Place de la radiothérapie dans le mésothéliome pleural

C. Hennequin¹, G. Zalcman², H. Porte³, C. Le Péchoux⁴, D. Lerouge⁵

Introduction

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 [1], bien que cette radiosensibilité varie beaucoup d'une lignée à l'autre [2].

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

- à visée antalgique ;
- pour prévenir le risque de récurrence pariétale des orifices de drainage pleural ;
- en post-opératoire, pour diminuer le risque de récurrence intrathoracique.

Question 1 – Quelle est la place de la radiothérapie « palliative » à visée antalgique ?

Elle 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 [3], mais des techniques d'irradiation existent pour une irradiation pariétale thoracique plus étendue [4].

Son effet antalgique est probable, mais non documentée par des essais prospectifs randomisés. Des données rétrospectives font état d'un effet antalgique obtenu dans 50 à 68 % des cas [5-7]. Il semble que des doses supérieures à 40 Gy soient requises pour obtenir un réel effet palliatif [8] bien que des doses inférieures soient couramment utilisées dans cette

¹ Service de Radiothérapie, Hôpital Saint-Louis, Paris.

² Service de Pneumologie, CHU de Caen et Equipe Régionale INSERM « Cancers et Populations ».

³ Service de Chirurgie thoracique, CHU de Lille.

⁴ Service de Radiothérapie, Institut Gustave Roussy, Villejuif.

⁵ Service de Radiothérapie, CRLCC François Baclesse, Caen.

ABBRÉVIATIONS :

RCMI :	radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité
PEP :	pneumonectomie extra-pleurale
P/D :	pleurectomie/décortication

indication. De même, des fractions supérieures à 4 Gy semblent bénéfiques, mais la dose biologique n'était pas corrigée dans cette série expliquant les meilleurs résultats des doses par fraction élevées [3].

Par contre, aucun effet sur la survie, même en cas d'irradiation thoracique étendue n'est retrouvé (revu par [9]).

Plus récemment, une équipe allemande a rapporté son expérience sur 42 patients en utilisant la radiothérapie conformationnelle sur des volumes étendus à une dose médiane de 40 Gy : l'effet antalgique de l'irradiation n'a pas été correctement évalué ; la médiane de survie est de 5,4 mois avec une survie à 2 ans inférieure à 10 % [10].

La même équipe présente son expérience de radiothérapie conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) chez 11 patients en échec de la chirurgie ou inopérables. Les doses délivrées variaient de 40 à 50 Gy. La survie à 1 an après radiothérapie est de 18 %. Aucune toxicité sévère n'a été rapportée, et la faisabilité de la technique confirmée [11].

L'hyperthermie combinée à l'irradiation pourrait améliorer l'effet antalgique de celle-ci [3].

Une radiothérapie palliative à visée antalgique est recommandée en cas d'infiltration pariétale douloureuse par le MPM ou de nodules de perméation (niveau de preuve 3) (B).

Question 2 – Quel est le rôle de la radiothérapie dans la prévention desensemencements pariétaux le long des trajets de drainage ?

L'ensemencement des trajets de ponction ou de drainage à visée diagnostique ou pour talcage est une complication possible de ces procédures sans que sa fréquence soit précisément connue. La radiothérapie des orifices de drainage a été proposée pour prévenir cette complication.

Des séries rétrospectives laissent supposer un bénéfice à l'irradiation [12, 13]. Ainsi, 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 [12]. Il est important de noter que des récurrences post-drainage sont notées malgré l'irradiation si celle-ci est différée de plus de 2 mois après le geste [13]. Il est donc recommandé de la réaliser dans les 4 semaines suivant le drainage (niveau de preuve 3, grade de recommandation B).

Un essai randomisé marseillais [14] 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 récurrence pariétale n'a été notée dans le groupe irradié contre 8 dans le groupe surveillé ($p < 0,001$). La radiothérapie n'a entraîné aucune complication.

Un second essai randomisé australien [15] a randomisé 58 sites à risque potentiel (ponctions à l'aiguille fine : 46 % ; drainage/thoracoscopie : 38 % ; aiguille d'Abrams : 16 %) entre surveillance et électrothérapie (1 x 10 Gy). L'irradiation était faite dans les 15 jours suivant le geste. Aucune différence n'a été notée entre les deux groupes. La négativité de cet essai pourrait s'expliquer par la technique utilisée (tableau I) et par l'inclusion des sites de ponction à l'aiguille fine, à plus faible risque d'ensemencement que les orifices de drainage. Les auteurs recommandent cependant en conclusion de leur essai de continuer à irradier les orifices de drainage mais en utilisant la technique de Boutin et coll. [14].

Tableau I.

Essais randomisés de prévention par la radiothérapie des nodules de perméation post-drainage pleural.

Référence	Description	Résultats : Rechutes locales	Remarques
Boutin et coll. [14]	40 patients RT : 3 x 7 Gy	Groupe traité : 0/20 Groupe surveillé : 8/20 $p < 0,001$	Électrons de 12,5 à 15 MeV ; Bolus cutané
Bydder et coll. [15]	58 sites inclus RT : 1 x 10 Gy	Groupe traité : 2/28 (7 %) Groupe surveillé : 3/30 (10 %) Non significatif	Dose faible Utilisation d'électrons d'énergie 9 MeV quelque soit la profondeur Pas de bolus

Il est recommandé de prévenir la survenue de nodule de perméation le long des trajets de drains ou de ponction pleurale par une irradiation de 3 x 7 Gy en 3 jours consécutifs, dans les 4 semaines faisant suite au drainage ou à la thoracoscopie, avec mise en place d'un bolus cutané, en utilisant des électrons d'énergie adaptée à la profondeur (A).

Pour limiter le risque d'ensemencement des trajets de ponction, il est recommandé de limiter les ponctions pleurales (et privilégier la thoracoscopie première) en cas de suspicion de mésothéliome (pleurésie chez un sujet exposé à l'amiante) ainsi que de marquer systématiquement (« tatouage ») le ou les points de ponction en vue d'une irradiation précoce, lorsque le diagnostic est confirmé (avis d'experts).

Question 3 – Quelle place pour la radiothérapie post-opératoire ?

Considérations générales

Deux types d'intervention sont pratiquées dans le cadre du mésothéliome : la pleuro-pneumectomie élargie (PPE) et la pleurectomie (plèvre pariétale)/décortication (plèvre pariétale + viscérale) (P/D). Cette seconde intervention con-

siste en une résection la plus complète possible du volume tumoral et de la plèvre, mais laisse le poumon en place. La radiothérapie post-opératoire est donc plus délicate à réaliser et il est plus difficile alors d'atteindre des doses élevées. Au contraire, après PPE, l'hémithorax peut être irradié largement, le poumon étant enlevé. La reconstruction diaphragmatique facilite cette irradiation, en prévenant l'ascension du foie et du tube digestif dans le thorax. Mais elle doit être réalisée suffisamment bas pour permettre une irradiation de toute la cavité pleurale. En bref, une étroite collaboration entre chirurgien et radiothérapeute est nécessaire dans cette approche multidisciplinaire, la technique chirurgicale devant prendre en compte l'irradiation qui suivra [16].

Les zones à risque de récurrence locale incluent l'hémithorax entier, les insertions diaphragmatiques, le péricarde, le médiastin homolatéral. L'ensemble de ces zones constitue le volume-cible post-opératoire, qui est donc très étendu. Elle doit être délivrée sur ce volume à une dose élevée (le minimum recommandé est de 30 à 40 Gy), et complétée par des surimpressions sur les zones à haut risque définies par le chirurgien jusqu'à 50-60 Gy [17]. Il est en particulier important d'inclure les insertions les plus basses du diaphragme, les aires ganglionnaires atteintes, les zones pariétales infiltrées par la tumeur. Les zones de résection difficile doivent être clippées en per-opératoire. La TEP pré-opératoire peut aider à la délimitation de ces volumes à risque [18].

Rappelons que l'insertion du diaphragme se fait au niveau du 10^e espace intercostal et que la partie basse du pilier se situe au bord inférieur de L2.

Bien que la PPE soit associée à un meilleur contrôle local que la P/D, la chirurgie seule expose à un taux élevé de rechute intra-thoracique [19, 20]. 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.

Radiothérapie post-pleurectomie/décortication (P/D)

Une des expériences les plus anciennes de cette technique est celle du Memorial Sloan Kettering, qui a été récemment actualisée [21]. Le but de la chirurgie était de diminuer au maximum la masse tumorale (« debulking »), alors que la radiothérapie et la curiethérapie traitaient la maladie résiduelle.

Avant 1990, la P/D était associée à un curiethérapie per-opératoire réalisée soit avec des implants d'Iode125 (Dose de 160 Gy), d'Iridium192 (30 Gy) et/ou des instillations de Phosphore 32 (30 Gy). Après 1990, cette irradiation per-opératoire a été abandonnée. Dans tous les cas, une irradiation hémithoracique de 45 Gy (en 25 fractions de 1.8 Gy) a été délivrée, selon une technique complexe [21].

Entre Janvier 1974 et Décembre 2003, 123 patients ont été traités avec cette technique. La survie médiane est de

13,5 mois avec des taux de survie à 2 et 5 ans de 23 et 5 %. Une récurrence locale a été observée chez 69 patients, associée ou non à rechute métastatique.

La série de l'UCSF (San Francisco) [22] concernant 26 patients ayant bénéficié d'une telle intervention constitue la plus importante publication récente combinant chirurgie et radiothérapie. La radiothérapie était délivrée en deux temps :

- **sur un mode per-opératoire : électronthérapie sur les zones à risque de 15 Gy avec en moyenne 3,3 sites par patient ; 24 patients en ont bénéficié ;**

- **en post-opératoire, l'irradiation était systématique, donnée sur un mode conformationnel ou en RCMI. La dose moyenne délivrée fut de 41 Gy, plus élevée en cas de RCMI qu'en cas de conformationnelle 3D.**

Les taux de survie globale et de survie sans progression à 2 ans furent respectivement de 32 et 22 %, avec essentiellement des échecs locorégionaux. Une pneumopathie radique symptomatique a été observée dans 17 % des cas (4/24).

Les données de la littérature restant limitées, il n'est pas recommandé de réaliser de radiothérapie étendue post-opératoire après pleurectomie et/ou décortication (C).

Radiothérapie après pleuro-pneumectomie élargie (PPE)

Aucun essai de phase III n'a été réalisé comparant une PPE avec ou sans irradiation, mais un essai prospectif de phase II [23] et plusieurs séries rétrospectives [19, 24, 25] mettent en évidence des survies prolongées, meilleures que celles normalement attendues avec la chirurgie seule. Toutes ces séries associent en fait un traitement tri-modal avec PPE, chimiothérapie et radiothérapie rendant difficile l'étude de la contribution spécifique de la radiothérapie. Les comparaisons historiques dans cette pathologie restent d'interprétation délicate, car la sélection des patients pour la chirurgie est plus rigoureuse dans les séries récentes, avec plus de stades précoces et donc de meilleurs pronostics. Par ailleurs, les progrès des techniques chirurgicales et de la réanimation post-opératoire sont probablement également en cause dans l'amélioration des résultats.

L'équipe de Boston [25] a rapporté son expérience sur 183 patients traités par une triple modalité : PPE, chimiothérapie (cisplatine, adriamycine, cyclophosphamide ou carboplatine/taxol) puis radiothérapie post-opératoire : 30 Gy en 15 fractions sur l'hémi-thorax, 40 Gy sur le médiastin et des surimpressions de 14 Gy sur les zones à risque. Tous les patients ont a priori été irradiés. Il n'y avait pas de bras contrôle. La survie médiane est de 19 mois ; les survies à 2 et 5 ans de 38 et 15 %. Il n'y a pas de données sur les modes de récurrence dans cet article, mais dans une analyse précédente de 46 patients inclus dans cette étude, le taux de rechute intra-thoracique était de 35 % [26]. Les facteurs de bon pronostic mis en évidence sont l'histologie épithélioïde, les marges négatives et l'absence d'atteinte ganglionnaire extra-pleurale.

Le seul essai prospectif est un essai de phase II [23], évaluant une chirurgie large par PPE (62 patients) ou P/D (5 patients) avec une irradiation post-opératoire à hautes

doses : 54 Gy en post-opératoire pour les patients ayant eu une PPE ou 15 Gy en per-opératoire par curiethérapie haut débit avec un applicateur spécial suivie d'une irradiation de 45 à 54 Gy pour les patients ayant eu une P/D. À noter que sur les 88 patients inclus dans l'étude, 21 ont été exclus du fait d'une résection incomplète ou impossible et que 7 patients sont décédés en post-opératoire (7,9 %). Sur 60 patients éligibles pour la radiothérapie post-opératoire, trois ne l'ont pas reçu du fait d'un état général altéré. Au total, 57 patients ont reçu la radiothérapie protocolaire.

La tolérance immédiate de la radiothérapie a été bonne ; on note cependant quelques toxicités de grade 3 (fatigue, nausées, oesophagite) dues en grande partie à la condition physique délicate post-opératoire des malades. Un patient a présenté plusieurs mois après le traitement une fistule oesopleurale ayant entraîné le décès.

La survie à 3 ans après PPE est de 27 %, les facteurs pronostiques étant essentiellement le T et le N de la classification TNM. La récurrence fut loco-régionale chez seulement 7 % des patients, mais ne survint que chez 3 patients irradiés (5,5 % de tous les patients ayant reçu une irradiation). Les métastases furent la forme la plus commune de rechute (35 patients).

Compte tenu du faible taux de rechute loco-régionale (13 %) observé dans cette étude, en comparaison des séries plus anciennes sans radiothérapie ou avec une irradiation à faibles doses [25, 26], ainsi que le caractère prospectif de cet essai a fait proposer une irradiation à doses élevées après PPE.

Cependant, en l'absence d'essai randomisé de phase III, la mise en place d'un protocole prospectif contrôlé évaluant l'efficacité et la tolérance d'une radiothérapie adjuvante post-PPE (dose de 50 Gy minimum) est recommandée (C).

La technique d'irradiation post-opératoire après PPE est complexe. Il est donc recommandé de la réaliser dans des centres spécialisés [16, 27] (avis d'experts).

Quelle place pour l'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) ?

La RCMI a la capacité de conformer plus précisément les doses délivrées aux volumes-cibles. Ceci permet de pouvoir délivrer sans trop de complications des doses élevées à l'hémi-thorax, bien supérieures à 50 Gy contre 30 à 45 Gy avec la radiothérapie conventionnelle. Les données disponibles ne sont actuellement que des études de faisabilité, sans résultats vraiment probants du bénéfice apporté par cette technique.

Au MD Anderson, sept patients ont été traités par RCMI après PPE [18, 28]. Le volume-cible moyen variait de 2 667 ml à 7 286 ml. La méthode apparaît faisable. Elle nécessite cependant une expérience certaine dans la délimitation de ces volumes-cibles, ainsi que dans le maniement du logiciel d'« inverse treatment planning ». Avec un suivi médian de 13 mois, il n'y a pas de récurrence locale, mais trois patients ont développé des métastases (pulmonaires contralatérales et hépatiques), et il y a eu deux décès tardifs par pneumopathie *a priori* infectieuse.

La RCMI dans cette indication pourrait présenter un intérêt, mais doit encore faire l'objet d'études complémentaires.

Il n'est pas recommandé d'utiliser la RCMI après PPE dans le MPM, en dehors de protocoles de recherche clinique (avis d'experts).

Conclusion générale/recommandations (tableau II)

Tableau II.

Indication	Recommandation	Niveau de preuve	Grade de Recommandation	Remarques
Radiothérapie antalgique	En cas d'infiltration pariétale douloureuse ou de nodules de perméation	3	B	
Prévention des nodules de perméation sur les trajets de drainage	Systématique sur les trajets de drainage ou de thoroscopie	2	A	21 Gy (3 x 7 Gy) dans les 4 semaines suivant le geste
Radioth. Post-opératoire :				
conventionnelle	après PPE	4	C	
ou conformationnelle	Optionnelle après P/D	4	C	50 Gy minimum
En RCMI		4	Pas de recommandation	En cours d'évaluation

* ou dose biologiquement équivalent avec un schéma hypofractionné.

Références

- 1 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.
- 2 Hakkinen A, Laasonen A, Linnainmaa K, Mattson K, Pyrhonen S : Radiosensitivity of mesothelioma lines. *Acta Oncol* 1996 ; 35 : 451-6.
- 3 de Graaf-Strukowska L, van der Zee J, van Putten W, Sena S : factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the plura – a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999 ; 43 : 511-6.
- 4 Kutcher G, Kestler C, Greenblatt D, Brenner H, Hilaris B, Nori D : Technique for external beam treatment for mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987 ; 13 : 1747-52.
- 5 Gordon W, Antman K, Greenberger J, Weichselbaum RR, Chaffey JT : Radiation therapy in the management of patients with mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982 ; 8 : 19-25.
- 6 Bisset D, Macbeth F, Cram I : The role of palliative radiotherapy in malignant mesothelioma. *Clin Oncol* 1991 ; 3 : 315-7.
- 7 Davis S, Tan L, Ball D : Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliation. *Australas Radiol* 1994 ; 38 : 212-4.
- 8 Ball D, Cruickshann D : The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990 ; 13 : 4-9.
- 9 Aisner J : Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995 ; 107 : 332S-344S.
- 10 Zierhut D, Gutwein S, Münter M, Woger H, Debus J : Radiation therapy of mesothelioma: the Heidelberg experience and future aspects. *Lung Cancer* 2004 ; 45 : S85-S91.
- 11 Münter M, Christian T, Nikoghosyan A, Simeon N, Debus J : Inverse planned stereotactic intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the palliative treatment of malignant mesothelioma of the pleura: the heidelberg experience. *Lung Cancer* 2005 ; 49S1 : S83-S86.
- 12 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.
- 13 Boutin C, Irrisson M, Rathelot P, Petite J. L'extension pariétale des mésothéliomes pleuraux malins diffus après biopsies: prévention par radiothérapie locale. *Presse Med* 1983 ; 12 : 1823.
- 14 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.
- 15 Bydder S, Phillips M, Joseph D, Cameron F, Spry N, DeMelker Y, et coll. : A randomised trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 9-10.
- 16 Yajnik S, Rosensweig K, Mychalczak B, Krug L, Flores R, Hong L, et coll. : Hemithoracic radiation after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 56 : 1319-26.
- 17 Jaklitsch M, Grondin S, Sugarbaker D : Treatment of malignant mesothelioma. *World J Surg* 2001 ; 25 : 210-7.
- 18 Forster K, Smythe W, Starkschall G, Liao Z, Takanak T, Kelly J et coll. : Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 606-16.
- 19 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.
- 20 Rusch V, Piantadosi S, Holmes E : The role of extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ; 102 : 1-9.
- 21 Gupta V, Mychalczak B, Krug L, Flores R, Bains M, Rusch V, et coll. : Hemithoracic radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 1045-52.
- 22 Lee T, Everett D, Shu H, Jahan T, Roach M, Speight JL, et coll. : Radical pleurectomy/decortication and intra-operative radiotherapy followed by conformal radiation with or without chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 124 : 1183-9.
- 23 Rusch V, Rosensweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et coll. : A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001 ; 122 : 788-95.
- 24 Rusch V, Venkatraman E : Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68 : 1799-804.
- 25 Sugarbaker D, Flores R, Jaklitsch M, Richards W, Strauss G, Corson J, et coll. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine postoperative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 54-65.
- 26 Baldini E, Recht A, Strauss G, DeCamp M, Swanson S, Liptay M, et coll. Patterns of failure after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 334-8.
- 27 Senan S, van de Pol M : Considerations for post-operative radiotherapy to the hemithorax following extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2004 ; 45 : S93-S96.
- 28 Ahamad A, Stevens C, Smythe W, Vaporciyan A, Komaki R, Kelly J, et coll. Intensity-modulated radiation therapy: a novel approach to the management of malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003 ; 55 : 768-75.

4.4 Approche multimodale du traitement du mésothéliome pleural malin

P. Ruffié

Question 1 – Premier constat : pour quels patients peut-on envisager un traitement multimodal ?

Il est difficile de sélectionner les patients

- La classification IMIG dépendant essentiellement d'un staging post-opératoire est difficile à utiliser en pré-opératoire.
- En effet, malgré les progrès du bilan pré-opératoire (scanner thoracique, IRM, TEP, médiastinoscopie), l'extension trans-diaphragmatique, pariétale, péricardique ou ganglionnaire est difficile à affirmer.
- Le staging est sous-évalué dans la moitié des cas, en raison essentiellement du statut ganglionnaire (N).
- La résection complète est rare (37 % dans la série de Sugarbaker et coll. en 1999) [1].

En fonction des facteurs pronostiques

Les meilleurs résultats et en conséquence la survie (niveau de preuve 4) dépendent de facteurs pronostiques bien connus retrouvés dans plusieurs séries :

- Le type histologique (épithélioïde) ;
- l'absence d'envahissement ganglionnaire (N2) ;
- le stade I et II ;
- l'existence d'un traitement adjuvant.

Ainsi pour V. Rusch et coll. [2], la chirurgie complète (61 cas) suivie de radiothérapie donne une survie médiane variable en fonction du stade : 29,9 mois (stade I), 19 mois (stade II), 10,4 mois (stade III) et 8 mois (stade IV).

Sur la série de 183 patients de Sugarbaker et coll. [1] bénéficiant d'une pleuropneumectomie élargie (P.P.E.) dans une approche multimodale, l'absence d'envahissement ganglionnaire associé au type épithélioïde et à des recoups chirurgicales saines donnaient une survie médiane de 51 mois (46 % de survie à 5 ans). Il s'agissait d'ailleurs de patients représentant seulement 17 % de la population des patients.

Enfin, Boutin et coll. [3] ont démontré dans des stades encore plus précoces de la maladie (atteinte de la plèvre pariétale

isolée IA), une médiane de survie de 32,7 mois ce qui correspond en fait à seulement 1 à 2 % de la population des patients.

En conclusion

En principe, seuls des patients sélectionnés en fonction de critères d'éligibilité rigoureux, à définir, pourraient bénéficier d'une chirurgie d'exérèse complète agressive dans le cadre d'essais prospectifs de phase II en s'aidant de la recherche d'autres facteurs pronostiques (biologiques ou métaboliques) (C). En l'absence d'étude randomisée, de la faisabilité de ce type d'études (problème de consentement, rareté des cas) et de la méconnaissance de l'histoire naturelle des formes précoces de MPM, il est impossible actuellement de proposer d'autres recommandations en raison d'un niveau de preuve trop faible. En effet, l'amélioration de la survie pourrait être due à un meilleur pronostic spontané (problème des formes indolentes de la maladie à survie spontanément longue), devant faire inscrire dans ces études non seulement des critères de survie, mais aussi d'appréciation de la morbidité et d'évaluation de la qualité de vie.

Question 2 – Quelle chirurgie pour un traitement multimodal ?

Pleurectomie et pleurectomie/décortication (P/D)

La pleurectomie n'est réalisable qu'en l'absence d'oblitération complète de l'espace pleural : elle ne s'adresserait en principe qu'aux stades précoces (T_{1A} N_0) soit à 1 à 2 % de la population.

- Ses avantages sont de faibles mortalité et morbidité et elle permet une symphyse pleurale encore qu'aucun essai randomisé n'a comparé pleurectomie vs symphyse avec talcage.
- Ses inconvénients sont une exérèse chirurgicale souvent incomplète. La chirurgie de réduction tumorale dite de

« debulking » ne semble pas avoir sa place comparée à la pleuro-pneumonectomie élargie ou PPE [4], les récurrences locales étant importantes (52 % vs 10 %) vs PPE [2]. De plus, la radiothérapie adjuvante est non utilisable car le poumon est encore en place. Les traitements adjuvants (*tableau I*) qu'ils soient représentés par la chimiothérapie intra-pleurale ou systémique, ou la photothérapie ne semblent pas apporter de gain en survie, mais en augmentent la morbidité. D'ailleurs, dans l'essai randomisé de Pass et coll. [5], il n'y avait pas de différence entre photothérapie ou non après chirurgie (médiane de survie = 14 mois).

La comparaison entre pleurectomie/décortication (P/D) et PPE n'a été faite qu'indirectement sur des populations différentes dans des séries rétrospectives : seul Pass et coll. [5] ont mis en évidence une différence entre PPE (9,4 mois) et PL (14,5 mois). Pour Rusch [6], la différence n'était pas significative entre les P/D (18,5 mois) et les PPE (14,7 mois).

En conclusion

La pleurectomie ne peut avoir sa place que dans les stades précoces (T_{1A}). Néanmoins, on manque d'essais comparatifs par rapport à un traitement intra pleural seul (et quel traitement ?). De toute façon, cette chirurgie s'adresse à un stade de la maladie dont l'histoire naturelle sans traitement n'est pas connue, et peut être spontanément longue. La réalisation d'un essai randomisé est difficile à ce stade compte tenu de la rareté de cette condition, rendant toute recommandation impossible devant un niveau de preuve trop faible [4].

De même, dans des stades plus avancés, aucun essai randomisé n'a comparé la pleurectomie/décortication vs la PPE. Sur ce point et sur la discussion d'un traitement adjuvant (et lequel ?), aucune recommandation ne peut être actuellement donnée (niveau de preuve trop faible 4).

Pleuro-pneumonectomie élargie (PPE)

Il s'agit d'une intervention lourde avec exérèse de la plèvre pariétale associée à une pneumonectomie intra-péricardi-

Tableau I.

Chirurgie + Traitement Adjuvant.

Chirurgie + chimiothérapie intrapleurale						
Auteur	(année)	Nb Pts	Traitement	+ %	M.S. (M)	
Rice	1994	19	Ch + CDDP + MIT	5	13	
Rusch	1994	27	Ch + CDDP + MIT	3.7	18	
Sauter	1995	13	Ch + CT	8	9	
Lice	1995	15	Ch + CDDP + Cyt.	0	12	
Colleoni	1996	20	Ch + CDDP + Cyt	0	12	
Chirurgie + photothérapie						
Pass	1997	25	Ch + PT	4	14	
Moskal	1998	40	Ch + PT	7	15	
Schouwik	2001	28	Ch + PT	11	10	

Tableau II.
Pleuropneumonectomie élargie (PPE).

Chirurgie + chimiothérapie intrapleurale					
Auteur	(année)	Nb Pts	Traitement	+ %	M.S. (M)
Sugarbaker	1999	183	PPE + CT + RT	3.8	19
Maggi	2001	32	PPE + CT + RT	6.2	
Rusch	2001	61	PPE + RT	7.9	17
Aziz	2002	51	PPE + CT	9.1	35
Lee	2002	26	PPE + CT + RT	6.9	18
Ahamad	2003	28	PPE + RT	–	24
Stewart	2004	53	PPE + RT	7.5	17
Stewart	2005	74	(CT) + PPE	6.75	23
Weder	2005	19	CT + PPE + RT	6.2	

que, de l'hémi-diaphragme et du péricarde homolatéral (cf. chapitre Chirurgie du MPM). Le caractère complet de l'exérèse est difficile à affirmer (de 37 % à 75 %) et doit rendre compte d'une meilleure sélection des patients devant bénéficier d'une telle procédure. La chirurgie seule n'est pas suffisante, même si les récurrences locales sont moins fréquentes que pour la pleurectomie, elle reste encore importante (récidive contralatérale, sous-diaphragmatique) avec un risque élevé de localisations à distance. Par ailleurs, la réalisation de traitement adjuvants (radiothérapie et/ou chimiothérapie) sont des facteurs pronostiques [6].

La mortalité non négligeable a certes diminué, mais elle est estimée dans les séries récentes entre 3,8 et 9,1 % [7] (tableau II). Par contre, la morbidité (autour de 60 %) peut être considérée comme grave (dans 30 % des cas) ; les complications cardio-respiratoires prédominent, avec tout particulièrement le problème des troubles du rythme cardiaque et l'embolie pulmonaire. Les risques sont liés à la longueur de l'intervention, au côté droit et à l'existence d'une chimiothérapie d'induction [8]. Un patient sur quatre a un séjour prolongé en réanimation post-opératoire ou doit être réopéré.

Baldini et coll. ont évalué le risque de récurrence locale à 31 % après radiothérapie contre 45 % sans radiothérapie [9]. Rusch et coll. [10] ont démontré qu'avec une radiothérapie complémentaire de 54 grays, le risque de récurrence locale diminuait (13 %) ; par contre, 64 % des patients développaient des métastases à distance, légitimant le rôle d'une chimiothérapie systémique. Aziz et coll. [11] ont également démontré que la chimiothérapie (CT) augmentait probablement la survie (35 mois). Celle-ci peut être donnée en adjuvant comme en néo-adjuvant : c'est cette approche qui est maintenant suggérée, des résultats intéressants ayant été démontrés pour la chimiothérapie néo-adjuvante dans l'étude récente du SAKK en Suisse [12] avec l'association cisplatine – gemzar pour une médiane de survie de 23 mois. Depuis, plusieurs essais ont débuté ou sont en cours.

En conclusion : quelle place pour la pleuropneumonectomie élargie (PPE)

En principe, si elle doit être réalisée, il est recommandé de la pratiquer dans des centres spécialisés habitués à ce type de chirurgie « lourde » dans le cadre d'une approche multidisciplinaire avec traitement adjuvant (radiothérapie), voire néo-adjuvant (chimiothérapie) (C).

Il n'est pas certain que cette chirurgie lourde avec une mortalité et une morbidité importantes procure un bénéfice sur la survie (en moyenne 17 à 23 mois). La PPE peut bénéficier seulement à une population sélectionnée (10 % environ du total) dont on ne connaît pas la survie spontanée en l'absence d'essai randomisé, entre chirurgie radicale versus pas de chirurgie (biais de sélection).

Il faut prouver la faisabilité de l'approche multimodale (CT néo-adjuvante avec le protocole de référence cisplatine-pemetrexed) suivie d'une PPE et d'une radiothérapie post-opératoire (une seule publication reportant les résultats d'un essai pilote de 19 patients ; plusieurs essais sont en cours). Il faut randomiser ensuite soit la chirurgie (protocole MARS en Grande-Bretagne), soit la radiothérapie (protocole SAKK en Suisse), voire la chimiothérapie. En plus des critères de toxicité (mortalité et morbidité), il faudrait ajouter des critères de qualité de vie.

En l'absence des résultats de ces études de faisabilité ou randomisées, il n'est pas recommandé à l'heure actuelle de réaliser ce type de chirurgie hors essai (A).

Références

- 1 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 of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *J Thoracic Cardiovasc Surg* 1999 ; 117 : 54-63.

- 2 Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et coll. : A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thoracic Cardiovasc surg* 2001 ; 19 : 346-50.
- 3 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.
- 4 Stewart DJ, Martin-Ucar A, Pilling JE, Edwards JG, O'Byrne KJ, Waller DA : The effect of extent of local resection on patterns of disease progression in Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2004 ; 78 : 245-52.
- 5 Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, et coll. A phase III randomized trial of surgery with or without intraoperative photodynamic therapy and postoperative immunochemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 1997 ; 4 : 628-33.
- 6 Rusch VW, Venkatraman ES : Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999 ; 68 : 1799-804.
- 7 Treasure T, Sedrakyan A : Pleural mesothelioma : little evidence, still time to do trials. *Lancet* 2004 ; 364 : 1183-5.
- 8 Stewart DJ, Martin-Ucar AE, Edwards JG, West K, Waller DA : Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma : the risks of induction chemotherapy, right-sided procedures and prolonged operations. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005 ; 27 : 373-8.
- 9 Baldini EH, Recht A, Strauss GM, DeCamp MM Jr, Swanson SJ, Liptay MJ, Mentzer SJ, et coll. : Patterns of failure after trimodality approach to malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 : 334-8.
- 10 Rusch V, Saltz L, Venkatraman E, Ginsberg R, McCormack P, Burt M, et coll. : A phase II trial of pleurectomy/decortication followed by intrapleural and systemic chemotherapy for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 1994 ; 12 : 1156-63.
- 11 Aziz T, Jilal Hawi A, Prakash D : The management of malignant pleural mesothelioma; single center experience in 10 years. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 ; 2 : 298-305.
- 12 Opitz I, Kestenholz P, Lardinois D, Muller M, Rousson V, Schneider D, et coll. : Incidence and management of complications after neoadjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006 ; 29 : 579-84.

5.1 Mésothéliome pleural malin

Douleur physique et morale

Y. Lajat¹, F. Natali^{2,3}, M. Derzelle⁴, G. Dabouis⁵

Définition – introduction

La définition de la douleur proposée en 1979 par l'International Association for the Study of Pain -Subcommittee on Taxonomy est admise et reprise dans les SOR (Standards – Options et Recommandations) de la Fédération des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCLCC), concernant la douleur cancéreuse [1-8]. C'est « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à des lésions tissulaires présentes ou potentielles, ou décrite comme relevant de telles lésions ».

Au cours du mésothéliome pleural, la douleur thoracique est fréquemment un signe d'appel. Elle devient de plus en plus invalidante et rebelle au traitement antalgique au fur et à mesure de la progression tumorale [9-12]. Cependant, rares sont les articles consacrés spécifiquement à la douleur et à son traitement dans le cadre du mésothéliome pleural.

Rappel anatomique

La connaissance de l'innervation thoracique est indispensable à la compréhension des divers tableaux cliniques observés dans les mésothéliomes. Elle guide le choix de la technique invasive la mieux adaptée lorsque cette dernière doit être évoquée du fait des résultats antalgiques insuffisants ou des effets secondaires trop marqués des autres voies d'administration.

Les nerfs du tronc ont une origine médullaire et une distribution métamérique

– Par leur branche antérieure, ils constituent les nerfs intercostaux (au nombre de 12) ils cheminent entre les muscles intercostaux avec le pédicule vasculaire dans la gouttière au bord inférieur de chaque côte ; ils assurent l'innervation sensitive des vertèbres, côtes, muscles intercostaux, de la peau et particulièrement pour ce qui nous intéresse de la plèvre pariétale. La plèvre viscérale ne possède pas d'innervation sensitive tout comme les alvéoles.

¹ Service de Neurochirurgie, Centre d'évaluation et traitement de la douleur - Pôle Neurosciences, CHU Nantes.

² Service de Pneumologie, Hôpital d'Instruction des Armées Clermont-Tonnerre, Brest-Armées

³ Centre d'évaluation et traitement de la douleur, CHU Lariboisière, Paris.

⁴ Psychanalyste, Consultation de la douleur, Institut Jean-Godinot CRLCC Reims.

⁵ Service de Soins de Support, Pôle cancérologie, CHU Nantes.

- Par leur branche postérieure, les nerfs somatiques assurent l'innervation de la partie postérieure des vertèbres c'est-à-dire des lames, des articulaires, des épineuses mais également des muscles paravertébraux et la peau en regard. Cette branche cutanée postérieure peut innerver des zones très à distance de son émergence qui sera détectée par le « palper-roulé ».
- Les nerfs intercostaux sont également accompagnés d'une branche sympathique qui assure la vasomotricité, la piloérection et la sudomotricité. Des phénomènes sympathiques sont fréquemment constatés sur le grill costal en regard de la zone douloureuse.

Le dôme pleural

Il est à proximité du plexus brachial et particulièrement de ses branches inférieures C8 – T1, mais les muscles grands dentelés sus et sous épineux ainsi que l'omoplate en arrière, le grand et le petit pectoral en avant reçoivent une innervation sensitive de C5 à C7.

Le diaphragme

Il tire son innervation :

- Pour son 1/3 périphérique des six derniers nerfs intercostaux (T6 – T9) ;
- Tandis que sa partie centrale est innervée par les branches sensitives des phréniques qui se projettent sur la moelle de C3 à C5.

Cette double innervation explique :

- Que l'irritation du dôme diaphragmatique puisse être à l'origine de douleur scapulaire au même titre qu'une irritation sous diaphragmatique (par une péritonite par exemple).
- Mais que l'envahissement de sa partie périphérique évoque des douleurs lombaires et de la paroi abdominale.

L'extension aux viscères intra-thoraciques (cœur, péricarde, aorte, pédicules pulmonaires)

Elle emprunte la chaîne sympathique pour transmettre les messages nociceptifs et pénètre la moelle entre T1 et T4. Les bronches dépendent du sympathique, mais également du vague ; quant à l'œsophage, il dépend pour sa partie supérieure des nerfs vagues, et du sympathique pour sa partie inférieure.

Les afférences sensitives des viscères se projettent sur plusieurs myélomères (de 5 à 7 suivant les niveaux) ce qui explique le caractère diffus des douleurs viscérales.

Les tableaux cliniques rencontrés

Le syndrome costo-pleural

L'envahissement de la plèvre pariétale par le mésothéliome donnera en cas d'invasion locale du grill, un tableau limité à une zone plus ou moins étendue de l'hémithorax et les mouvements respiratoires exacerbent la douleur qui apparaît pour le patient pariétale et profonde ; on note une impulsivité, à la toux, la douleur peut devenir insomnante.

À l'examen, on constate fréquemment une cellulalgie du ou des métamères concernés et la palpation des espaces permet de localiser l'envahissement tandis que la percussion et l'auscultation affinent le diagnostic topographique de cet envahissement.

On distingue trois niveaux d'atteinte possible

- Dans le niveau moyen, la douleur correspond à la paroi antérieure et latérale du grill, elle peut également intéresser la région postérieure en fonction de l'envahissement pariétal.
- L'extension vers le sommet de la cavité thoracique fait évoluer la symptomatologie – la douleur intéresse alors le moignon de l'épaule et la face antérieure de la région sous claviculaire ; ou dans les formes à développement postérieure la région intervertébroscapulaire et l'omoplate.

Le syndrome de Pancoast-Tobias

Lorsque les branches du plexus brachial sont irritées nous avons alors un syndrome de Pancoast et Tobias avec une douleur irradiant vers la face interne de l'avant-bras et plus souvent du bras (1 %) ou de la main 15 % des cas.

L'examen neurologique retrouvera en règle des signes témoignant de l'envahissement des racines du plexus le plus souvent C7 – C8 – T1. Un syndrome de Claude Bernard Horner peut témoigner de cette atteinte.

Irritation du diaphragme

L'extension du mésothéliome aux limites inférieures de la paroi thoracique et de la zone diaphragmatique périphérique « évoque » une douleur de la paroi abdominale dans sa région sus-ombilicale si l'envahissement est antérieur ou lombaire dans les extensions postérieures. Par contre, une irritation de la région centrale du diaphragme entraîne une douleur profonde mal systématisée, accompagnée d'une douleur référée à l'épaule.

En cas d'envahissement des parois par contiguïté, la douleur est localisée à la région lésée avec exagération de cette douleur à la palpation ou la percussion de l'épineuse il s'y associe fréquemment une douleur projetée dans le territoire des nerfs concernés mais localisée au niveau de la région antéro-latérale du grill costal

Évaluation [9-14]

Les deux mécanismes de la douleur somatique en cause associent douleur par excès de nociception et douleur neurogène par envahissement des nerfs intercostaux mais le traitement de la douleur s'intègre dans la notion plus large définie par Cicely Saunders de « total pain » ou souffrance globale prenant en compte la douleur physique, la souffrance psychologique, la souffrance sociale, la souffrance spirituelle. Tout soignant peut et doit participer à son évaluation et à son traitement dans une démarche transdisciplinaire.

Évaluation de la douleur chez le patient communicant [1-8]

Chez le patient capable de s'exprimer, l'intensité de la douleur et de son soulagement sont appréciables par son auto-évaluation.

L'auto-évaluation globale unidimensionnelle se fait par 3 types d'échelles : verbale simple (EVS), numérique (EN, cotée de 0 à 10), visuelle analogique (EVA) recommandée. Elles permettent de comparer l'intensité de la douleur chez un même sujet à différents temps de l'évolution, et dans diverses situations de la vie courante (repos, marche, lors des soins ou examens). Une cotation sur l'EVA inférieure ou égale à 20 mm laisse penser que la douleur est soulagée. Ces échelles ne permettent pas de discriminer entre les différentes composantes de la douleur, sensorielle et émotionnelle, d'où leur qualification d'évaluation globale.

Il convient d'apprécier l'impact de la douleur sur le comportement quotidien du patient en terme de gêne occasionnée : 0 pas de gêne, 10 gêne maximum. Six items comportementaux peuvent être déclinés : travail, marche, sommeil, humeur, goût de vivre, relations aux autres.

Chez un patient communicant, l'échelle visuelle analogique EVA est recommandée pour apprécier l'évolution de la douleur cancéreuse du MPM (A).

Évaluation de la douleur chez le patient non communicant

Dans le cas du mésothéliome pleural, la personne peut être mal communicante soit du fait de l'âge, soit du fait de l'apparition d'un syndrome confusionnel au cours de l'évolution tumorale.

L'évaluation est alors une hétéro-évaluation basée sur l'observation du comportement. Il faut s'accorder un temps spécifique à l'analyse du comportement actuel par rapport à l'habituel et interroger les personnes de l'entourage, membres de la famille et de l'équipe soignante. On observe les attitudes au repos, lors des soins ou des sollicitations, et lors des mobilisations.

On peut se référer à l'échelle DOLOPLUS mise au point pour les personnes âgées non communicantes. Elle évalue 3 retentissements – somatique, psychomoteur, psychosocial – déclinés en un total de 10 items, notés chacun de 0 à 3 selon le comportement observé. On ne chiffre que les items à réponse claire. Un score $\geq 5/30$ indique que le patient est douloureux. Cependant, dans le cadre des soins palliatifs en cancérologie on peut utiliser une cotation simplifiée, mais toujours transcrite, des comportements douloureux : expression faciale (mimiques), gémissements, attitudes antalgiques, protection des zones douloureuses.

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, atti-

tudes antalgiques, protection des zones douloureuses, sommeil. Cela nécessite un apprentissage de la part de l'équipe soignante (C).

Retentissement émotionnel

Le retentissement émotionnel induit par la douleur est certainement accentué par le fait que le mésothéliome pleural est le plus souvent d'origine professionnelle.

D'autre part la douleur intense, insuffisamment soulagée, devient une « douleur – maladie », avec un impact psychologique qui peut aller jusqu'à la dépression, voire la confusion. La composante anxieuse ou dépressive doit être analysée, au besoin à l'aide d'une des échelles validées.

Le diagnostic de mésothéliome pleural a un fort retentissement familial et social qu'il importe d'apprécier, de mentionner et le faire partager aux autres soignants [13]. Il en va de même de l'interprétation que le patient donne à sa douleur.

Traitement des douleurs de nociception [1-8, 15-25]

Le traitement antalgique doit être commencé tôt, en parallèle aux traitements à visée antitumorale qu'ils soient instrumentaux (talcage pleural par thoracoscopie) ou qu'ils emploient la chimiothérapie/radiothérapie. Ce traitement suit les recommandations de l'OMS et des différentes sociétés savantes pour soulager les douleurs cancéreuses. Il doit être précis et individualisé pour chaque patient :

- choix d'une voie d'administration adaptée à la situation clinique, en privilégiant la voie orale si elle est possible,
- horaires réguliers des prises antalgiques et non pas à la demande au moment des douleurs, afin de prévenir leur retour,
- déterminer la dose qui soulage le malade sans effets indésirables et en ayant informé celui-ci de l'éventualité de ces effets.

Il existe 3 paliers antalgiques, le palier III étant représenté par les opioïdes forts agonistes. Un traitement co-analgésique peut-être associé à l'un ou l'autre des paliers.

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.

Palier I

Le paracétamol

C'est l'antalgique de première intention à la posologie de un gramme toutes les six à huit heures, sans dépasser quatre grammes par vingt quatre heures. Les conséquences hépatiques d'un surdosage n'apparaissent qu'au delà de dix grammes par vingt quatre heures.

L'acide acétylsalicylique (aspirine) est également un antalgique très efficace, à la dose de 3 à 4 grammes/24 h. Mais son emploi est restreint par sa toxicité gastrique, d'autant que

les co-analgésiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens ou corticothérapie, ont eux-mêmes une toxicité digestive.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Ils sont intéressants comme co-analgésiques. On utilise ceux de première ou de deuxième génération. Leurs effets secondaires sont digestifs et rénaux. La prévention des accidents gastriques des AINS autorise la prescription de misoprostol (analogue synthétique de la prostaglandine E1) ou d'un inhibiteur de la pompe à protons, l'oméprazole.

La corticothérapie

Elle offre une alternative intéressante car elle associe à son action anti-inflammatoire un effet bénéfique plus général, notamment sur l'appétit, la dyspnée.

Palier II – Les opioïdes faibles

Les opioïdes faibles

Ils sont représentés par la codéine, le dextropropoxyphène, le tramadol. Ils sont utilisés soit seuls, soit le plus souvent en association avec le paracétamol. En ce qui concerne la codéine et le dextropropoxyphène ne sont à employer que des associations qui comportent au moins 400 à 500 mg de paracétamol et 25 à 30 mg de codéine ou de dextropropoxyphène. Les doses sont de 2 unités (paracétamol 800 à 1 000 mg, opiacé faible 50 à 60 mg) toutes les 8 heures, éventuellement toutes les 6 heures.

Le tartrate de dihydrocodéine (Dicodin®)

C'est une forme à libération prolongée, dont la posologie est de soixante milligrammes 2 fois par jour.

Le tramadol

De par ses propriétés monaminergiques, est intéressant lorsqu'il existe une composante neurogène à la douleur. On utilise les formes à libération prolongée, actives pendant 12 heures (Topalgic, Contramal, Zamudol), à une posologie maximale de 400 mg par 24 heures. Il existe également des associations de tramadol et de paracétamol, dans une proportion respective de 37,5 mg / 325 mg par Unité commercialisée (Ixprim, Zaldiar). La posologie est de 2 Unités toutes les 8 heures, éventuellement 6 heures, sans dépasser 8 Unités/24 h. Les effets secondaires des opiacés faibles sont essentiellement la constipation à prévenir, et parmi les autres, des effets neuropsychiques avec le tramadol chez les personnes âgées.

Palier III – Les opioïdes forts agonistes

[1-8, 15-26]

Les présentations disponibles en France

Le palier III est représenté par l'utilisation des opioïdes forts agonistes, c'est-à-dire mimant l'action des enképhalines ou de la morphine sur les récepteurs mu, kappa et delta du système nerveux central.

La buprénorphine (effet mu positif partiel, kappa négatif), la nalbuphine (mu négatif, kappa positif) sont des ago-

nistes partiels ou agonistes antagonistes. Ils ont un effet plafond. Ces deux molécules n'ont pas leur place dans le traitement de la douleur cancéreuse, qui est une forme de douleur «aiguë persistante».

Les 4 opioïdes majeurs agonistes disponibles en France sont : la morphine, l'oxycodone, l'hydromorphone, le fentanyl.

La méthadone est un opioïde fort majeur, peu coûteux et dont l'action sur les récepteurs N Méthyl D. Aspartate du système nerveux central la rend encore plus intéressante lorsqu'il existe une composante neurogène. Mais son emploi en France reste attaché à celui d'un produit de substitution chez les toxicomanes.

La morphine est disponible en France sous forme orale et parentérale par voie sous-cutanée et intraveineuse.

L'oxycodone et l'hydromorphone ne sont disponibles que par voie orale. Le fentanyl peut-être utilisé par voie transdermique, transmuqueuse buccale, parentérale IV.

Le tableau ci-après recense les présentations commerciales de ces 4 opioïdes forts agonistes, hors la voie parentérale sous-cutanée ou intra-veineuse.

On distingue les formes à libération immédiate (LI) et de durée d'action courte (2 à 4 heures) et les formes à libération prolongée (LP) dont le délai d'action est plus long, mais l'effet prolongé.

Les opioïdes forts sont prescrits sur des ordonnances sécurisées. Les posologies sont mentionnées en lettres et selon la règle d'une durée maximum de prescription de vingt huit jours (tableau I).

Choix de l'opioïde fort et de la voie d'administration

Il n'y a pas d'opioïde fort qui soit supérieur à un autre en terme d'efficacité clinique. La morphine est donc l'opioïde encore recommandé en première intention en France, de préférence par voie orale.

En fait le choix de l'opioïde et de sa voie d'administration peut être déterminé à partir de 4 critères.

Tableau I.

	LI (Libération immédiate)	LP (Libération prolongée)
Morphine	<ul style="list-style-type: none"> • Sirop Aguettant • Ampoules buvables • ACTISKENAN gélules : 10-30-50-100-200 mg • 5-10-20-30 mg • Sevredol comprimés : 10 - 20 mg 	<ul style="list-style-type: none"> Skenan gel Moscontin cps/12 h KAPANOL gel 20-50-100 mg/24 h
Oxycodone	OXYNORM gel 5-10-20 mg	OXYCONTIN cps/ 12 h10-20-40-80 mg
Hydromorphone		SOPHIDONE gel/12 h 14-8-16-24 mg
Fentanyl	Actiq Transbuccal Bâtonnets : 200-400-600-800- 1 600 microgrammes	DUROGESIC matriciel Transcutané/72 heures. Timbres : 25-50-75- 100 microgrammes/ heure

- Possibilité ou non de la voie orale. Si la voie orale est impossible, on peut utiliser la morphine parentérale ou le fentanyl transcutané.

- Situation clinique, en identifiant 3 cas :

- Situation de douleur intense, véritable « urgence – douleur ». Elle requiert l'utilisation parentérale de la morphine, à l'aide d'un pousse seringue électrique ou mieux avec un système PCA (auto-analgésie contrôlée). Le relais est ensuite assuré par voie orale ou transdermique éventuellement.

- Situations de prudence. Elles demandent une titration antalgique avec la morphine LI orale. Elles intéressent les patients âgés ou ayant des situations métaboliques altérées (hypoprotidémie, hypercalcémie, troubles ioniques, insuffisance rénale ou hépatique).

- Situations (les plus fréquentes) où la douleur modérée permet une titration avec un opioïde LP.

Il existe un phénomène de tolérance croisée incomplète entre les opioïdes majeurs agonistes, ce qui permet de changer d'opioïde en cas d'effets secondaires. L'hydromorphone n'a en France l'AMM qu'en 2^e intention.

- Le tableau des équianalgésies est un guide utile, mais il n'est pas absolu (*tableau II*).

Titration avec un opioïde LP par voie orale

Lorsqu'on passe du palier 2 au palier antalgique 3 de l'OMS, la dose initiale de sulfate de morphine LP est trente milligrammes 2 fois/24 h, avec un intervalle de 12 heures entre chaque prise. Si l'état clinique paraît proche d'une situation de prudence on commence par vingt milligrammes 2 fois/24 h. On peut également utiliser l'oxycodone avec une dose initiale de 10 mg x 2 fois/24 h. Une évaluation quotidienne est recommandée tant que la douleur n'est pas contrôlée. La posologie d'opioïde LP orale est augmentée par paliers de 30 %. Il n'y a pas de limite supérieure aux posologies. La dose adéquate est celle qui fournit un soulagement efficace de la douleur, sans effets secondaires ou avec des effets parfaitement contrôlés. On prescrit conjointement des doses complémentaires d'opioïdes LI oral pour adapter la titration ou pour soulager des douleurs intercurrentes. La valeur d'une

interdose opioïde LI est égale au 1/10^e, éventuellement 1/6^e de la dose totale d'opioïde LP/24 h. La réadministration d'une interdose est possible après un intervalle d'au moins une heure. Si le nombre des interdoses devient supérieur ou égal à 4 il faut revoir la dose de base quotidienne pour intégrer le total des interdoses.

Une étude montre que c'est dans le cas du mésotéliome pleural que la progression et les doses d'opioïde fort sont les plus importantes [27].

Titration avec la morphine LI orale

Dans les situations de prudence, la titration se fait avec la morphine orale LI. La dose initiale est de 2,5 à 5 mg toutes les 4 heures. La 5^e et la 6^e doses peuvent être contractées en une seule dose valant 1,5 à 2 fois la dose basale. La progression et l'évaluation se font de la même manière, par augmentation de l'ordre de 25-30 %.

Changement d'opioïde [28]

Les indications à un changement d'opioïde fort sont parfois une antalgie insuffisante, plus souvent la survenue d'effets indésirables, notamment neuropsychiques, ou bien encore la nécessité de changer la voie d'administration, (la voie transcutanée à la place de la voie orale). Le terme « rotation » des opioïdes n'est pas strictement convenable car il évoque une alternance systématique des opioïdes forts, ce qui n'est pas le cas. Avant de changer d'opioïde fort, il faut s'assurer que :

- les différentes composantes de la douleur/souffrance sont bien analysées ;
- le traitement opioïde en cours ne subit pas un mésusage ;
- le traitement co-analgésique est adapté ;
- les effets secondaires ont été pris en compte et l'objet d'un traitement symptomatique.

Le fentanyl transdermique est intéressant du fait de sa longue durée d'action (72 h) et de son mode d'action qui évite la voie orale. Il entraîne moins de constipation que la morphine et l'oxycodone, et moins de somnolence diurne. L'inertie du système fait qu'il faut attendre 18 heures environ avant que ne débute l'action d'un premier timbre. Une période de 6 jours (2 timbres) permet d'obtenir la pleine activité d'une dose déterminée. Le fentanyl transdermique n'est pas adapté pour soulager rapidement une douleur cancéreuse très instable ou très agressive. Mais en cas de douleur plus stable, il est tout à fait possible de réaliser une titration avec une coprescription d'interdoses de morphine LI. La dose initiale est Durogesic 25 µg/heure (équivalent à morphine orale 60 mg/24 h). Les timbres sont changés toutes les 72 heures et les doses adaptées alors selon les événements advenus pendant ces 72 heures. Certaines équipes réalisent une titration avec le fentanyl IV et établissent une conversion. Si la morphine orale ou l'oxycodone orale entraînent des effets secondaires, le changement d'opioïde peut se faire avec le fentanyl transdermique (*tableau des équianalgésies*).

L'hydromorphone LP est un opioïde fort de choix, mais il n'y a l'AMM qu'en 2^e intention en France. Ses effets secon-

Tableau II.

Molécule	Coefficient	Estimation de la dose de morphine orale
Morphine	1	
Codéine	1/6	60 mg = 10 mg morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg = 20 mg morphine
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg = 10 mg morphine
Tramadol	1/5	50 mg = 10 mg morphine
Oxycodone	2	10 mg = 20 mg morphine
Hydromorphone	7,5	4 mg = 30 mg morphine
Fentanyl	100	Durogesic 25 microgramme/h pour 72 h = 60 mg morphine par 24 h

daïres bien que similaires à ceux de la morphine sont moins fréquents et de moindre intensité, notamment les troubles neuropsychiques.

Or le syndrome confusionnel induit par la morphine est la cause principale du changement d'opioïde.

Interdoses et doses de secours d'opioïdes d'action rapide [29-31]

Les interdoses de morphine d'action rapide et courte, morphine LI, sont utilisées pour une titration antalgique en complément d'un opioïde LP comme cela est indiqué précédemment.

Les opioïdes paraxystiques sont également prescrits comme doses de secours pour soulager ou prévenir les douleurs intercurrentes, « breakthrough cancer pain ».

Les mobilisations, les examens complémentaires, les périodes de fin d'action d'un opioïde LP sont les causes de ces douleurs intercurrentes. Par voie orale, on utilise la morphine LI ou l'oxycodone LI. Une prescription anticipée est à prendre 45 minutes avant le geste prévu. La dose est le 1/10^e à 1/6^e de la dose totale d'opioïde LP/24 h, renouvelable 1 heure plus tard, jusqu'à 4 doses/24 h.

Actiq[®] est une présentation de fentanyl à passage transmuqueux buccal : comprimé avec applicateur buccal. L'intérêt par rapport à la morphine LI est tout autant dans la rapidité de son action, que dans la durée plus courte de celle-ci, évitant un éventuel effet de somnolence. Son utilisation nécessite une muqueuse buccale en bon état. La dose nécessaire n'est pas prédéterminable et demande une évaluation, commençant par un bâtonnet à 200 microgrammes, ou 400 microgrammes si la dose d'opioïde LP/24 h est déjà importante. Le coût d'Actiq reste encore élevée. ACTIQ ne peut pas être utilisé pour une titration antalgique [31].

Les injections SC de morphine sont toujours possibles. Une étude pilote chez 58 patients cancéreux vient de montrer l'intérêt d'auto-injections de morphine pour douleur intercurrentes, avec un stylo de la même manière que se font les injections d'insuline [30].

• **Les effets secondaires des opioïdes forts** [1-8]

Dans les conditions de prescriptions recommandées des opioïdes forts n'entraînent pas de dépression respiratoire, ni de dépendance psychique ou toxicomanie. Le patient et la personne référente doivent être cependant informés des effets secondaires. Ceux-ci sont analogues pour tous les opioïdes agonistes, mais avec des nuances, tenant notamment aux métabolites et à leur élimination rénale. Chez un sujet donné, deux molécules opioïdes peuvent avoir un profil d'effets indésirables complètement différents. Cela s'explique par le phénomène dit de tolérance croisée incomplète au niveau des récepteurs des enképhalines et c'est ce qui offre la possibilité de changer d'opioïde.

La constipation

La constipation (diminution du péristaltisme intestinal et de la sécrétion intestinale, renforcement de la contraction du pylore) est un effet secondaire constant, non soumis à

l'accoutumance. Elle doit être systématiquement prévenue dès l'instauration du traitement opioïde. Elle est dose dépendante et fonction également de pathologies sous-jacentes. Les associations médicamenteuses et les troubles métaboliques l'aggravent. Les mesures hygiéno-diététiques ne sont pas faciles à suivre par un malade cancéreux, mais une bonne hydratation reste essentielle. Lactulose et sorbitol sont souvent responsables d'un ballonnement. Il faut préférer les laxatifs osmotiques à base de macrogol ou de poly-éthylène glycol (PEG) et au besoin ceux qui augmentent la pression intraréctale comme la néostigmine. En cas d'impaction ou fécalome, la posologie du macrogol est augmentée avec une très bonne efficacité.

Nausées et vomissements

Il surviennent chez 30 % des patients, au début du traitement et disparaissent au bout de 7 à 8 jours. Ils sont liés à une stimulation de la « trigger zone » de l'hypothalamus, à une stimulation vestibulaire et à une diminution de la vidange gastrique. Le traitement symptomatique est le métoclopramide, éventuellement l'halopéridol à petites doses. L'utilisation des inhibiteurs des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ setrons n'est pas été évalué et n'a pas en pratique de nette efficacité.

Devant la persistance de vomissements au-delà d'une semaine, il est recommandé de rechercher un envahissement tumoral sous-diaphragmatique ou péritonéal (carcinose péritonéale) (B).

Somnolence et sédation

Cet effet peut survenir lors de la phase de titration, puis disparaît. Sa persistance ou réapparition doit faire rechercher des facteurs favorisant et revoir la posologie.

Confusion

La confusion induite par les opioïdes forts est une des indications les plus fréquentes à un changement d'opioïde. Elle s'accompagne d'un syndrome somatique (fièvre) et comporte des risques de complications (chutes).

Parmi les autres effets secondaires

Il faut citer la rétention urinaire pouvant induire un état d'agitation au premier plan, les sueurs très difficiles à soulager et qui peuvent être en fait liées à la tumeur, le prurit. Le myosis est un témoin constant de la prise d'opioïdes.

Surdosage

Les signes de surdosage sont des myoclonies, un myosis très serré et aréactif, une dépression respiratoire avec un rythme respiratoire inférieur à 8 c/m. Les causes en sont des erreurs de dosage, une insuffisance rénale, une hypercalcémie, des associations médicamenteuses. La naloxone est l'antagoniste pur de la morphine. Sa demi-vie et donc sa durée d'actions ont plus courtes que celle de la morphine. Après injection IV d'une ampoule de 0,4 mg, une titration est effectuée afin d'écarter la dépression respiratoire sans supprimer l'antalgie.

• **L'utilisation de la morphine parentérale : l'antalgie auto-contrôlée** [32]

L'analgésie auto-contrôlée (patient controlled analgesia PCA) est indiquée :

- en cas d'urgence douleur pour parvenir rapidement à un équilibre satisfaisant ;
- lorsque la voie orale ou par gastrostomie est impossible, en particulier en fin de vie.

Le traitement peut être administré par voie sous-cutanée ou intraveineuse selon les possibilités d'accès. Une dose horaire est programmée avec possibilité de bolus en fonction des accès douloureux. Le fonctionnement de ces pompes programmables demande un apprentissage simple, mais exige une tenue de la fiche de prescription. La dose totale de morphine parentérale par rapport à la voie orale est divisée par 2 à 3, plutôt 2 pour la morphine sous-cutanée, plutôt 3 pour la morphine intraveineuse.

Les possibilités neurochirurgicales [33-42]

Même si les douleurs cancéreuses peuvent être contrôlées dans plus de 90 % des cas par des traitements administrés *per os*. Ces techniques sont à connaître car elles peuvent être d'un grand intérêt chez des patients bien sélectionnés.

Les moyens

Les techniques neurochirurgicales font appel à deux types d'interventions :

- **Des méthodes d'interruption des voies de la douleur ; ce sont les plus anciennes proposées.**
- **Des méthodes de neuromodulation comprenant :**
 - les administrations centrales de morphines ;
 - les neurostimulations dans les douleurs neurogènes.

Les méthodes d'interruption des voies de la douleur

Elles peuvent agir au niveau périphérique ou au niveau central :

• **Au niveau périphérique : la neurotomie des nerfs intercostaux**

Elle peut être réalisée par voie chirurgicale ou mieux sous anesthésie locale par thermolyse. Cette dernière technique se fait sous contrôle scopique ou scanner. L'aiguille peut être insérée en fonction de la clinique au niveau du trou de conjugaison ou au bord inférieur de la côte. La stimulation électrique permet d'évoquer la douleur et son trajet en cas de concordance du territoire et de la douleur la lésion thermique ; elle est réalisée sous anesthésie locale. Elle s'adresse aux douleurs intéressant un nerf ou un petit nombre de nerfs pour éviter de voir se développer secondairement une douleur par déafférentation en cas de lésions étendues à plusieurs métamères.

• **Au niveau central :**

Trois interventions peuvent être envisagées :

- La radicullectomie postérieure sélective (ou Dorsal Root Entry Zone)

On sait que les fibres nociceptives pénètrent dans la moelle à la face ventrale des radicelles au niveau du sillon postérolatéral

et au niveau de chaque métamère pour faire synapse dans les couches superficielles de Rexed au niveau de la corne postérieure.

L'intervention consiste en une destruction à la pince bipolaire (sous contrôle du microscope opératoire) de ces couches superficielles. On peut également utiliser la coagulation à radiofréquence transmise par une aiguille insérée au niveau de la jonction radiculomédullaire ou un faisceau laser.

– La cordotomie spinothalamique au niveau C2 soit par voie chirurgicale, soit par voie percutanée réalise une lésion du faisceau spinothalamique situé en avant du ligament dentelé dans le quadrant antérolatéral de la moelle. Elle entraîne une analgésie thermoalgésique sous lésionnelle de l'hémicorps controlatéral avec respect du toucher. La limite supérieure de l'analgésie ne peut dépasser C4 et son niveau s'abaisse avec la durée du suivi. Elle entraîne en post-opératoire des troubles sphinctériens le plus souvent transitoires.

– La tractotomie pédonculaire utilise les techniques stéréotaxiques ; elle réalise la destruction du faisceau spinothalamique avant sa pénétration thalamique à l'étage pédonculaire. On utilise une électrode sur un patient éveillé pour déterminer la somatotopie précise du faisceau et la proximité des autres structures sensibles – Noyau Rouge, faisceau lemnic.

Méthodes de neuromodulation

Leur intérêt réside dans l'absence de lésion tissulaire effectuée.

• **Les administrations centrales de morphines**

constituent un moyen d'apporter une substance antalgique, directement au contact des récepteurs, renforçant ainsi l'effet thérapeutique en évitant les effets secondaires indésirables, liés à la diffusion du principe actif lors de toute administration par voie orale ou parentérale.

– La morphino-thérapie intrathécale est peu adaptée aux douleurs du mésotéliome. L'effet antalgique de cette voie d'abord étant réservée aux douleurs sous mésocolique.

– La morphino-thérapie intracérébro-ventriculaire consiste à apporter la morphine directement au contact des récepteurs opioïdes périvertriculaire à la faveur d'un geste neurochirurgical simple, fait sous anesthésie locale ou diazanalgésie (mise en place d'un réservoir d'Omay par un trou de trépan, dont le cathéter plonge dans la corne frontale du ventricule latéral). Les contre-indications habituelles seront respectées même dans ces indications extrêmes : infection cutanée de la zone opératoire, hypocoagulabilité et bien sûr absence de surveillance continue du malade dans les vingt-quatre heures suivant l'intervention.

• **Les techniques augmentatives**

n'ont que peu de place dans le mésotéliome puisqu'elles ne sont indiquées que dans les douleurs neurogènes. Cependant les destructions de tissus nerveux au cours de l'extension du mésotéliome peuvent engendrer une composante neurogène.

– Dans ces cas, on peut proposer un test de neurostimulation transcutané (TENS). Cette technique simple fondée

sur la théorie du Gate Control de Wall et Melzack (1965) ne présente aucun effet secondaire indésirable. L'emplacement des électrodes doit être recherché pour chaque patient. Elle tient compte de la zone douloureuse et de son extension. Des essais rechercheront la place optimum de ces électrodes par des tests répétés sachant que le plus souvent la meilleure position correspond au trajet du nerf ou à un point d'acupuncture. L'électrode doit être en règle placée en dehors de la zone douloureuse, mais la stimulation à moyenne fréquence entre 60 et 70 Hz doit entraîner des paresthésies recouvrant le territoire douloureux. Dans ces conditions, il convient d'évaluer le bénéfice obtenu (diminution de l'intensité douloureuse et durée du post-effet) pour poursuivre ce traitement. Un risque d'échappement est toujours possible avec le temps.

– Les stimulations épidurales ou centrales n'ont que peu de place ici. Cependant devant des arguments cliniques évoquant une déafférentation, l'effet des traitements adaptés (antidépresseurs, antiépileptiques) et le bénéfice prolongé des TENS ; l'indication d'un test de stimulation épidurale pourra être éventuellement discuté dans un contexte de prise en charge spécialisé et multidisciplinaire.

Les indications et recommandations

La littérature évalue à moins de 10 % le nombre des patients présentant des douleurs cancéreuses justifiant le recours à des techniques neurochirurgicales ou neuromodulatrices.

Les indications relèvent de l'échec des autres thérapeutiques devenues insuffisantes ou à l'origine d'effets secondaires insupportables. Elles doivent être discutées avant l'installation d'une altération trop importante de l'état général de façon à ce que le patient puisse en profiter un temps suffisant. L'espérance de vie intervient donc dans la discussion au même titre que les habitudes de l'équipe soignante. C'est dire l'importance d'une discussion multidisciplinaire de ces indications rares. Il n'est pas de technique chirurgicale totalement anodine, pour chaque cas, il conviendra de peser les avantages face aux inconvénients et complications possibles en un mot évaluer pour chaque patient le bénéfice-risque.

Neurotomie

Si la douleur est localisée à un nombre (petit) de métamère sur le grill costal les techniques de neurolyse percutanées à l'aiguille peuvent être discutées, sachant qu'elles entraînent une anesthésie pariétale (qui peut devenir douloureuse si le territoire est étendu).

Ces techniques ont cédé le pas aux techniques de neuromodulations. Les exceptionnelles douleurs liées à un seul nerf intercostal restent de bonnes indications.

Les cordotomies, les tractotomies pédonculaires

Elles sont abandonnées de nos jours au bénéfice de la morphinothérapie intraventriculaire plus simple.

Cependant en 1999, une série anglaise de 53 patients présentant des douleurs liées à des mésothéliomes unilatéraux

fut traitée par cordotomie percutanée en C1/C2. Les résultats étaient intéressants et les complications peu nombreuses compte tenu de la gravité du contexte.

Pour les auteurs, cette technique doit être recommandée cependant la réalisation des cordotomies percutanées ne constitue pas une technique facile à mettre entre toutes les mains. Elle nécessite une grande expérience de ce type de pratique et doit être réservée à des cas soigneusement sélectionnés et à des équipes entraînées à cette technique.

Il faut, pour finir, rappeler que le niveau de la cordotomie obtenue descend avec le temps d'évolution et que l'on voit souvent apparaître au terme d'un an des douleurs centrales particulièrement difficiles à traiter.

La DREZ

Des techniques chirurgicales évoquées, seule la DREZ reste à proposer pour des douleurs de topographie limitée liées à des envahissements du dôme pleural avec atteinte du plexus brachial.

Les résultats vis-à-vis de la douleur sont bons (amélioration de 80 %) et particulièrement efficace sur la composante paroxystique et l'hyperesthésie associée. On ne note que peu de complication grave dans les mains habituées à cette intervention ; elle a pour avantage en cas de déficit sensitif préopératoire minimale « de préserver des capacités de sensibilité tactile et proprioceptive » et d'éviter ainsi une perte fonctionnelle complète à la différence des radicotomies cervicales postérieures.

L'administration intrathécale de morphine

Si la voie épidurale peut être utilisée en test thérapeutique d'efficacité (à condition de monter le cathéter à proximité de la zone envahie) la finesse du cathéter expose à des complications mécaniques du fait du faible diamètre. À long terme, si l'indication est retenue il est préférable d'injecter la morphine à proximité des récepteurs ventriculaires pour court-circuiter le barrage hépatique et diminuer ainsi la dose administrée par un coefficient de 1 000 passant ainsi du milligramme au gamma.

La facilité de cette intervention et de sa gestion à domicile doit la faire préférer aux voies épidurales et de toute façon aux voies perimédullaires, qui quant à elles sont très efficaces pour les douleurs de l'hémicorps inférieur.

L'injection de la morphine se fera chaque jour par le site cutané. Il peut être relié à une pompe externe ou implantée en fonction de la durée de survie estimée et des possibilités locales. La dose initiale est de 0,5 mg/j et finale variable pouvant être sextuplée. La dose peut être augmentée par incrément de 250 γ en fonction des besoins après avoir établi en hospitalisation sous surveillance la dose utile pour éviter tout risque de dépression respiratoire. La durée d'analgésie dépasse en règle les 30 heures \pm 17 heures et de ce fait peut être gérée par le médecin traitant à domicile sans risque respiratoire (ou par une infirmière éduquée à ces techniques).

Le grand risque, une fois la dose efficace obtenue, est d'ordre infectieux. Elle nécessite une aseptie rigoureuse, mais

ce risque n'est cependant jamais nul il peut être accepté compte tenu du contexte dans lequel il est proposé.

En cas de contamination du LCR sous forme de méningite, de ventriculite, on peut essayer de traiter l'infection par voie générale grâce à une antibiothérapie adaptée tout en continuant les administrations de morphines. En cas d'échec, l'ablation du système s'impose.

Les autres inconvénients apparaissent faibles en regard des avantages de la technique. Ils disparaissent en quelques jours avec la poursuite du traitement. Ils justifient cependant chacun d'un traitement adapté (ce sont les nausées, les vomissements, les sueurs, les prurits, les phénomènes dysphoriques, les rétentions d'urine et la constipation). Le problème de dépendance ne se pose pas dans ce contexte.

La voie intracérébroventriculaire se discute en équipe pluridisciplinaire. Elle ne s'envisagera que devant l'échec des autres voies d'administration au premier rang desquelles se situe la voie orale, elle se discute également devant des effets secondaires trop importants sachant que les effets secondaires sont proportionnels à la dose de morphine administrée. La voie intracérébroventriculaire permettant une excellente analgésie avec des doses de l'ordre du gamma, les effets secondaires sont considérablement diminués. Au total :

- Quand ce passage doit-il être envisagé ? Cela dépend des équipes d'où l'importance d'en discuter dans un groupe multidisciplinaire.
- Quel type de douleur ? Dans les douleurs par excès de nociceptions des cancers et en cas de douleur plus ou moins généralisée.

Remarques

Les techniques neurochirurgicales devront être discutées par des équipes pluridisciplinaires ayant une habitude de ces types de traitement.

Elles seront évoquées devant l'échec des autres voies d'administration ou des effets secondaires insupportables et mal contrôlés par les thérapeutiques adaptées.

Des différentes possibilités décrites, nous privilégierons particulièrement deux techniques qui transforment la vie de ces patients :

- Parmi les techniques destructives : la DREZ dans les envahissements du dôme pleural pour le contrôle des douleurs qu'elle permet (diminution de 80 % de la douleur) avec conservation de la sensibilité.
- Parmi les techniques neuromodulatrices : la morphinothérapie intracérébro-ventriculaire pour sa simplicité, son efficacité, sa durée et sa sécurité si l'on surveille le patient pendant les jours nécessaires à l'établissement de la dose utile. Les augmentations des doses pourront se faire à domicile sans risque avec des incréments de 250 μ .

Quant aux TENS, elles constituent un moyen simple et sans danger qui doit être essayé chaque fois que l'on pensera qu'il existe une composante neurogène importante à la douleur seule ou en association avec les traitements habituels.

Évaluation de la psychopathologie au long cours des séquelles douloureuses dans le mésothéliome pleural malin

Si les types de douleurs associées au mésothéliome pleural malin n'ont rien de spécifique (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques, douleurs chroniques en rapport avec le traitement étiologique et/ou des remaniements iatrogènes), le sens que le patient attribue à ses douleurs a-t-il une ou des spécificités identifiables ?

Y-a-t-il un vécu spécifique des séquelles douloureuses ?

Comme dans les douleurs post-mastectomie, les douleurs post-thoracotomie et post-thoracoscopie chirurgicale restent fréquemment préoccupantes pour le patient, entraînant des plaintes nombreuses en lieu et place d'anxiété quant à la récurrence. Ceci constitue un « déplacement », d'autant plus que la maladie aura été silencieuse et ne se sera manifestée que par quelques troubles.

L'obtention d'une reconnaissance en maladie professionnelle étant souvent longue à venir, la chronicisation des douleurs en rapport avec le traitement étiologique paraît parfois assurer qu'on ne « passera pas à côté de quelque chose ».

En même temps qu'un « déplacement », cette « deuxième maladie » est une tentative « d'évitement » de la perturbation de l'humeur plus importante qui ne manquerait pas de se faire jour si la douleur était envisagée comme un signe de la progression de l'affection. Anxiété et nociception se renforçant mutuellement, l'attribution de la douleur à d'autres causes a une fonction anxiolytique.

Comme dans les affections du rachis lombaire, reconues elles aussi maladies professionnelles, la chronicisation de la douleur en rapport avec le traitement étiologique ou les investigations est le vecteur fréquemment rencontré (dans les Centres et Consultations de la douleur notamment) d'une plainte accusatrice évoluant par cercles concentriques : accusation de l'employeur (cause proche et actuelle), de la société contraignant au travail (cause lointaine et intemporelle), de la famille ayant mis tôt au travail (cause ancienne et datée). Ainsi, l'analyse du contenu de la plainte dit-elle souvent, en raccourci, l'histoire de vie du patient et de qui ce dernier se représente être la victime.

Quelles stratégies d'intervention, selon quels enjeux ?

• Problématique centrée sur des réactions psychologiques dues à la douleur et/ou à la maladie chez un patient présentant ou non une psychopathologie sous-jacente.

L'axe thérapeutique est un accompagnement psychologique (variantes dues au terrain et aux facteurs de renforcement).

• Problématique centrée sur une souffrance psychique

Elle est liée à une dimension traumatique (annonce du diagnostic par exemple). L'axe thérapeutique est dans l'abord du traumatisme et son impact sur la personnalité du patient (variantes dues aux facteurs aggravants et bénéfiques secondaires).

• **Problématique centrée sur une souffrance**

Elle est liée à une étiologie intra-psychique préexistante à la maladie. L'axe thérapeutique se situe dans l'évaluation du rôle psychodynamique de la douleur et une prise en charge spécifique de la psychopathologie. Casser le cercle vicieux entre les deux est la priorité.

Conclusion

L'organisation Mondiale de la Santé et différentes sociétés savantes ont défini les règles pour soulager les douleurs cancéreuses.

Les douleurs du mésothéliome relèvent de la même démarche que face à toute douleur cancéreuse (B).

Les douleurs liées au mésothéliome peuvent être contrôlées dans près de 90 % des cas par les traitements administrés per os. Cependant les techniques neurochirurgicales sont à connaître, mais les décisions doivent être prises uniquement en équipe pluridisciplinaire habituée à la prise en charge des douleurs, entraînée à ces techniques et pesant pour chaque indication le rapport bénéfice/risque (B).

Douleur, souffrance et mésothéliome pleural malin : c'est « quand il ne reste plus que la douleur » que les différents sens possibles de celle-ci comme modes d'interpellation de l'autre apparaîtront le plus souvent. Autre médecin convoqué à y décoder « en creux » l'anxiété, autre social convoqué à y reconnaître la rançon d'une vie de travail, autre anonyme persécuteur qui pourrait bien être l'autre nom du « destin ».

Références

- 1 Internal Association for the Study of Pain Subcommittee on Taxonomy : (1) Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definition of pain terms.
- 2 Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM) : Recommandations pour la prise en charge de la douleur du cancer chez l'adulte en médecine ambulatoire. Paris, ANDEM, 1995.
- 3 Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES – HAS) : Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. Paris, ANAES, 1999.
- 4 Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES – HAS) : Evaluation et prise en charge thérapeutique de la douleur chez les personnes âgées ayant des troubles de la communication verbale. Recommandation pour la pratique clinique. Paris, ANAES.
- 5 Krakowski I, Gestin Y, Jaulmes F, Lakdja F, Meynadier J, Poulain P, et coll. : Recommendations for a successful cancer pain management in adults and children. *Bull Cancer* 1996 ; 83 Suppl 1 : 9S-79S.
- 6 Rostaing-Rigattieri S, Rousselot H, Krakowski I, Theobald S, Collin E, Vuillemin N, et coll. : Standards, options and recommendations for the use of medical analgesics for the treatment of pain arising from excess nociception in adults with cancer (update 2002): opioid analgesics with the exception of morphine by mouth and the rotation. *Bull Cancer* 2003 ; 90 : 795-806.

- 7 World Health Organization : Cancer pain relief. With a guide to opioid availability. Genève, WHO, 1996.
- 8 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.
- 9 Bonica JJ : Chest pain related to cancer. In Bonica JJ. The management of pain. 2nd ed Philadelphia : Lea and Febiger, 1990.
- 10 Watson PN, Evans R J. Intractable pain with lung cancer. *Pain* 1987 ; 29 : 163-73.
- 11 British Thoracic Society Standard of Care Committee : Statement on malignant mesothelioma in the United Kingdom. *Thorax* 2001 ; 56 : 250-65.
- 12 Parker C, Neville E : Lung cancer. 8 : Management of malignant mesothelioma. *Thorax* 2003 ; 58 : 809-13.
- 13 Saunders C, Baines M : Living with dying. The management of terminal disease. Oxford : Oxford University Press, 1983.
- 14 Ruzniewski M : Face à la maladie grave. Dunod Ed. 1995.
- 15 Hanks G, Cherny N : Opioid analgesic therapy. In : Doyle D, Hanks GWC, Mac Donald N. Eds Oxford textbook of palliative medicine. Oxford : Oxford University Press, 1993 : 331 - 54.
- 16 Hanks GW, Conno F, Cherny N, Hanna M, Kalso E, McQuay HJ, et coll. : Morphine and alternative opioids in cancer pain : the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 587-93.
- 17 Derby S, Chin J, Protenoy RK : Systemic opioid therapy for chronic cancer pain. Practical guidelines for converting drugs and routes of administration. *CNS Drugs* 1998 ; 9 : 99-109.
- 18 Di Palma M, Poulain P, Pichard E : Actualités dans le traitement des douleurs d'origine cancéreuse. *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 95-8.
- 19 Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E : Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1997 ; 72 : 79-85.
- 20 Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL : Comparison of sustained-release morphine with sustained release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 2027-30.
- 21 Rischitelli DG, Karbowicz SH : Safety and efficacy of controlled – release oxycodone: a systematic literature review. *Pharmacotherapy* 2002 ; 22 : 898-904.
- 22 Heiskanen TE, Ruismaki PM, Seppala TA, Kalso EA. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol* 2000 ; 39 (8) : 941 - 7.
- 23 Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, et coll. : Controlled-release oxycodone compared with controlled release – morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double – blind, parallel – group study. *Eur J Pain*. 1998 ; 2 : 239-49.
- 24 Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, I et coll. : Randomized, double blind, cross – over trial comparing safety and efficacy of oral controlled – release oxycodone with controlled - release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 3222-9.
- 25 Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003 ; 25 : 169-78.
- 26 Lawlor P, Turner K, Hanson J, Bruera E : Dose ratio between morphine and hydromorphone in patients with cancer pain: a retrospective study. *Pain* 1997 ; 72 : 79-85.
- 27 Mercadante S, Casuccio A, Pumo S, Fulfaro F : Opioid responsiveness - primary diagnosis relationship in advanced cancer patients followed at home. *J Pain Symptom Manage* 2000 ; 20 : 27-34.
- 28 Mercadante S : Opioid rotation for cancer pain : rational and clinical aspects. *Cancer* 1999 ; 86 : 1856-66.

- 29 Portenoy RK, Payne D, Jacobson P : Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999 ; 17 : 391-401.
- 30 Enting RH, Mucchiano C, Oldenmenger WH, Fritzon M, Wallen A, Goslinga-van der Gaag S, et coll. : The « pain pen » for breakthrough cancer pain: a promising treatment. *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 29 : 213-17.
- 31 Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et coll. : Breakthrough cancer pain : a randomized trial comparing transmucosal fentanyl citrate (OFTC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001 ; 91 : 123-30.
- 32 Bruera E, Ripamonti C : Alternate routes of administration of opioids for the management of cancer pain. In : Doyle D, Hanks GWC, Mac Donald N, eds. *Oxford Textbook et Palliative Medicine*. Oxford : Oxford University Press ; 1993 : 161-84.
- 33 Gangi A, Dietemann JL, Schultz A, Mortazavi R, Jeung MY, Roy C : Interventional radiologic procedures with CT guidance in cancer pain management. *Radiographics* 1996 ; 16 : 1289-1304.
- 34 Karavelis A, Foroglou G, Selviaridis P, Fountzilias G : Intraventricular administration of morphine for control of intractable cancer pain in 90 patients *Neurosurgery* 1996 ; 39 : 57-61.
- 35 Marshall KA : Managing cancer pain : basic principles and invasive treatments. *Mayo Clin. Proc.* 1996 ; 71 : 472-7.
- 36 Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. Morphine in cancer pain: modes of administration. *BMJ* 1996 ; 312 : 823-6.
- 37 Jackson MB, Pounder D, Price C, Matthews AW, Neville E : Percutaneous cervical cordotomy for the control of pain in patients with pleural mesothelioma. *Thorax* 1999 ; 54 : 238-41.
- 38 Fenstermaker R.A : Neurosurgical invasive techniques for cancer pain : a pain specialist's view. *Curr Rev Pain* 1999 ; 3 : 190-7.
- 39 Gilmer-Hill HS, Boggan JE, Smith KA, Wagner FC Jr : Intrathecal morphine delivered via subcutaneous pump for intractable cancer pain: a review of the literature. *Surg. Neurol.* 1999 ; 51 : 12-15.
- 40 Goudas LC, Langlade A, Serrie A, Matson W, Milbury P, Thurel C, et coll. : Acute decreases in cerebrospinal fluid glutathione levels after intracerebroventricular morphine for cancer pain. *Anesth Analg.* 1999 ; 89 : 1209-15.
- 41 A. Muller : Douleurs pleuro-pulmonaires en cancérologie. *Oncologie* 2000 ; 2 : 176-82.
- 42 Wang MY, Teitelbaum GP, Loskota WJ, Eng D, Albuquerque F, Gruen JP : Brachial plexus catheter reservoir for the treatment of upper-extremity cancer pain : technical case report. *Neurosurgery* 2000 ; 46 : 1009-12.

5.2 Mésothéliome pleural malin : Prise en charge de la dyspnée

L. Greillier^{1,2}, A. Fraticelli^{1,2}

Introduction

La dyspnée est un symptôme rencontré fréquemment chez les patients souffrant de mésothéliome pleural malin (MPM) [1]. Elle est le plus souvent en rapport avec un épanchement pleural liquidien, volontiers récidivant. Le contrôle de ce dernier constitue ainsi le principal traitement de la dyspnée dans le cadre du MPM.

Toutefois, en cas de tumeur localement évoluée, la compression du poumon sous-jacent et l'envahissement de la paroi thoracique sont des causes supplémentaires de dyspnée. De plus, il ne faut pas négliger les composantes émotionnelles et psychologiques de ce symptôme, surtout dans ce contexte de pathologie exceptionnellement curable.

Enfin, l'apparition ou la recrudescence d'une dyspnée chez un patient souffrant de MPM doit faire évoquer la survenue de complications, telles qu'une embolie pulmonaire, un envahissement des vaisseaux pulmonaires par la tumeur, une infection, l'apparition d'un épanchement pleural controlatéral ou d'un épanchement péricardique. La prise en charge de ces complications ne sera cependant pas détaillée dans ce chapitre.

Question 1 – La répétition des ponctions pleurales évacuatrices est-elle licite ?

Chez les patients atteints de MPM, la dyspnée est le plus souvent en rapport avec une récurrence de l'épanchement pleural. La réalisation de ponctions pleurales évacuatrices itératives pourrait dans ces conditions être une attitude raisonnable si elle n'exposait pas au risque d'ensemencement des trajets de ponctions par des cellules néoplasiques. Cet ensemencement conduit en effet à l'apparition de nodules de perméation, particulièrement symptomatiques et réfractaires aux traitements, dans environ 19 % des cas [2]. Seule la radiothérapie a démontré un intérêt préventif dans ce contexte [2] (niveau de preuve 2) (*tableau 1*). Il est d'ailleurs recommandé qu'elle soit administrée à la dose de 21 Gray en 3 fractions dans un délai de 4 semaines (A ; cf. chapitre Radiothérapie).

¹ Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille, Service d'Oncologie Thoracique, Département des Maladies Respiratoires, Hôpital Sainte-Marguerite, Marseille, France.

² Faculté de Médecine, Université de la Méditerranée, UPRES EA 3287, Marseille, France.

Tableau I. Ponctions pleurales et nodules de reperméation.

Référence	Auteur	Année	Nombre de patients	Niveau de preuve
2	Boutin C	1995	40	2

Il est recommandé de ne pas réaliser de ponctions pleurales itératives dans le cadre du MPM, dans la mesure où ces ponctions auraient nécessairement pour corollaire la répétition de séances de radiothérapie prophylactique (avis d'experts).

Question 2 – Quelle est la place du talcage pleural ? (tableau II)

L'objectif du talcage pleural est d'obtenir une symphyse pleurale durable par l'injection de talc, en tant que substance irritante, dans la cavité pleurale. Il s'agit d'une approche exclusivement symptomatique ayant pour but la prévention des pleurésies récidivantes qui conditionnent en grande partie la qualité de vie des patients.

La revue de la littérature sur ce thème retrouve essentiellement des études portant sur les pleurésies néoplasiques au sens large, et non exclusivement sur le MPM [3-11].

Plus de trente agents symphysants ont été testés dans les pleurésies néoplasiques : talc, cyclines, bléomycine, corynebacterium, nitrate d'argent, quinacrine... Walker-Renard PB et coll. ont publié une revue détaillée de la littérature en 1994, concernant tous les agents symphysants évalués de 1966 à

1992 [12]. Ils concluent que le talc est l'agent symphysant le plus efficace dans les pleurésies néoplasiques avec un taux de succès de pleurodèse aux alentours de 93 %. De plus, une récente méta-analyse a confirmé la supériorité du talc en tant qu'agent symphysant [13] (niveau de preuve 2). Quatre grammes de talc sont nécessaires et suffisants pour obtenir une symphyse pleurale dans les pleurésies néoplasiques [14] (niveau de preuve 4).

Utilisé comme agent symphysant depuis 1935 [15], le talc est un silicate de magnésium hydraté de structure lamellaire. Il est extrait à partir de gisements de talc qui ont la particularité d'être tous contaminés en proportion variable par d'autres minéraux tels que notamment la silice, le quartz ou l'amiante. En France, la production de talc provient en totalité du gisement de Trimouns à quelques kilomètres de Luzenac, dans la vallée de l'Ariège. Elle correspond à 8 % de la production mondiale. Le talc de Luzenac est associé à des chlorites et de la calcite. Il est par contre certifié sans trémo-lite, c'est-à-dire sans amiante. Ce talc « médicinal » est stérilisé par rayons gamma, chaleur sèche ou oxyde d'éthylène. Les particules de talc ont des dimensions caractéristiques. En effet, leur diamètre moyen est de 30 µm et moins de 5 % des particules sont inférieures à 5 µm. Cette granulométrie est spécifique au talc français contrairement aux autres talcs qui sont plus petits [16].

Le talc est l'agent symphysant le plus efficace, mais aussi le moins onéreux : quatre grammes de talc sont produits à un coût inférieur de 20 euros [17]. Introduit dans la cavité pleurale, il va déclencher à la surface pleurale une réaction inflammatoire intense, médiée par une cascade cytokinique, avec pour finalité une fibrinogénèse au niveau des 2 feuillets pleuraux, conduisant à la symphyse. En plus de ses qualités fibrosantes, le talc in vitro induit spécifiquement un mécanisme apoptotique sur les lésions mésothéliales malignes sans affecter les cellules mésothéliales saines nécessaires à la symphyse [18].

Deux techniques de talcage sont décrites dans la littérature :

– La première consiste à introduire le talc, sec, dans la cavité pleurale par insufflation douce au cours d'une thoroscopie, sous le contrôle de la vue (« talc poudrage » pour les Anglo-saxons). Cette technique permet un dépôt uniforme du talc à la surface pleurale. Une variante à cette technique consiste en la pulvérisation sous pression de talc à l'aide d'un spray (« canister »), toujours lors d'une thoroscopie. Il est recommandé de ne pas employer cette méthode en raison des complications qu'elle peut provoquer au niveau pulmonaire (induction d'un choc thermique) et au niveau systémique (réabsorption du talc au niveau des pores lymphatiques de la plèvre et possible diffusion systémique) [17].

– La deuxième technique de talcage pleural consiste à diluer le talc en poudre dans une solution de sérum physiologique (en moyenne 4 g de talc pour 250 mL de sérum physiologique) et à injecter cette dernière à l'aveugle à travers un drain thoracique (« talc slurry » pour les Anglo-Saxons).

Tableau II. Place du talcage pleural.

Référence	Auteur	Année	Nombre de patients	Niveau de preuve
3	Hartman DL	1993	124	4
4	Weissberg D	1993	169	4
5	Kennedy L	1994	58	4
6	Viallat JR	1996	360	4
7	Diacon AH	2000	36	2
8	De Campos JR	2001	393	4
9	Cardillo G	2002	611	4
10	Dresler CM	2005	442	2
11	Kolschmann S	2005	102	4
12	Walker-Renard PB	1994	1168	2
13	Shaw P	2004	1499	2
21	Rinaldo JE	1983	3	4
22	Bouchama A	1984	1	4
23	Rehse DH	1999	78	4
24	Brant A	2001	29	4
26	Weissberg D	1981	77	4

Le talcage pleural par thoracoscopie est la technique de référence dans les pleurésies néoplasiques [13] (niveau de preuve 2), dans la mesure où elle semble être la plus efficace pour obtenir une symphyse pleurale. Les taux de succès du talcage pleural par thoracoscopie sont en effet très élevés dans les principales séries publiées [4, 6, 8, 9].

Une étude clinique randomisée et multicentrique, portant sur plus de 400 patients présentant une pleurésie néoplasique, a comparé le « talc poudrage » au « talc slurry » [10]. Les auteurs ont conclu initialement que l'efficacité sur la symphyse pleurale est identique avec ces deux techniques malgré une tendance pour le « talc poudrage » (64 % *vs* 57 %, $p = \text{NS}$) (niveau de preuve 2). Cependant, parmi les patients qui ont eu une ré-expansion pulmonaire supérieure à 90 %, les taux de symphyse pleurale étaient significativement supérieurs en faveur du « talc poudrage » (67 % *vs* 56 %, $p = 0,045$).

Le talcage pleural par thoracoscopie (« talc poudrage ») est la méthode de choix en première intention pour prendre en charge une pleurésie récidivante chez un patient atteint de MPM (B).

Le talc peut aussi être instillé dans la cavité pleurale à l'aveugle, à travers un drain thoracique (« talc slurry »). Il est recommandé de réserver cette technique aux patients en mauvais état général ou d'espérance de vie limitée (avis d'experts).

La fièvre (10 à 60 % des cas) et la douleur (7 à 43 % des cas) sont les complications les plus fréquentes du talcage pleural [19]. Elles sont moins intenses que lors de l'injection de tétracyclines. La douleur thoracique, fréquente, est bien contrôlée par des antalgiques de pallier I ou II et ne nécessite que rarement des dérivés morphiniques. Par ailleurs, des cas d'empyèmes ont été rapportés, mais restent rares [11]. Le talc, certifié sans amiante, n'est pas cancérogène [20].

Des cas de détresses respiratoires, responsables parfois de décès, ont été rapportés dans la littérature [5, 8, 21-24]. Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement élucidé. Cependant, une réponse inflammatoire systémique, associée à une réabsorption pleurale des particules de talc responsable d'une dissémination systémique de celles-ci, semble être le mécanisme de ces accidents respiratoires. L'élément initiateur serait l'introduction intra-pleurale massive de petites particules de talc ($< 5\mu\text{m}$) [14]. La fréquence de ces complications, décrites quelles que soient la méthode du talcage (« slurry » ou « poudrage »), varie suivant les études de 9 % des cas pour certains auteurs [23] à 0 % des cas pour d'autres [9, 11, 25, 26].

Question 3 – Quand faut-il réaliser un talcage pleural ?

La symphyse pleurale par talcage doit être proposée au patient le plus tôt possible en cas de pleurésie récidivante, mais elle ne doit pas s'inscrire en opposition par rapport à l'ensemble de la stratégie thérapeutique.

Le talcage pleural doit toujours être précédé d'une ponction pleurale, afin de répondre à trois questions :

- la ponction évacuatrice permet-elle d'améliorer la dyspnée ?
- quelle est la fréquence des récidives ?
- le poumon est-il toujours compliant ou bien est-il « trappé » ?

Les patients améliorés après la ponction sont de bons candidats au talcage, ainsi que ceux dont les pleurésies se reconstituent rapidement. En cas d'absence d'amélioration de l'état respiratoire après ponction, d'autres causes de dyspnée sont à rechercher : métastases pulmonaires et péricardiques, compression tumorale, embolie pulmonaire, atelectasie, lymphangite carcinomateuse... Dans de telles situations, la réalisation d'une symphyse pleurale n'améliorerait que très modestement la dyspnée des patients. Enfin, l'absence de ré-expansion complète du poumon après une ponction évacuatrice est associée à un nombre élevé d'échec de symphyse pleurale après talcage (poumon « trappé » ou « ficelé » par envahissement tumoral), ce qui doit faire discuter l'opportunité de réaliser ce dernier.

Il est recommandé de réaliser le talcage pleural précocement, à la condition que sa réalisation ne compromette pas la stratégie thérapeutique oncologique (avis d'experts).

Question 4 – D'autres traitements locaux ont-ils un intérêt dans la prise en charge de la dyspnée ?

Le drainage pleural par cathéter implantable (tableau III)

Un système de drainage pleural à l'aide d'un cathéter implantable a été imaginé et étudié depuis une quinzaine d'années. Le principe consiste à proposer au patient un drainage pleural au long cours, mais de manière intermittente. Pour cela, le patient relie un cathéter pleural tunnalisé et pourvu à son extrémité d'une valve à un système d'aspiration ambulatoire.

Dans une étude rétrospective réalisée sur 11 patients, dont 6 étaient atteints de MPM, les auteurs ont pu constater une amélioration de la dyspnée chez 10 patients à l'aide du système de drainage PleurX[®] [27] (niveau de preuve 4). Une étude relativement similaire a également été publiée en 2004 [28] : 24 patients, dont 3 souffraient de MPM, ont été pris en

Tableau III. Drainage pleural pour cathéter implantable.

Référence	Auteur	Année	Nombre de patients	Niveau de preuve
27	Pien GW	2001	11	4
28	Musani AI	2004	24	4
29	Van Den Toorn LM	2005	17	4
30	Putnam JB Jr	1999	144	2

charge de manière ambulatoire par le même système de drainage. Dans cette série rétrospective, l'intégralité des patients déclarait ressentir une amélioration de la dyspnée (niveau de preuve 4). De plus, une pleurodèse était obtenue, en l'absence d'injection de tout agent symphysant, dans 58 % des cas et dans un délai moyen de 39 jours. Enfin, une équipe hollandaise a rapporté les résultats d'une série de 17 patients, dont 6 souffraient de MPM, pris en charge par le système de drainage Pleurx® pour une pleurésie néoplasique [29]. Les auteurs rapportent que les 12 patients qui ont pu être évalués alléguaient tous une diminution de leur dyspnée (niveau de preuve 4).

Une étude randomisée a comparé l'efficacité d'un système de drainage par cathéter implantable à celle d'une pleurodèse chimique par doxycycline [30]. Les auteurs ont pu constater que le degré d'amélioration de la dyspnée était comparable dans les deux groupes (niveau de preuve 2). Cependant, aucun patient inclus dans cette étude ne souffrait de MPM, ce qui rend délicate l'extrapolation des résultats pour notre conférence d'experts. De plus, la comparaison faite par les auteurs est discutable, dans la mesure où la doxycycline n'est pas l'agent symphysant de référence aujourd'hui.

Malgré l'absence de littérature sur le sujet, certaines équipes utilisent des port-a-catheter, dont l'extrémité distale est positionnée dans la cavité pleurale, avec la même intention.

Les avantages potentiels du drainage par cathéter implantable sont une prise en charge en ambulatoire et un moindre coût pour une efficacité a priori équivalente. Cela reste toutefois à démontrer. Par ailleurs, le risque potentiel d'ensemencement du trajet du drain n'a pas été analysé à ce jour.

En cas d'échec du talcage pleural par thoracoscopie et pour les patients en mauvais état général ou d'espérance de vie limitée, la mise en place d'un cathéter pleural implantable à visée de drainage peut être proposée (C).

Le shunt pleuro-péritonéal (tableau IV)

Cette technique, qui nécessite une tunnellation sous-cutanée dans la cavité péritonéale, n'est pas dénuée de complications : infections, occlusions de shunt et dissémination néoplasique rapide [31-34] (niveaux de preuve scientifique = 4). Par ailleurs, son efficacité sur la dyspnée est moindre que celle le talcage pleural (environ 70 % des cas).

Tableau IV. Utilisation de shunt pleuro-péritonéal.

Référence	Auteur	Année	Nombre de patients	Niveau de preuve
31	Tsang V	1990	16	4
32	Petrou M	1995	63	4
33	Genc O	2000	160	4
34	Schulze M	2005	14	4

Il est recommandé de ne pas réaliser de shunt pleuro-péritonéal en raison du risque élevé de complications et de l'efficacité médiocre de cette technique (C).

La pleurectomie et la décortication pleurale (tableau V)

On retrouve dans la littérature un petit nombre d'études ayant évalué l'intérêt d'un traitement chirurgical palliatif dans le cadre non exclusif du MPM [35-38]. Il s'agissait de pleurectomies pariétales, parfois associées à des décortications de la plèvre viscérale. Il est recommandé de ne pas utiliser ce type de technique, bien que les auteurs aient rapporté une certaine efficacité sur la dyspnée. En effet, ces traitements sont de notre point de vue trop invasifs pour être réalisés dans un but uniquement symptomatique.

Question 5 – Les traitements systémiques anti-cancéreux ont-ils un effet sur la dyspnée ?

Parmi les études visant à évaluer l'impact de la chimiothérapie dans le cadre du MPM, certaines d'entre elles ont tenté d'apprécier l'efficacité des drogues en termes d'amélioration des symptômes respiratoires ou d'amélioration de la qualité de vie. Il s'agit dans la grande majorité des cas de critères de jugement secondaires. Les outils de mesure varient selon les études : pour certaines il s'agit d'échelles de gradation des symptômes [39-45], pour d'autres ont été utilisés des outils de mesure de la qualité de vie (Rotterdam Checklist Symptom [46, 47], LCSS [48], EORTC QLQ-C30 + LC-13 [49-53]).

En ce qui concerne les monothérapies, il semblerait dans une étude de phase II qu'un traitement par vinorelbine entraîne une amélioration des symptômes respiratoires dans environ la moitié des cas [46] (niveau de preuve 3).

Pour ce qui est des bithérapies, l'association de cisplatine et de gemcitabine ne paraît pas entraîner d'amélioration de la dyspnée [50, 51] (niveau de preuve 3). En revanche, la combinaison de carboplatine et de gemcitabine a conduit à une amélioration de la dyspnée chez 46 % des patients dans une étude de phase II [42] (niveau de preuve 3). Par ailleurs, l'association de cisplatine et de doxorubicine semble en mesure d'améliorer la symptomatologie clinique des patients souffrant de MPM [39] (niveau de preuve 3).

Tableau V. Pleurectomie et décortication pleurale.

Référence	Auteur	Année	Nombre de patients	Niveau de preuve
35	Brancatisano RP	1991	50	4
36	Waller DA	1995	19	2
37	Soysal A	1997	100	4
38	Martin-Ucar AE	2001	51	2

En ce qui concerne les chimiothérapies à base d'oxaliplatine, la combinaison avec le raltitrexed paraît capable d'améliorer la dyspnée des patients dans 36 % des cas [45] (niveau de preuve 3)). L'association d'oxaliplatine et de vinorelbine semble quant à elle pouvoir stabiliser ou améliorer les symptômes respiratoires dans plus de la moitié des cas [47] (niveau de preuve 3).

Pour ce qui est des trithérapies, l'association de mitomycine C, de vinblastine et de cisplatine semble en mesure d'améliorer la dyspnée dans environ 50 % des cas [41, 43], mais il ne s'agit là encore que d'études non comparatives (niveau de preuve 3). L'association de cisplatine, de doxorubicine et de mitomycine a quant à elle été décrite comme entraînant une amélioration clinique chez 29 % des patients [40] (niveau de preuve 3). Enfin, la combinaison de mitoxantrone, de methotrexate et de mitomycine paraît en mesure d'améliorer la dyspnée dans plus de 2/3 des cas, une fois encore dans une étude de phase II [44] (niveau de preuve 3).

Les résultats en termes de qualité de vie de l'étude de phase III [54], comparant l'association de cisplatine et de pemetrexed à une monothérapie par cisplatine, n'ont à ce jour pas encore été publiés. Dans l'étude de van Meerbeeck JP et coll. [55], qui a comparé l'association de cisplatine et de raltitrexed à une monothérapie par cisplatine, les modifications de qualité de vie sont restées similaires dans les deux bras (niveau de preuve 2).

La *British Thoracic Society* a récemment évalué la faisabilité d'une étude de phase III comparant une prise en charge symptomatique seule à une prise en charge symptomatique assortie d'une chimiothérapie chez des patients souffrant de MPM [52]. Les auteurs ont pu observer une amélioration plus fréquente de la dyspnée dans le groupe traité par chimiothérapie (niveau de preuve 2). Toutefois, cette étude n'ayant pas été conçue pour réaliser cette comparaison, une telle conclusion ne peut être retenue de façon certaine.

Parmi les études visant à apprécier l'intérêt d'un traitement immunomodulateur, administré par voie locale et ou systémique, dans le cadre du MPM, seule une étude a évalué l'efficacité d'un tel traitement en termes d'amélioration des symptômes. Il s'agit d'une étude de phase II, au cours de laquelle un traitement combinant cisplatine par voie intra-veineuse et interféron $\alpha 2a$ par voie sous-cutanée était administré à des patients atteints de MPM [56]. Au cours de cette étude, quatre des sept patients dyspnéiques ont vu leur symptôme s'améliorer (niveau de preuve 3) (*tableau VI*).

L'indication d'un traitement par chimiothérapie peut être basée, du moins en partie, sur l'objectif d'améliorer la dyspnée, dans la mesure où ce type de traitement peut améliorer les symptômes respiratoires (C).

Question 6 – D'autres mesures permettent-elles d'atténuer la dyspnée ?

Oxygénothérapie

Aucune étude n'a évalué l'intérêt de l'oxygénothérapie dans le cadre du MPM. Cependant, la prescription d'une oxy-

génothérapie de longue durée s'envisage en pratique clinique courante afin d'améliorer le confort d'un patient hypoxémique.

Antalgiques morphiniques

Les antalgiques morphiniques ayant démontré une efficacité en terme d'amélioration de la dyspnée [57, 58], il est recommandé de les utiliser de manière préférentielle en cas de douleurs importantes chez le patient dyspnéique (avis d'experts).

Corticothérapie

En l'absence de preuve, il n'est pas recommandé de prescrire de corticothérapie systémique ou inhalée à visée anti-dyspnéique (avis d'experts).

Prise en charge éducative et psychologique (*tableau VII*)

La dyspnée est un symptôme résultant de contraintes physiques et fonctionnelles, mais qui a également une dimension émotionnelle et psychologique.

Dans une étude randomisée s'adressant, entre autres, à des patients souffrant de MPM [59], il a pu être montré qu'une prise en charge éducative du patient vis-à-vis de la dyspnée permettait d'améliorer le contrôle de ce symptôme (niveau de preuve = 2). Cette prise en charge éducative était basée essentiellement sur un soutien psychologique, une

Tableau VI. Effets des traitements anticancéreux sur la dyspnée.

Référence	Auteur	Année	Nombre de patients	Niveau de preuve
46	Steele JP	2000	29	3
50	Van Haarst JM	2002	25	3
51	Nowak AK	2002	53	3
42	Favaretto AG	2003	50	3
39	Ardizzoni A	1991	24	3
45	Fizazi K	2003	70	3
47	Fennell DA	2005	26	3
41	Middleton GW	1998	39	3
43	Andreopoulou E	2004	150	3
40	Pennucci MC	1997	24	3
44	Pinto C	2001	22	3
52	Muers MF	2004	242	2
55	Van Meerbeeck JP	2005	250	2
56	Purohit A	1998	13	3

Tableau VII. Prise en charge éducative et psychologique.

Référence	Auteur	Année	Nombre de patients	Niveau de preuve
59	Bredin M	1999	119	2

information sur les moyens de contrôle ventilatoire et sur la réalisation d'exercices respiratoires et de relaxation.

Malgré l'absence d'étude conduite spécifiquement dans le cadre du MPM, la prise en charge, médicamenteuse ou non, de l'anxiété et de la dépression ne sont pas à exclure des mesures potentielles visant à traiter la dyspnée.

Il est recommandé de proposer systématiquement une prise en charge des composantes émotionnelles et psychologiques de la dyspnée (avis d'experts).

Conclusion

Afin de préserver la qualité de vie des patients atteints de MPM, une prise en charge thérapeutique spécifique de la dyspnée est le plus souvent nécessaire, la dyspnée 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 (B). En cas d'échec et pour les patients en mauvais état général ou d'espérance de vie limitée, l'instillation de talc à travers un drain thoracique (*talc slurry*) et la mise en place d'un cathéter pleural implantable sont deux alternatives intéressantes.

L'indication d'une chimiothérapie peut être basée, du moins en partie, sur l'objectif d'améliorer la dyspnée (C).

Enfin, il convient de proposer systématiquement une prise en charge des composantes psychologiques et émotionnelles de ce symptôme (avis d'experts).

Références

- Boutin C, Rey F : Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: A prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993 ; 72 : 389-93.
- 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.
- Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN : Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 105 : 743-7 ; discussion 47-8.
- Weissberg D, Ben-Zeev I : Talc pleurodesis. Experience with 360 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 ; 106 : 689-95.
- Kennedy L, Rusch VW, Strange C, Ginsberg RJ, Sahn SA : Pleurodesis using talc slurry. *Chest* 1994 ; 106 : 342-6.
- Viallat JR, Rey F, Astoul P, Boutin C : Thoracoscopic talc poudrage pleurodesis for malignant effusions. A review of 360 cases. *Chest* 1996 ; 110 : 1387-93.
- Diacon AH, Wyser C, Bolliger CT, Tamm M, Pless M, Perruchoud AP, et coll. : Prospective randomized comparison of thoracoscopic talc poudrage under local anesthesia versus bleomycin instillation for pleurodesis in malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 162 : 1445-9.
- De Campos JR, Vargas FS, De Campos Werebe E, Cardoso P, Teixeira LR, Jatene FB, et coll. : Thoracoscopy talc poudrage: A 15-year experience. *Chest* 2001 ; 119 : 801-6.
- Cardillo G, Facciolo F, Carbone L, Regal M, Corzani F, Ricci A, et coll. : Long-term follow-up of video-assisted talc pleurodesis in malignant recurrent pleural effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002 ; 21 : 302-5 ; discussion 305-6.
- Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et coll. : Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005 ; 127 : 909-15.
- Kolschmann S, Ballin A, Gillissen A : Clinical efficacy and safety of thoracoscopic talc pleurodesis in malignant pleural effusions. *Chest* 2005 ; 128 : 1431-5.
- Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA : Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1994 ; 120 : 56-64.
- Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 ; CD002916.
- Janssen JP : Is thoracoscopic talc pleurodesis really safe? *Monaldi Arch Chest Dis* 2004 ; 61 : 35-8.
- Bethune N. Pleural poudrage : A new technique for the deliberate production of pleural adhesions as a preliminary to lobectomy. *J Thorac Surg* 1935 ; 4 : 251-61.
- Ferrer J, Villarino MA, Tura JM, Traveria A, Light RW : Talc preparations used for pleurodesis vary markedly from one preparation to another. *Chest* 2001 ; 119 : 1901-5.
- Marchetti G, Trigliani M, Tassi G : Traitements intrapleuraux du mésothéliome pleural. In Astoul P: Mésothéliome pleural Elsevier SAS, 2005: 191-99.
- Nasreen N, Mohammed KA, Dowling PA, Ward MJ, Galffy G, Antony VB : Talc induces apoptosis in human malignant mesothelioma cells *in vitro*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 ; 161 : 595-600.
- Sahn SA : Malignant pleural effusions. In Monograph ER : Pleural diseases. 2002
- Wehner AP : Cosmetic talc should not be listed as a carcinogen: Comments on NTP's deliberations to list talc as a carcinogen. *Regul Toxicol Pharmacol* 2002 ; 36 : 40-50.
- Rinaldo JE, Owens GR, Rogers RM : Adult respiratory distress following intrapleural instillation of talc. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983 ; 85 : 523-6.
- Bouchama A, Chastre J, Gaudichet A, Soler P, Gibert C : Acute pneumonitis with bilateral pleural effusion after talc pleurodesis. *Chest* 1984 ; 86 : 795-7.
- Rehse DH, Aye RW, Florence MG : Respiratory failure following talc pleurodesis. *Am J Surg* 1999 ; 177 : 437-40.
- Brant A, Eaton T : Serious complications with talc slurry pleurodesis. *Respirology* 2001 ; 6 : 181-5.
- Rodriguez-Panadero F, Antony VB : Pleurodesis: State of the art. *Eur Respir J* 1997 ; 10 : 1648-54.
- Weissberg D. Talc pleurodesis : A controversial issue. *Poumon Coeur* 1981 ; 37 : 291-4
- Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Sterman DH : Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest* 2001 ; 119 : 1641-6.
- Musani AI, Haas AR, Seijo L, Wilby M, Sterman DH. Outpatient management of malignant pleural effusions with small-bore, tunneled pleural catheters. *Respiration* 2004 ; 71 : 559-66.
- Van Den Toorn LM, Schaap E, Surmont VF, Pouw EM, Van Der Rijt KC, Van Klaveren RJ : Management of recurrent malignant pleural effusions with a chronic indwelling pleural catheter. *Lung Cancer* 2005 ; 50 : 123-7.

- 30 Putnam JB Jr, Light RW, Rodriguez RM, Ponn R, Olak J, Pollak JS, et coll. : A randomized comparison of indwelling pleural catheter and doxycycline pleurodesis in the management of malignant pleural effusions. *Cancer* 1999 ; 86 : 1992-9.
- 31 Tsang V, Fernando HC, Goldstraw P : Pleuroperitoneal shunt for recurrent malignant pleural effusions. *Thorax* 1990 ; 45 : 369-72
- 32 Petrou M, Kaplan D, Goldstraw P : Management of recurrent malignant pleural effusions. The complementary role talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunting. *Cancer* 1995 ; 75 : 801-5.
- 33 Genc O, Petrou M, Ladas G, Goldstraw P : The long-term morbidity of pleuroperitoneal shunts in the management of recurrent malignant effusions. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000 ; 18 : 143-6
- 34 Schulze M, Boehle AS, Kurdow R, Dohrmann P, Henne-Bruns D : Effective treatment of malignant pleural effusion by minimal invasive thoracic surgery: Thoracoscopic talc pleurodesis and pleuroperitoneal shunts in 101 patients. *Ann Thorac Surg* 2001 ; 71 : 1809-12.
- 35 Brancatisano RP, Joseph MG, McCaughan BC. Pleurectomy for mesothelioma. *Med J Aust* 1991 ; 154 : 455-7, 60.
- 36 Waller DA, Morrill GN, Forty J : Video-assisted thoracoscopic pleurectomy in the management of malignant pleural effusion. *Chest* 1995 ; 107 : 1454-6.
- 37 Soysal O, Karaoglanoglu N, Demiracan S, Topcu S, Tastepe I, Kaya S, et coll. : Pleurectomy/decortication for palliation in malignant pleural mesothelioma: Results of surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997 ; 11 : 210-3.
- 38 Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A, Muller S, Waller DA : Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001 ; 20 : 1117-21.
- 39 Ardizzoni A, Rosso R, Salvati F, Fusco V, Cinquegrana A, De Palma M, et coll. : Activity of doxorubicin and cisplatin combination chemotherapy in patients with diffuse malignant pleural mesothelioma. An Italian Lung Cancer Task Force (FONICAP) phase II study. *Cancer* 1991 ; 67 : 2984-7.
- 40 Pennucci MC, Ardizzoni A, Pronzato P, Fioretti M, Lanfranco C, Verna A, et coll. : Combined cisplatin, doxorubicin, and mitomycin for the treatment of advanced pleural mesothelioma: A phase II FONICAP trial. Italian Lung Cancer Task Force. *Cancer* 1997 ; 79 : 1897-902.
- 41 Middleton GW, Smith IE, O'Brien ME, Norton A, Hickish T, Priest K, et coll. : Good symptom relief with palliative MVP (mitomycin-c, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 269-73.
- 42 Favaretto AG, Aversa SM, Paccagnella A, Manzini Vde P, 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.
- 43 Andreopoulou E, Ross PJ, O'Brien ME, Ford HE, Priest K, Eisen T, Norton A, Ashley S, Smith IE, et coll. : The palliative benefits of MVP (mitomycin c, vinblastine and cisplatin) chemotherapy in patients with malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 2004 ; 15 : 1406-12.
- 44 Pinto C, Marino A, Guaraldi M, Melotti B, Piana E, Martoni A, et coll. : Combination chemotherapy with mitoxantrone, methotrexate, and mitomycin (MMM regimen) in malignant pleural mesothelioma: A phase II study. *Am J Clin Oncol* 2001 ; 24 : 143-7.
- 45 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.
- 46 Steele JP, Shamash J, Evans MT, Gower NH, Tischkowitz MD, Rudd RM. Phase II study of vinorelbine in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 : 3912-7.
- 47 Fennell DA, C Steele JP, Shamash J, Sheaff MT, Evans MT, Goonewardene TI, et coll. : Phase II trial of vinorelbine and oxaliplatin as first-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2005 ; 47 : 277-81.
- 48 Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT, Rusthoven JJ : Adapting the lung cancer symptom scale (LCSS) to mesothelioma: Using the LCSS-meso conceptual model for validation. *Cancer* 2004 ; 101 : 587-95.
- 49 Van Meerbeeck JP, Baas P, Debruyne C, Smit EF, Van Klaveren RJ, Galdermans D, et coll. : A phase II EORTC study of temozolomide in patients with malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 779-83.
- 50 Van Haarst JM, Baas P, Manegold C, Schouwink JH, Burgers JA, De Bruin HG, et coll. : Multicentre phase II study of gemcitabine and cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 86 : 342-5.
- 51 Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, et coll. : A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. *Br J Cancer* 2002 ; 87 : 491-6.
- 52 Muers MF, Rudd RM, O'Brien ME, Qian W, Hodson A, Parmar MK, et coll. : BTS randomised feasibility study of active symptom control with or without chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: ISRCTN 54469112. *Thorax* 2004 ; 59 : 144-8.
- 53 Nowak AK, Stockler MR, Byrne MJ : Assessing quality of life during chemotherapy for pleural mesothelioma: Feasibility, validity, and results of using the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality of Life Questionnaire and Lung Cancer Module. *J Clin Oncol* 2004 ; 22 : 3172-80.
- 54 Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et coll. : Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003 ; 21 : 2636-44.
- 55 Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ, Van Marck EA, Vincent M, et coll. : 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.
- 56 Purohit A, Moreau L, Dietemann A, Seibert R, Pauli G, Wihlm JM, et coll. : Weekly systemic combination of cisplatin and interferon alpha 2a in diffuse malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 1998 ; 22 : 119-25.
- 57 Bruera E, Macmillan K, Pither J, Macdonald RN : Effects of morphine on the dyspnea of terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1990 ; 5 : 341-4.
- 58 Mazzocato C, Buclin T, Rapin CH : The effects of morphine on dyspnea and ventilatory function in elderly patients with advanced cancer: A randomized double-blind controlled trial. *Ann Oncol* 1999 ; 10 : 1511-4.
- 59 Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, Plant H, Bailey C, A'hern R : Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. *BMJ* 1999 ; 318 : 901-4.

6.1 Aspects médico-sociaux

JC. Pairon¹, M. Fournier², Ph. Astoul³, F. Galateau-Sallé⁴, P. Brochard⁵

Les aspects médico-sociaux du mésothéliome pleural justifient d'un développement spécifique. En effet, il s'agit d'un volet important de la prise en charge médicale, le praticien ayant un rôle-clé dans l'information du patient sur les droits sociaux dont il peut bénéficier.

Si le nombre annuel de cas de mésothéliome déclarés et reconnus dans le Régime Général de la Sécurité Sociale en France a augmenté au cours des dix dernières années, le volet médico-social du Programme National de Surveillance du Mésothéliome a mis en évidence qu'il persistait un phénomène de sous-déclaration pour cette tumeur [1], le faible taux de reconnaissance ayant déjà fait l'objet de publication antérieurement [2].

Seul le dispositif en vigueur en France est abordé ici, sachant bien entendu que des dispositions médico-sociales existent dans de nombreux autres pays (en particulier pour la reconnaissance en maladie professionnelle).

Question 1 – Quelles démarches médico-sociales sont possibles ?

En France, l'existence d'un mésothéliome pleural ouvre le droit à une ou plusieurs prestations médico-sociales pour le patient (selon son régime de protection sociale, et les circonstances dans lesquelles est survenue l'exposition à l'amiante).

L'obtention d'une reconnaissance en maladie professionnelle

Celle-ci peut être obtenue dès lors qu'une exposition à l'amiante d'origine professionnelle est repérée à l'interrogatoire, et que cette exposition est survenue au cours d'une période d'activité comme salarié (en effet, actuellement, les travailleurs indépendants – artisans, professions libérales – ne font pas l'objet d'une prise en charge en maladie professionnelle, sauf souscription d'une assurance volontaire spécifique. Dans tous les autres cas, le mésothéliome pleural peut être pris en charge en maladie professionnelle).

L'obtention de la reconnaissance résulte d'une double enquête, administrative et médicale, visant à confirmer d'une

¹ Service de pneumologie et pathologie professionnelle, CHI Créteil, et INSERM E03-37, Faculté de Médecine, Créteil, France.

² Service de pneumologie, Hôpital Bichat, Paris, France.

³ Hôpital Sainte-Marguerite et UPRES 3287, Faculté de Médecine, Marseille, France.

⁴ CHU de Caen, France.

⁵ Médecine du Travail, Groupe Hospitalier Pellegrin Tripode, Bordeaux, France.

part l'exposition à l'amiante, et d'autre part, le diagnostic de mésothéliome.

Dans le régime général de la Sécurité sociale, c'est le tableau 30 [3] qui permet la prise en charge du « mésothéliome malin primitif de la plèvre ». Ce tableau permet également la prise en charge des mésothéliomes du péritoine et du péricarde. Le délai de prise en charge (délai maximal écoulé entre la fin de l'exposition à l'amiante et l'apparition de la maladie) est de 40 ans. Il n'est pas requis de durée minimale d'exposition (contrairement à certaines autres affections liées à l'amiante). La liste des travaux est indicative (en d'autres termes, le patient peut avoir été exposé au cours d'un emploi non mentionné dans la liste qui figure dans la colonne de droite du tableau 30).

Les autres régimes de protection sociale permettant la prise en charge du mésothéliome s'appuient de façon générale sur des critères analogues à ceux du tableau 30 du régime général de la Sécurité sociale.

En cas de dépassement du délai de prise en charge, le dossier est soumis au Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles, qui statue sur le lien « direct » entre l'exposition et la maladie : cette relation ne pose pas de problème dans le cas du mésothéliome, dès lors qu'une exposition professionnelle a été identifiée, puisqu'il est connu que des temps de latence très longs (pouvant dépasser 40 ans) peuvent être observés pour cette maladie.

Au total, il est recommandé de procéder à un interrogatoire professionnel de façon systématique face à tout cas de mésothéliome pleural afin de repérer une situation d'exposition antérieure à l'amiante au cours d'une période d'activité salariée.

Une prise en charge avec indemnisation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA)

Cette prestation est ouverte à toute personne présentant un mésothéliome pleural, dès lors qu'un certificat médical confirmant le diagnostic a été établi par un pneumologue ou un cancérologue. Le FIVA a été mis en place en 2000 [4] et a commencé à indemniser des patients à partir de 2002. Le mésothéliome pleural fait partie des affections valant attestation d'exposition à l'amiante pour le législateur [5].

Il n'est donc pas nécessaire d'avoir eu une exposition à l'amiante d'origine professionnelle pour pouvoir bénéficier des prestations du FIVA. Il n'est pas non plus nécessaire que cette exposition soit clairement identifiée à l'interrogatoire. En revanche, il convient de vérifier que l'exposition à l'amiante ait au moins partiellement, eu lieu sur le territoire de la République française, cette disposition étant explicitement mentionnée dans le cadre législatif [4].

L'ouverture d'un droit à bénéficiaire d'une cessation anticipée d'activité (à partir de l'âge de 50 ans)

Même s'il ne s'agit pas d'une disposition prioritaire pour cette affection, le mésothéliome, lorsqu'il est reconnu en

maladie professionnelle du fait d'une exposition antérieure à l'amiante, fait partie des affections ouvrant droit à cette prestation [6].

Question 2 – Pourquoi proposer une démarche médico-sociale ?

L'enjeu d'une démarche médico-sociale est double : il existe en effet des conséquences collectives et individuelles.

Lors d'une déclaration de maladie professionnelle, les conséquences collectives sont multiples : il existe parfois une prise de conscience du risque amiante pour un secteur d'activité et/ou une profession en cas de survenue de mésothéliome, cette maladie étant considérée comme un « marqueur » d'une exposition passée ; surtout une déclaration de maladie professionnelle conduit à un renforcement de la prévention, lorsque la situation d'exposition existe encore. Enfin, la prise en charge financière des prestations et l'indemnisation de la maladie sont imputées à la branche accident du travail-maladie professionnelle (et non à la branche assurance maladie).

Au plan individuel, l'indemnisation du patient est plus avantageuse financièrement qu'en assurance maladie au cours de la période d'arrêt de travail (si le sujet est encore en activité : indemnités journalières équivalentes à 60 % du salaire brut de J2 à J28 ; 80 % du salaire brut à compter de J29, dans le régime général de la Sécurité sociale). Enfin, il perçoit une rente (lorsque la maladie est consolidée) qui s'ajoute à sa retraite (ou à son salaire s'il peut reprendre une activité), et peut faire l'objet d'une pension de reversion sur le conjoint en cas de décès.

Les prestations offertes par le FIVA viennent compléter celles proposées par l'organisme de protection sociale lorsque la personne fait l'objet d'une reconnaissance en maladie professionnelle (que celle-ci ait été obtenue dans le cadre des tableaux, ou après passage devant le Comité régional de reconnaissance des maladies professionnelles). Le FIVA indemnise intégralement le patient lorsqu'il n'est pas couvert pour le risque maladie professionnelle par son régime de protection sociale.

Les montants sont nettement plus élevés (se référer au barème du FIVA, sur le site du FIVA : www.fiva.fr), car ils tiennent compte de l'ensemble des préjudices subis par le patient : préjudices patrimoniaux (= économiques), s'appuyant sur un barème spécifique ; mais aussi préjudices extra-patrimoniaux (préjudice moral ; préjudice physique : douleur ; préjudice d'agrément ; voire préjudice esthétique) qui dépendent de l'âge du patient. Le FIVA s'inscrit donc dans une logique de « réparation intégrale des préjudices ». À titre indicatif, le montant des préjudices extra-patrimoniaux était évalué à 100 000 € pour un patient de 65 ans, la rente annuelle servie étant par ailleurs de 16 240 €/an en 2004.

Question 3 – Comment procéder aux différentes démarches médico-sociales ?

Déclaration en maladie professionnelle

La démarche de déclaration en maladie professionnelle est effectuée par le patient lui-même auprès de son organisme de protection sociale.

Le patient doit fournir un formulaire de déclaration (formulaire CERFA n°60-3950), un certificat médical établi par le médecin (sur formulaire CERFA n°11138*01, ou sur papier libre), et un relevé des justificatifs de salaire correspondant aux périodes d'exposition.

La démarche générale de déclaration en maladie professionnelle est décrite dans le guide spécifique de l'INRS [7].

Pour le mésothéliome pleural, il est important qu'une analyse immuno-histochimique soit disponible sur les prélèvements pleuraux réalisés, préalablement à une demande de reconnaissance en maladie professionnelle.

Idéalement, le diagnostic de mésothéliome pleural étant un diagnostic difficile, les cas devraient bénéficier d'une certification diagnostique s'appuyant sur un collègue d'anatomopathologistes experts (en France : collègue Mésopath), qui mettent en œuvre une procédure de relecture standardisée, avec réalisation de batteries de marqueurs immunohistochimiques.

En pratique de routine, il paraît souhaitable qu'au moindre doute diagnostique, les cas fassent l'objet d'une confirmation histologique avec relecture par le collègue Mésopath. Ceci concerne notamment les cas où les données d'immuno-histochimie sont insuffisantes et/ou atypiques.

L'importance de cette confirmation histologique concerne également les cas faisant l'objet d'une demande d'indemnisation par le FIVA.

Question 4 – La demande d'indemnisation auprès du FIVA

La demande d'indemnisation par le FIVA est effectuée par le patient (ou le cas échéant, ses ayants-droits), à l'aide de formulaires spécifiques (qui peuvent être obtenus sur le site du FIVA : www.fiva.fr), qui doivent être adressés au FIVA (Tour Galliéni II, 36 avenue du Général de Gaulle, 93175 Bagnolet cedex) accompagnés du certificat médical signé d'un pneumologue ou d'un cancérologue attestant l'existence d'un mésothéliome pleural.

Le patient doit joindre une copie d'une pièce d'identité, et un relevé d'identité bancaire ou postal, ainsi qu'une copie de la notification que lui a fait la Sécurité sociale en cas de demande de reconnaissance en maladie professionnelle le cas échéant.

Le FIVA peut se substituer à l'assuré pour effectuer lui-même des demandes de reconnaissance en maladie profes-

sionnelle lorsqu'il repère qu'une exposition d'origine professionnelle est susceptible d'être retenue.

Question 5 – La demande de cessation anticipée d'activité

Un patient atteint de mésothéliome pleural peut demander à bénéficier de cette mesure auprès de sa Caisse Primaire d'Assurance Maladie, s'il relève du régime général salarié ou du régime agricole (disposition non ouverte à ce jour pour les travailleurs indépendants ou les fonctionnaires). Il bénéficiera alors d'une allocation de cessation anticipée d'activité, qui sera versée jusqu'à son âge théorique de retraite, d'un montant équivalent à 66 % de son salaire (plafonné).

Question 6 – Quel est le rôle du pneumologue dans le domaine médico-social chez un patient atteint de mésothéliome pleural ?

En cas d'exposition professionnelle à l'amiante probable ou certaine identifiée à l'interrogatoire, un certificat médical doit être établi et remis au patient mentionnant l'affection et son lien potentiel avec une exposition professionnelle antérieure (A).

Une demande d'indemnisation par le FIVA doit être proposée en France à tout patient (ou à ses ayants-droit), qu'une exposition à l'amiante soit identifiée ou non, et quelle que soit l'origine de cette exposition (A).

Références

- 1 Charming's S, Bertin N, Rolland P, Astoul P, Brochard P, Galateau-Sallé F, Launoy G, Gilg Soit Ilg A, Goldberg M, Imbernon E, Iwatsubo Y, Valeyre D, Paireon JC. Impact du PNSM sur la prise en charge médico-sociale des mésothéliomes pleuraux, 1999-2001. *Bull Epidemiol Hebd.* 2003 ; 40 : 187-8.
- 2 Goldberg M, Goldberg S, Luce D. Disparités régionales de la reconnaissance du mésothéliome de la plèvre comme maladie professionnelle en France (1986-1993). *Rev Epidemiol Santé Publ.* 1999 ; 47 : 421-31.
- 3 Décret n° 2000-343 du 14 avril 2000 révisant et complétant les tableaux des maladies professionnelles annexés au livre IV du code de la Sécurité sociale (2^e partie : décrets en Conseil d'Etat). JO du 21 avril 2000, 6094-5.
- 4 Loi n° 2000-1257 du 23 décembre 2000 de financement de la Sécurité sociale pour 2001. (Article 53). JO 24 décembre 2000.
- 5 Arrêté du 5 mai 2002 fixant la liste des maladies dont le constat vaut justification de l'exposition à l'amiante au regard des dispositions de l'article 53 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2001 instituant le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante.

- 6 Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité sociale pour 1999, JO du 27 décembre 1998.
- 7 Abadia G, Chapouthier A, Delemotte B, Delepine A, Guillemy N, Leprince A. Guide d'accès aux tableaux du régime général et du régime agricole de la Sécurité sociale. INRS. 2004 : 350 p.
-