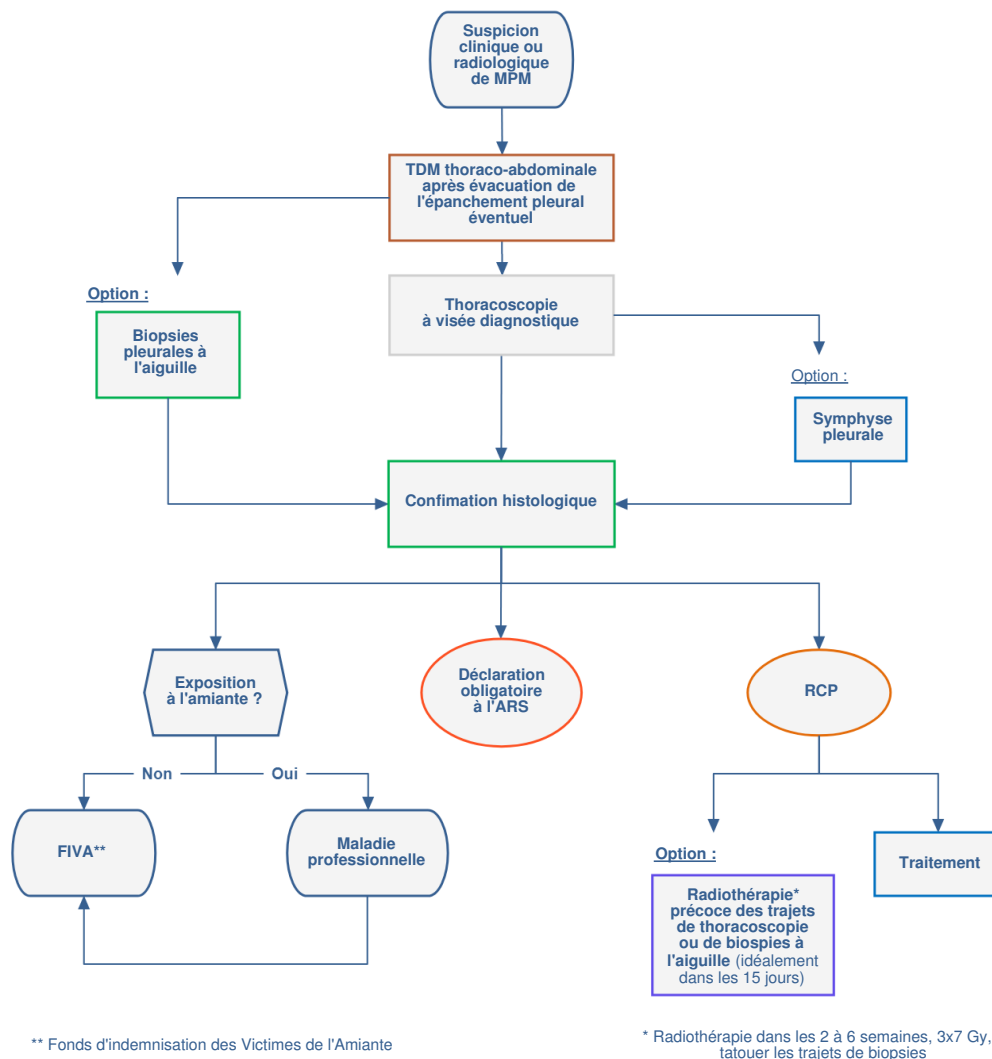


Mésothéliome pleural

Ce référentiel, dont l'utilisation s'effectue sur le fondement des principes déontologiques d'exercice personnel de la médecine, a été élaboré par un groupe de travail pluridisciplinaire de professionnels des réseaux régionaux de cancérologie d'Alsace (CAROL), de Bourgogne (ONCOBOURGOGNE), de Champagne-Ardenne (ONCOCHA), de Franche-Comté (ONCOLIE), de Lorraine (ONCOLOR) en tenant compte des recommandations et des réglementations nationales, du référentiel en oncologie Thoracique Auvergne-Rhône-Alpes (ARISTOT) et conformément aux données acquises de la science au **19 mars 2018**.

1. Généralités

- Ce référentiel présente les **principes de prise en charge diagnostique et thérapeutique des mésothéliomes pleuraux malins (MPM) suspectés ou confirmés, ainsi que les aspects professionnels**.
- Le **mésothéliome pleural malin (MPM)** est une tumeur cancéreuse très agressive développée aux dépens des cellules mésothéliales de la plèvre, du péricarde ou du péritoine.
 - C'est une maladie peu sensible à la chimiothérapie mais sensible à la radiothérapie.
 - La chirurgie est exceptionnellement possible. Maladie rare, elle touche 800 à 1000 personnes par an en France.
 - Elle est d'environ 20 par million en Europe avec un pic attendu entre 2015 et 2020.
 - Il existe une nette prédominance masculine : 16 cas /10⁶ et 1,6 cas/10⁶ pour les femmes.
 - L'âge moyen est de 60 ans.
- L'**amiante** est le principal agent étiologique du MPM. Il s'agit de très petites fibres minérales réparties en 6 groupes : chrysotile (serpentine), crocidolite, amosite, anthophyllite, atremolite et actinolite (amphiboles les plus toxiques). D'autres facteurs de risque sont suspectés : fibres naturelles ou industrielles (céramiques), radiations ionisantes, virus simien 40...
Le **tabac** n'est pas un facteur de risque mais un **facteur multiplicatif**.
- Des facteurs génétiques émergent, notamment la **perte d'expression de BAP1** ou protéine associée à BRCA1.
- Le MPM est très souvent une **maladie professionnelle** chez l'homme (>80 %), beaucoup moins chez la femme (<40 %) chez qui l'exposition domestique et environnementale prédomine. Le temps de latence est de l'ordre de 30 à 50 ans. Il n'a pas été mis en évidence de seuil d'innocuité.
- **L'évaluation de l'exposition** à l'amiante doit être réalisée par un **interrogatoire** du patient éventuellement complété par l'utilisation de **questionnaires professionnels ou environnementaux** (questionnaire de repérage de la SPLF) et consignée dans le dossier médical. La recherche de fibres d'amiante dans le lavage alvéolaire ou le tissu pulmonaire n'est pas requise pour la prise en charge médicale du MPM.
- **Histoire naturelle** : douleur thoracique latéralisée faisant découvrir une pleurésie, souvent récidivante. Il se constitue un épaississement pleural circonférentiel progressif infiltrant et comprimant les structures anatomiques voisines, envahissant les trajets de ponctions, drainages, cicatrices. L'évolution apparaît essentiellement loco-régionale. Les métastases sont cependant fréquentes dans les séries autopsiques. La médiane de survie est de 8 à 10 mois après le diagnostic.



** Fonds d'indemnisation des Victimes de l'Amiante

* Radiothérapie dans les 2 à 6 semaines, 3x7 Gy, tatouer les trajets de biopsies

- Il n'y a **pas actuellement de bénéfice médical à pratiquer un dépistage systématique du MPM** chez les patients exposés à l'amiante, que ce soit radiologiquement ou par le biais de bio-marqueurs (soluble mesothelin related peptides, ostéopontine...). Il existe néanmoins des recommandations de suivi post-professionnel éditées en 2010 par l'HAS.

Cf. [Recommandations des experts de la SPLF 2005 pour la prise en charge du mésothéliome pleural malin \(2006\)](#) ; [documents INCa \(2011\)](#) ; [document HAS \(2010\)](#) ; [Scherpereel \(2010\)](#) ; [Stahel \(2010\)](#)

1.1. Maladie à déclaration obligatoire

- Par décret n° 2012-47 du 16 janvier 2012, le mésothéliome malin est devenu la 31^{ème} maladie à déclaration obligatoire en France.
- Tout nouveau cas de mésothéliome malin, quelle que soit sa localisation anatomique doit être déclaré au médecin de l'Agence Régionale de Santé (ARS) par les médecins qui posent le diagnostic.
- Les formulaires de déclaration sont disponibles sur [le site de l'Institut de Veille Sanitaire \(InVS\)](#) : il existe
 - un volet clinicien (Cerfa 14567*01)
 - un volet pathologiste (Cerfa 14568*01)
- Le patient doit être enregistré dans le Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM), s'il est en place localement et éventuellement enregistré dans un registre (exemple : MESOCLIN).

1.2. Réseau National Expert Pour le Mésothéliome Pleural Malin (MESOCLIN)

- Le [Réseau National Expert pour le Mésothéliome Pleural Malin nommé MESOCLIN](#), a été mis en place à l'initiative du CHRU de Lille (Pr Arnaud SCHERPHEREEL) suite à un appel à projets "Tumeurs rares" retenu par l'INCa en 2011.

1.2.1. Objectifs du réseau MESOCLIN

- Renforcer la diffusion des bonnes pratiques pour la prise en charge du MPM à l'usage des professionnels, des patients et du grand public.
- Garantir aux patients porteurs d'un MPM une égalité de chances dans la prise en charge optimale de leur cancer rare au plus près de leur domicile (Mesure 23, action 23.1 du Plan Cancer 2009-2013).
- Permettre le recours à des avis d'experts nationaux du mésothéliome ("RCP" nationale) ainsi qu'un accès aux

innovations diagnostiques et thérapeutiques.

- Organiser un réseau de centres experts (inter-)régionaux ou "antennes de validation diagnostique, épidémiologique et thérapeutique du MPM".
- Faciliter la mise en place d'études nationales ou internationales et la participation des patients à ces études et essais cliniques.
- Améliorer les connaissances spécifiques concernant le diagnostic, le pronostic et les traitements du MPM grâce au recueil d'informations.

1.2.2. Moyens du réseau MESOCLIN

- Mise en place d'une RCP dans chaque (inter-)région physique ou par webconférence.
- Mise en place d'une RCP nationale de recours (ou alternative si absence de RCP régionale), par l'intermédiaire d'un serveur dédié en lien avec l'IFCT.
- Développement d'un lien avec les groupes de patients régionaux ou nationaux et les associations nationales de défense des victimes de l'amiante (ANDEVA...)
- Mise en place et gestion d'une banque nationale de données cliniques et d'imagerie pour promouvoir la recherche clinique, épidémiologique et translationnelle dans le MPM, en lien avec la tumorothèque virtuelle nationale (TVN) du consortium mésothéliome "Mesobank" affichée sur le site de l'INCa, en étroite collaboration avec les partenaires du réseau expert MESOPATH et de l'IFCT.

2. Diagnostic et bilan

2.1. Signes cliniques

- Les **signes cliniques** les plus fréquents sont :
 - la dyspnée
 - la douleur thoracique latéralisée
- Les **manifestations cliniques** du mésothéliome sont généralement **aspécifiques** et insidieuses et ne doivent pas être utilisées seules comme critères diagnostiques, même en cas d'exposition antérieure à l'amiante (recommandation, grade 1A).

2.2. Examens complémentaires diagnostiques

- La **radiographie thoracique** peut montrer un épanchement pleural unilatéral ou un épaississement pleural. Elle ne doit pas être utilisée seule pour établir le diagnostic de mésothéliome (recommandation, grade 1A).
- La **tomodensitométrie thoracique** est inappropriée pour établir un diagnostic définitif de mésothéliome, mais les épaississements pleuraux diffus ou nodulaires sont très évocateurs de cette pathologie (recommandation, grade 1A). Elle doit être si possible réalisée après évacuation de l'épanchement.
- **L'imagerie par résonance magnétique** n'est pas un examen pertinent pour le diagnostic de mésothéliome (grade 1B).
- L'intérêt de la TEP au 18-FEG dans le diagnostic positif ou la caractérisation de lésions pleurales n'est pas démontré.
- Il n'y a pas actuellement de **marqueurs sériques** fiables.
- Une **fibroscopie bronchique** peut être réalisée pour rechercher une pathologie associée (avis d'experts).

2.3. Examen anatomo-pathologique

- Le **diagnostic de mésothéliome repose sur l'examen anatomo-pathologique**. Ce diagnostic peut être difficile car le spectre morphologique du mésothéliome est très étendu, source de difficultés diagnostiques en particulier avec les métastases de carcinomes, les sarcomes primitifs ou secondaires et plus rarement les localisations pleurales de tumeurs bénignes ou des pathologies inflammatoires.
- L'**aspect macroscopique** du mésothéliome peut être différent tout au long de son évolution naturelle. D'autres tumeurs malignes peuvent avoir un aspect pseudo-mésothéliomateux (thymomes, carcinomes, lymphomes, angiosarcomes...).
- Les **caractéristiques microscopiques** du mésothéliome sont bien définies dans la classification internationale (OMS 2004) des tumeurs pleurales, dominée par le MPM épithélioïde. Cependant, cette tumeur a des aspects variés et peut ressembler à une lésion pleurale bénigne ou à des lésions métastatiques, ce qui est plus fréquent que le mésothéliome dans la population générale. Les tumeurs pleurales les plus fréquentes sont les localisations secondaires de cancers bronchiques et mammaires et leurs aspects peuvent simuler un mésothéliome sur des lames standards. Les lésions pleurales bénignes et les lésions de réaction pleurale sont aussi un problème diagnostique et peuvent apparaître au même âge que le mésothéliome (épanchement pleural sur insuffisance cardiaque, pneumonie, cirrhose...). Ces lésions sont secondaires et ont un aspect d'hyperplasie mésothéliale atypique.

3. Anatomicopathologie

3.1. Cytologie sur ponction pleurale

- **Premier examen anatomicopathologique à être réalisé** car un épanchement pleural est souvent la première manifestation clinique. En cas de suspicion de mésothéliome, le nombre de ponctions doit être limité au maximum afin de limiter les risques d'ensemencement sur les trajets.
- Il n'est **pas recommandé de faire le diagnostic de mésothéliome sur la cytologie seule** car il existe un important risque d'erreur diagnostique (recommandation, grade 1B).
- Il est **recommandé d'obtenir une confirmation histologique** s'il existe une suspicion cytologique de mésothéliome (grade 1B).
- Une **cytologie seule peut être utilisée pour confirmer une rechute ou une évolution métastatique** (recommandation, grade 1B).

3.2. Thoracoscopie

- **Examen de choix pour le diagnostic de mésothéliome** car il permet un examen visuel complet de la cavité pleurale et des biopsies multiples et de bonne taille. Elle permet un **diagnostic de mésothéliome dans plus de 90 % des cas** (grade 1A).
- Il est recommandé d'effectuer une thoracoscopie à visée diagnostique, sauf en cas de contre-indications préopératoires ou de symphyse pleurale antérieure.
- Une **symphyse pleurale peut être réalisée dans le même temps** en cas d'épanchement abondant sauf en cas de doute diagnostique, d'une perspective de pleurectomie ou d'un traitement intra-pleural.
- Il est **recommandé d'effectuer des biopsies de plèvre** macroscopiquement normale et pathologique (grade 1C) : au minimum 6 prélèvements centimétriques de la plèvre pariétale. Si la plèvre montre un épaississement diffus, une biopsie profonde des plèvres pariétale et viscérale est indiquée.
- Il n'est **pas recommandé de faire le diagnostic de mésothéliome sur des sections tissulaires congelées (examen extemporané)** (grade 1B).

3.3. Biopsies pleurales à l'aveugle

- Le diagnostic histologique de mésothéliome sur biopsie pleurale à l'aveugle par aiguille d'Abrams ou de Castelain ne peut être fait que si le matériel biopsique est représentatif, en quantité suffisante pour permettre une analyse immunohistochimique et dans un contexte clinique, radiologique et/ou chirurgical de mésothéliome.
- Les biopsies pleurales à l'aiguille **ne sont pas recommandées en première intention** pour le diagnostic de mésothéliome car elles ont une **faible sensibilité (30 %) (grade IA) et ne permettent pas le staging**.
- Elles peuvent toutefois être **pratiquées en première intention si le patient présente une contre-indication à la thoracoscopie (avis d'experts)**.
- Une biopsie pleurale transpariétale sous scanner peut être une alternative, éventuellement précédée d'un PET-Scanner pour la guider.

3.4. Classification anatomicopathologique

- Elle est basée sur la 4^{ème} édition de la classification OMS des tumeurs des tissus mous (2013).
- **La morphologie des mésothéliomes malins est variable** : 70 % de forme épithéliale, 10 % de forme biphasique (mixte) et 15 % de forme fusiforme (sarcomatoïde) ([Travis 2014-2015](#) ; [Galateau-Salle 2016](#)).

3.5. Marqueurs immunohistochimiques

- Le diagnostic de mésothéliome doit toujours être basé sur un **examen immunohistochimique** (recommandation, grade 1A).

3.5.1. Diagnostic différentiel entre un mésothéliome de type épithélioïde et un adénocarcinome

- Il est recommandé d'utiliser le panel suivant :
 - **marqueurs positifs pour le diagnostic de mésothéliome** :
 - Calrétinine > marquage nucléaire et cytoplasmique
 - Antigène 1 de la tumeur de Wilms (WT1) > marquage nucléaire et cytoplasmique
 - Antigène membranaire anti-épithélial (EMA)

- Cytokératine 5/6 (CK 5/6) (antiD2-40, anti-mésothéline ne sont pas validés)
- **marqueurs négatifs** :
 - TTF1
 - Ber EP 4, antiB72-3, anti-MOC-31, anti EMA
 - ACE
 - Anti-récepteurs oestrogène et progestérone (sexe féminin).

MARQUEURS	MESOTHELIOME	ADENOCARCINOME
HISTOCHIMIE	- Absence de vacuoles cytoplasmiques de mucus - Vacuoles d'acide hyaluronique	- Vacuoles de mucus cytoplasmiques (PAS + diastases) parfois - Absence de vacuoles d'acide hyaluronique
IMMUNOHISTOCHIMIE		
Pan-cytokératines KL 1 ou AE1-AE3 AE2 CK8-18	+	+
Calrétinine ^[1] (Clone Zymed recommandé)	+	- rarement (poumons, seins)
WT 1	+ nucléaire	-
EMA	signal membranaire +	signal cytoplasmique +
CK 5/6	+	-
TTF1	-	souvent +
ACE monoclonal	-	+/-
Ber EP 4	positivité focale rarement + (<20 % des cellules)	positivité diffuse souvent + (60 % des cellules)

1. ↑ Signal nucléaire et cytoplasmique. Seul le marquage nucléaire est spécifique de la lignée mésothéliale.

- L'utilisation de **2 marqueurs à valeur positive** pour le diagnostic de mésothéliome **ET** de **2 marqueurs à valeur négative** (favorisant le diagnostic d'adénocarcinome) est recommandée pour établir le diagnostic.
- Il **n'est pas recommandé d'utiliser anti-CK7 et anti-CK20** pour faire le diagnostic de mésothéliome (grade 1A).

3.5.2. Diagnostic différentiel entre mésothéliome de type sarcomatoïde vs un carcinome épidermoïde ou un sarcome

- Il est recommandé d'utiliser (grade 1A) :
 - **2 anti-cytokératines et la calrétinine**
 - **et au moins 2 marqueurs de valeur prédictive négative** dont la constitution est à discuter selon la présentation morphologique (CD34, desmine, PS 100, Bcl2, CD 99, HBM45, STAT6, ...)
- Les mésothéliomes sarcomatoïdes expriment la cytokératine et la vimentine, plus inconstamment la desmine et l'actine ; et CD 34 est négatif (contrairement aux autres tumeurs fibreuses pleurales).
- Un test négatif avec un seul anticorps ne permet pas d'exclure le diagnostic (grade 1C).

3.5.3. Hyperplasie mésothéliale atypique

- Il n'y a **aucun marqueur immunohistochimique** commercialisé actuellement qui différencie cellules bénignes et malignes.
- Dans les cas difficiles, la mise en évidence d'une délétion homozygote du gène CDKNZA (p16) (FISH) est un argument important en faveur d'un mésothéliome. De même la perte d'expression de BAP1 (IHC) apparaît très spécifique pour affirmer le diagnostic de mésothéliome malin.

3.6. Microscopie électronique et biologie moléculaire

- La microscopie et la biologie moléculaire ne sont **pas recommandées pour faire le diagnostic de mésothéliome** (grade 1A).
- Il n'y a aucune raison diagnostique ou thérapeutique pour congeler du tissu pleural tumoral en dehors d'un essai (grade 1A).

3.7. Panel d'experts

- **Un panel d'experts anatomo-pathologistes indépendant doit confirmer le diagnostic de mésothéliome** (recommandation, grade 1B).

Il est disponible pour analyser les dossiers dans le cadre du Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM) (Institut de Veille Sanitaire) et du Centre Référent National des Mésothéliomes Malin Pleuraux et des Tumeurs

Péritonéales Rares (INCa).

- La procédure de validation du diagnostic par le groupe d'experts nationaux (groupe MESOPATH) est facultative, laissée à l'appréciation du pathologiste, si le patient n'est pas inclus dans le PNSM.

En revanche, elle est obligatoire si le patient est inclus dans le PNSM : adresser au [réfèrent régional](#) (cf.ci-dessous) du PNSM un bloc de paraffine ou un minimum de dix lames blanches, en conservant du matériel localement pour éventuel usage futur.

- Le **réfèrent anatomopathologiste**, indépendamment de sa fonction de consultant :

- 1- assure la réalisation du panel immunohistochimique,
- 2- inclut les observations dans le fichier national des mésothéliomes localisé au Centre Léon Bérard de Lyon
- 3- participe à la validation diagnostique en tant qu'expert du groupe MESOPATH lors des réunions de ce dernier.

- Coordonnées des référents

- pour la région Est :

Pr J.M. Vignaud

Laboratoire d'anatomie pathologique

CHRU - Hôpital Central

29, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO n° 34

54035 NANCY Cedex

- pour le groupe MESOPATH :

Pr F. Galateau-Salle / Pr S. Lantuejoul

Laboratoire d'anatomie Pathologique

Centre de Lutte Contre le Cancer Léon Bérard

28 rue Laennec

69373 LYON

4. Classification

- La classification décrit l'extension anatomique de la tumeur. Il y a 5 systèmes de classification utilisables dans le mésothéliome. Un panel international d'experts n'a pu se mettre d'accord sur une classification commune et a demandé la création d'une nouvelle classification uniforme incluant la classification TNM histologique.
- En l'absence d'une classification uniforme, robuste et validée, les experts recommandent d'utiliser la classification TNM la plus récente (grade 1C) qui est la 8^{ème} édition de la classification TNM des cancers de l'UICC (2017), ci-dessous.

4.1. 8^{ème} édition de la classification TNM des cancers de l'UICC (2017)

T - Tumeur	
T1	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
T2	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">• atteinte du muscle diaphragmatique,• atteinte du parenchyme pulmonaire.
T3	Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">• atteinte du fascia endothoracique,• extension à la graisse médiastinale,• extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale,• atteinte péricardique non trans-murale.
T4	Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none">• atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale,• atteinte trans-diaphragmatique du péritoine,• extension directe à la plèvre contro-latérale,• extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.
N - Adénopathies	
Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
N0	Absence d'atteinte ganglionnaire.
N1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.

N2	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
M - Métastases	
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Stades	
Stade IA	T1N0 M0
Stade IB	T2 N0 M0, T3N0M0
Stade II	T1N1M0, T2 N1 M0
Stade IIIA	T3N1M0
Stade IIIB	Tous TN2, T4N0M0, T4N1M0
Stade IV	Tous T ou tous N M1

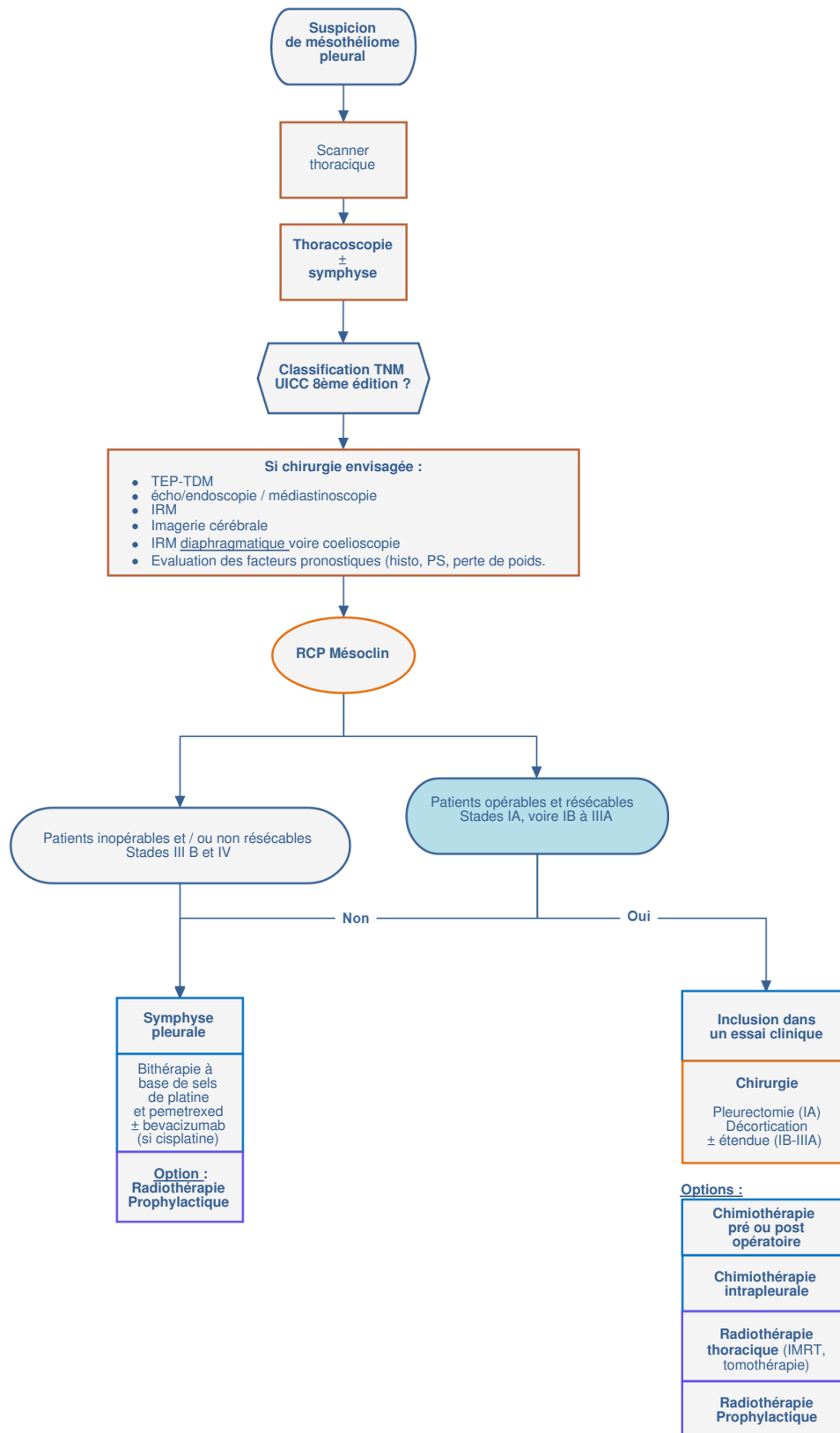
4.2. Bilan préthérapeutique

- Un **protocole préthérapeutique** optimal doit être simple et largement applicable, séquentiel et logique, pas nécessairement invasif et doit identifier les candidats pour un traitement actif. Un bilan fonctionnel (cardiaque et respiratoire en particulier) et psychologique doit être effectué pour toutes les formes de traitement actif.
- Le bilan thérapeutique doit être **adapté** à la modalité thérapeutique envisagée.
- La **TDM** est l'examen essentiel.
- L'**IRM** serait supérieure à la TDM dans l'évaluation de l'atteinte du fascia endothoracique et de la paroi ([Heelan, 1999](#) ; [Knuutila, 1998](#)), l'envahissement péricardique ou myocardique.
- La **TEP au 18-FDG** :
 - aurait un intérêt dans le cadre du staging initial pour l'éligibilité à la chirurgie (d'emblée ou après la chimiothérapie). Elle permet de mieux évaluer le pronostic du patient (lien plusieurs fois démontré entre plusieurs paramètres lésionnels en TEP et survie globale) ([Ozmen, 2015](#) ; [Wilcox, 2009](#) ; [Sorensen, 2008](#) ; [Klabatsa, 2014](#) ; [Bille, 2013](#) ; [Terada, 2012](#) ; [Abakay, 2013](#)).
 - pourrait également présenter un intérêt dans la planification du traitement par radiothérapie (lorsqu'elle est réalisée en complément d'une chirurgie radicale) par la mise en évidence des sites métaboliquement actifs et non évidents au scanner, un meilleur ciblage du volume à irradier permettant d'augmenter localement la dose à la lésion en limitant l'irradiation périphérique ([Fodor, 2011](#) ; [Maggio, 2015](#) ; [Pehlivan, 2009](#)).

4.3. Facteurs pronostiques

- Plusieurs facteurs pronostiques défavorables ont été décrits dans de larges séries multicentriques. Le **performance status et le sous-type histologique** sont les seuls facteurs pronostiques validés **d'importance clinique et peuvent être utilisés en routine** (recommandation, grade 2A).
- Les **autres facteurs** comme l'âge, le sexe, le stade TNM (facteur pronostique reconnu chez les patients opérés), la présence ou l'absence de certains symptômes et les facteurs hématologiques peuvent être **enregistrés au moment du diagnostic et pris en compte dans les essais cliniques** (recommandation, grade 2A).
- La valeur pronostique de l'intensité de la captation du FDG lors d'une tomographie avec émission de positons semble établie, en l'absence de talcage ([Bénard 1998](#) ; [Flores 2005](#) ; [Nowak 2010](#)).
- Trois **scores pronostiques** ont été développés et validés (1 CALBG et 2 EORTC).
- L'EORTC a établi un score pronostique utilisant les facteurs prédictifs d'une survie courte : un PS élevé, une hyperleucocytose, un sexe masculin, un diagnostic incertain et une histologie sarcomatoïde. On peut ainsi définir deux groupes : patients de « bon pronostic », ayant de 0 à 2 facteurs de mauvais pronostic, avec une survie médiane de 10,8 mois et une survie de 40 % à 1 an, patients de « mauvais pronostic », ayant de 3 à 5 facteurs de mauvais pronostic, avec une survie médiane à 5,5 mois et une survie à 1 an de 12 % ([Herndon 1998](#) ; [Curran 1998](#)).

5. Traitement



5.1. Chirurgie

- Elle répond à plusieurs objectifs parmi lesquels contrôler un épanchement pleural récidivant, effectuer une cytoréduction tumorale maximale.
- Le volume résiduel après chirurgie de cytoréduction a une implication pronostique. (Pass, 1997).

5.1.1. Pleurectomie

- **Geste non carcinologique**, elle ne doit pas être discutée en dehors des stades I.

5.1.2. Pleurectomie-décortication

- Elle est réalisable pour les stades TNM I avec envahissement limité de la plèvre viscérale (Bülükbas, 2011). L'effet

sur la survie est d'appréciation difficile.

- Elle doit être **discutée en RCP** de recours MESOCLIN régionale ou nationale.
- C'est une **exérèse significative mais non carcinologique des plèvres viscérales et pariétales** préservant le poumon et le diaphragme.
- L'objectif de cette chirurgie est de **libérer le poumon trappé en supprimant la plèvre viscérale**. L'exérèse de la plèvre pariétale peut améliorer le déficit ventilatoire restrictif et réduire les douleurs.
- Cette chirurgie peut être réalisée par **thoracotomie ou chirurgie vidéo-assistée (VATS)**.
- L'essai de phase III MesoVATS a comparé pleurectomie partielle par vidéo-thoracoscopie et pleurodèse au talc. Il n'y a pas d'augmentation de la survie globale avec la pleurectomie partielle mais amélioration de la qualité de vie jusqu'à un an. La pleurodèse au talc est moins onéreuse, a moins d'effets secondaires et permet de diminuer la durée d'hospitalisation ([Rintoul, 2014](#)).
- La morbidité de la thoracotomie diminue son intérêt, la chirurgie vidéo-assistée prend une place plus importante en agissant sur les symptômes et en pouvant améliorer la survie ([Halstead, 2005](#)).
- La pleurectomie-décortication élargie comporte une résection diaphragmatique et/ou péricardique (stades précoces T1 ou T2N0).
- La pleurectomie-décortication ne doit pas être proposée en intention curatrice mais **peut être discutée pour le contrôle des symptômes** surtout si le poumon est trappé et ne peut bénéficier d'une pleurodèse chimique (recommandation, grade 2C), de préférence réalisée par VATS (recommandation, grade 1C).
- Elle doit être précédée d'une évaluation tumorale optimale, scanner thoraco-abdominal (piliers du diaphragme), IRM du diaphragme, évaluation de l'extension ganglionnaire par TEP FDG (avec preuve histologique par médiastinoscopie, echo-endoscopie oesophagienne ou bronchique pour les sites 7, 4R, 4L, 2R) et à distance.

5.1.3. Chirurgie radicale

- Il s'agit de l'exérèse de toutes les lésions macroscopiquement tumorales de l'hémithorax. L'exérèse consiste en une **pleuro-pneumectomie élargie (PPE) « en bloc » (plèvre, poumon, péricarde, diaphragme, adénopathies)**.
- Elle concerne les stades I et II (N0), chez les patients jeunes aptes à tolérer une pneumonectomie.
- Il y a **peu de preuves de l'intérêt d'une chirurgie radicale sur la survie**. Seules les études qui incluent la chirurgie radicale (PPE) dans un traitement multimodal mettent en évidence un **gain de survie**. Quelques séries ont montré une survie médiane de 20-24 mois ([Sugarbaker, 2004](#) ; [Rusch, 2001](#) ; [Weder, 2007](#)). La mortalité opératoire est d'environ 5 % dans les centres spécialisés, mais la morbidité reste élevée (environ 50 %).
- La caractérisation de l'atteinte ganglionnaire est essentielle dans la perspective d'une chirurgie majeure (par échographie trans-oesophagienne, échographie trans-bronchique, médiastinoscopie) car celle-ci fait habituellement récuser la résection ([Sugarbaker, 1993, 1999](#) ; [Rusch, 1999](#)).
- La pleuro-pneumectomie élargie ne doit être entreprise qu'après avis d'une RCP nationale MESOCLIN, par une équipe entraînée à ce type de chirurgie, si possible dans le cadre d'essais cliniques. (recommandation).

5.2. Radiothérapie

5.2.1. Irradiation palliative

- Elle est proposable aux patients douloureux en raison de l'infiltration pariétale ou des nodules tumoraux (recommandation, grade 2C).

5.2.2. Irradiation prophylactique des trajets de drainage/thoracoscopie

- Une **irradiation de 7 Gy/j pendant 3 jours consécutifs** peut être proposé dans les 4 à 6 semaines après le geste pour prévenir l'ensemencement sur le trajet des thoracocentèses (drainages, cicatrices) ([Boutin, 1995](#)). Cette attitude est toutefois contestée par d'autres auteurs ([O'Rourke, 2007](#) ; [Chapman, 2006](#)).
- Les recommandations européennes ne tranchent pas sur l'utilité de la radiothérapie prophylactique ([Scherpereel, 2010](#)).
- L'irradiation des trajets doit être discutée pour diminuer l'incidence des nodules de perméation (avis d'experts).

5.2.3. Radiothérapie conformationnelle postopératoire (chirurgie non radicale)

- La radiothérapie **ne doit pas être proposée après pleurectomie-décortication** (poumon en place) en dehors d'essais cliniques (nouvelles techniques) (recommandation, grade 1A).

5.2.4. Radiothérapie conformationnelle postopératoire (chirurgie radicale)

- L'irradiation adjuvante pourrait réduire significativement le risque de rechute locorégionale après PPE ([Rusch, 1999](#)).
- L'irradiation externe de l'hémithorax atteint après PPE (50 à 54 Gy) est **conseillée**, et si possible proposée **dans le cadre d'essais cliniques dans les centres spécialisés, intégrée à un traitement multimodal** (recommandation, grade 1A).

5.2.5. Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (IMRT) après chirurgie radicale

- Elle permettrait un bon contrôle local et une protection des organes à risque (cœur, foie). Il est cependant rapporté des toxicités pulmonaires sévères (6/13 patients ([Allen, 2006](#))).

(Forester, 2003 ; Chance, 2015)

- Cette technique de radiothérapie est une option et **doit être réalisée si possible dans le cadre d'essais cliniques dans des centres spécialisés** (avis d'experts).

5.3. Chimiothérapie

5.3.1. Bénéfices de la chimiothérapie de première ligne

- L'étude de [Vogelzang \(2003\)](#) suggère une augmentation de survie d'un groupe de MPM traités par cisplatine et antifolate (pemetrexed) versus cisplatine seul. Le taux médian de survie avec l'association cisplatine-pemetrexed est de 12,1 mois et de 9,3 mois dans le bras cisplatine seul. La différence est significative et constitue un argument en faveur du bénéfice de la chimiothérapie. Toutefois, aucune étude n'a comparé cisplatine seul aux soins de support.
- D'autres associations comprenant du cisplatine montrent des taux de réponses de 25 à 30 % pour cisplatine-étoposide, cisplatine-doxorubicine, cisplatine-gemcitabine, cisplatine-interféron, oxaliplatine-raltitrexed (ou gemcitabine ou vinorelbine) et méthotrexate et peuvent être considérées comme des alternatives acceptables ([Nowak, 2002](#) ; [Hughes, 2002](#) ; [Van Meerbeeck, 2005](#)).
- Chaque patient doit bénéficier au moins des **soins de support** (recommandation, grade 1A).
- Lorsque la chimiothérapie est indiquée chez un patient avec bon PS (OMS 0 à 1), **la première ligne doit associer cisplatine et pemetrexed** (recommandation, grade 1B) qui s'avèrent plus efficaces que le cisplatine seul (taux de réponse et survie) et **constituent actuellement le traitement de chimiothérapie de référence. Le carboplatine peut être utilisé en cas de contre-indication documentée au cisplatine (avis d'experts) et en alternative au cisplatine en fonction du terrain et de l'âge.**
- Plusieurs **options** sont possibles, **après discussion en RCP**, pour les personnes âgées, en mauvais état général ou en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'emploi du pemetrexed :
 - **monothérapie par pemetrexed**
 - **monothérapie par vinorelbine ou gemcitabine** en cas d'insuffisance rénale (contre-indiquant l'utilisation de pemetrexed)
- **En raison de la faible efficacité de cette chimiothérapie, cette décision doit être prise en RCP et discutée avec le patient et sa famille (avis d'experts). Les patients devraient être inclus dans les essais de première et de deuxième ligne.**

5.3.2. Modalités d'administration de la chimiothérapie : début/durée

- Dans un essai ([O'Brien, 2006](#)), il est montré que le temps avant progression symptomatique et la survie médiane sont prolongés (25 semaines vs 11 semaines et 14 mois vs 10 mois, NS) lorsque la chimiothérapie est débutée sans délai.
- Il n'y a pas de données permettant de répondre à la question de la durée de la chimiothérapie. Dans l'étude de [Vogelzang \(2003\)](#), 53 % des patients dans le bras cisplatine-pemetrexed ont reçu 6 cycles (1 à 12 cycles, 5 % des patients plus de 8 cycles). Dans l'étude de [Van Meerbeeck \(2005\)](#) la médiane du nombre de cycle était de 5 (1 à 10 cycles). Il n'y a pas d'argument démontrant un avantage à administrer plus de 6 cycles chez un patient stabilisé. En comparaison avec le cancer bronchique non à petites cellules, il est recommandé d'arrêter la chimiothérapie en cas de progression, de toxicité (grade 3-4) ou de toxicité cumulative et d'arrêter la chimiothérapie après 6 cycles chez les patients répondeurs ou stables.
- Il n'y a pas de données concernant les traitements de maintenance par chimiothérapie.
- **La chimiothérapie doit être arrêtée en cas de progression, de toxicité de grade 3-4 ou de doses cumulées toxiques (recommandation, grade 1A) ou après un maximum de 6 cycles chez les patients répondeurs ou stabilisés (recommandation, grade 2C).**

5.3.3. Chimiothérapie de deuxième ligne

- Les chimiothérapies comprenant la doxorubicine, le cyclophosphamide, l'oxaliplatine, le raltitrexed ou les analogues du platine sont **inefficaces**. Quelques taux de réponses intéressants sont rapportés avec pemetrexed seul, l'association de carboplatine et pemetrexed ([Sorensen, 2007](#)) et de cisplatine, irinotécan et mitomycine C ([Fennell, 2007](#)). Le pemetrexed a été comparé au bras soins de support dans un essai de phase III randomisé ([Stebbing, 2009](#)). Il a été observé une amélioration du taux de réponse et du délai avant progression mais sans bénéfice de survie. Vinorelbine et gemcitabine montrent une efficacité en première ligne et peuvent être discutés en deuxième ligne.
- Une seule étude de phase III randomisée ([Jassem, 2008](#)) a montré un possible bénéfice d'une seconde ligne de chimiothérapie sur la survie ou la qualité de vie après échec d'une première ligne. Les données issues du suivi des patients traités en première ligne dans les essais randomisés suggèrent que la seconde ligne après cisplatine/pemetrexed peut augmenter la survie en comparaison avec les soins de support.

- Les patients qui ont été améliorés (symptômes, réponse au traitement) avec une 1^{ère} ligne de chimiothérapie à base de pemetrexed peuvent être traités par la même chimiothérapie (pemetrexed seul ou en association avec un sel de platine) en 2^{ème} ligne (recommandation, grade 2C).
- Pour les autres situations, les patients doivent être inclus dans les essais thérapeutiques s'ils existent (recommandation, grade 2C).
- **La mise en place éventuelle d'une deuxième ligne doit être décidée en RCP .**

5.4. Biothérapies

5.4.1. Immunothérapie par inhibiteurs des points de contrôle de la réponse immunitaire

- Les mésothéliomes malins, notamment non épithélioïdes, peuvent exprimer PDL1 de manière importante.
- Le pembrolizumab (anti PD1) a montré un taux de réponse de 20 % chez des patients porteurs de mésothéliomes prétraités (Phase II KEYNOTE 028), (Kindler, 2016) exprimant au moins 1 % de PDL1.
- Le nivolumab et l'association nivolumab (anti PD1) + ipilimumab (anti CTLA4) ont été évalués chez des patients prétraités dans l'étude MAPS 2 conduite par l'IFCT avec des taux de réponse respectivement de 18,5 % et 25,9 % (Scherpereel, 2017).
- Le tremelimumab (anti CTLA4) ne semble quant à lui pas efficace (Maio, 2017).

5.4.2. Thérapies ciblées

- Peu d'études sont disponibles.
- **Etude de phase III IFCT-FPC 0701 MAPS (Zalcman, 2015) :**
 - elle a montré un bénéfice significatif de l'association du bévacizumab au doublet cisplatine-pemetrexed versus cisplatine-pemetrexed seuls en première ligne de chimiothérapie des mésothéliomes pleuraux malins, PS 0 à 2, non chirurgicaux
 - le bévacizumab était utilisé à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines et poursuivi en maintenance seul jusqu'à intolérance ou progression (pas de maintenance par pemetrexed dans le bras contrôle)
 - le triplet montre un bénéfice significatif en survie sans progression et en survie globale sans toxicité majeure ou inattendue.
- **Cette association bévacizumab + cisplatine-pemetrexed peut être utilisée en option après avis en RCP**, bien que le bévacizumab soit dans cette indication utilisé hors AMM et **ne bénéficie pas d'une prise en charge** par l'Assurance Maladie.

5.5. Traitements intra-pleuraux

- L'administration intra cavitaire de chimiothérapie peut sembler logique après chirurgie de cytoréduction tumorale.
- L'hyperthermie potentialise la cytotoxicité et la pénétration tissulaire. Les études réalisées (Richards, 2006 ; Monneuse, 2003 ; Van Ruth, 2003 ; Yellin, 2001 ; Pass, 1997) ont porté sur un trop petit nombre de patients pour pouvoir évaluer formellement le bénéfice potentiel de cette technique. La toxicité n'est pas négligeable.
- **La chimiothérapie intra-pleurale ± hyperthermie ne peut être proposée en dehors d'essais cliniques .**
- La thérapie photo dynamique intrapleurale est en cours d'évaluation dans le cadre d'essais cliniques.
- Au total, il n'y a actuellement aucune place pour les traitements intra-pleuraux, hors essais cliniques.
- **Synthèse des recommandations de traitements systémiques :**
 - **Standard :**
 - La chimiothérapie de référence du mésothéliome malin repose sur l'association cisplatine 75 mg/m² – pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec une supplémentation vitaminique B12 (1000 µg par voie IM toutes les 9 semaines) et B9 (350 à 1000 µg/jour) à débiter au moins 7 jours avant le début de la chimiothérapie. 6 cycles maximum, sans maintenance par le pemetrexed.
 - L'adjonction du bevacizumab à cette chimiothérapie à la dose de 15 mg/kg toutes les 3 semaines, suivie d'une maintenance par bevacizumab seul permet d'améliorer significativement la survie chez les patients âgés de moins de 75 ans, éligibles au bevacizumab, mais cet anti VEGF est dans cette indication utilisé hors AMM et non remboursable.
 - En cas de contre-indication au cisplatine, on peut proposer de remplacer le cisplatine par du carboplatine (AUC 5) en association avec le pemetrexed seul. En revanche, l'association triple carboplatine-pemetrexed-bevacizumab n'a pas démontré de supériorité comparée au carboplatine-pemetrexed.
 - L'introduction précoce de la chimiothérapie dans les formes non résecables paraît préférable à une mise en route différée à l'apparition des symptômes chez les patients non symptomatiques au moment du diagnostic.
 - **Options :** après discussion en réunion de concertation pluridisciplinaire :
 - Une monothérapie par pemetrexed 500 mg/m² administrée toutes les 3 semaines avec supplémentation vitaminique B9-B12 ou par gemcitabine peut être proposée chez les patients âgés ou fragilisés.
 - La vinorelbine en monothérapie hebdomadaire (30 mg/m² pendant 12 semaines) constitue une alternative à la polychimiothérapie, notamment chez les patients âgés, en mauvais état général ou en cas d'insuffisance rénale contre-indiquant l'emploi du pemetrexed.
 - En seconde ligne, il n'y a pas de traitement validé. Néanmoins, la reprise d'un schéma à base de

pemetrexed peut être envisagée en cas d'intervalle libre prolongé (consensus d'experts).
Une chimiothérapie par le pemetrexed, la vinorelbine la gemcitabine, peut être considérée comme une alternative en seconde ligne.

- Pas d'indication validée actuellement pour l'immunothérapie en dehors d'essais thérapeutiques.

5.6. Approche multimodale du traitement

- **La pleuro-pneumectomie élargie (PPE)** peut être discutée en cas de :
 - MPM de type non majoritairement sarcomatoïde
 - stade clinique et/ou pathologique I ou II (± III)
 - patient éligible pour une pneumonectomie (réserve ventilatoire, absence de comorbidité (cardio-vasculaire))
 - patient éligible à une chimiothérapie néo-adjuvante/adjuvante
 - patient éligible à une radiothérapie hémithoracique à visée curatrice.
- Les scores EORTC et CALGB peuvent être calculés chez ces patients mais la valeur pour définir un « pronostic favorable » devrait être validée dans un essai prospectif.

5.6.1. Rationnel de l'approche multimodale

- **La chirurgie seule n'est pas curative** car les marges de résection carcinologiquement satisfaisantes sont difficiles à obtenir. La plèvre, notamment au niveau péricardique et médiastinal ne peut être réséquée avec une marge de 1 à 2 cm. En conséquence, toute résection chirurgicale est considérée en R1 ([Rusch, 2001](#)). Ces observations sont à l'origine du traitement multimodal.
- **L'irradiation d'un hémithorax est limitée par les organes à risque** (poumon controlatéral, foie, cœur plus particulièrement mais aussi moelle épinière et œsophage). Par conséquent, il est difficile d'administrer une dose totale >54 Gy dans un tel volume. Des techniques sophistiquées orientées par les chirurgiens et les pathologistes sont nécessaires.

5.6.2. Patients concernés

- En raison de l'importance du geste chirurgical et des traitements associés, les dossiers des candidats éventuels doivent être examinés avec attention avant d'entreprendre une approche thérapeutique multimodale :
 - **examen physique** : rétraction de l'hémithorax qui est un signe de maladie avancée, absence de nodule intercostal ou abdominal
 - **exploration fonctionnelle respiratoire** : ventilation postopératoire suffisante
 - **état cardiaque** satisfaisant avec absence d'élévation de pression artérielle pulmonaire ou trouble rythmique.
 - **examen radiologique** permettant d'exclure l'étendue de la maladie vers le diaphragme, une atteinte controlatérale et des nodules métastatiques
 - **examen histologique** : les meilleurs résultats sont obtenus dans le MPM de type épithélial
 - **sexe** : aucune différence dans la réponse au traitement selon le sexe.

5.6.3. Phasage des différentes modalités

- La littérature est **en faveur de la succession d'une chirurgie suivie d'une radiothérapie**. Quelques études ont été réalisées sur l'utilisation de la chimiothérapie pré et postopératoire, éventuellement associée à l'hyperthermie.
- Les effets d'une chimiothérapie d'induction suivie d'une pleuro-pneumectomie élargie (PPE) et d'une irradiation limitée (61 patients) ont été évalués ([Weder, 2007](#)). Parmi 45 patients opérés d'une PPE, la survie était de 23 mois comparativement à 19,8 mois dans le groupe entier. La faiblesse des données disponibles ne permet pas d'établir actuellement une séquence optimale.
- **Les patients candidats potentiels pour cette approche multimodale doivent être évalués par un centre spécialisé et si possible inclus dans un essai randomisé** (recommandation).

5.7. Critères d'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie

- L'activité du traitement peut être évaluée sur des **critères cliniques** (symptomatologie, qualité de vie), d'**imagerie** (scanner et PET) ou de **survie** (temps jusqu'à progression et survie globale). L'évaluation de la réponse par thoroscopie n'est pas rapportée.

5.7.1. Evaluation par imagerie

- Actuellement, il est admis que la radiographie pulmonaire n'est pas une méthode valable d'évaluation de la réponse.
- En raison de l'atteinte tumorale pleurale circonférentielle, les critères OMS et RECIST ne sont pas adaptés. Il est proposé d'utiliser les **critères RECIST modifiés** afin d'évaluer la réponse ([Van Klaveren, 2004](#) ; [Byrne, 2004](#) ; [Nowak, 2005](#) ; [Tsao, 2011](#)).
- L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie est basée sur la mesure unidimensionnelle de l'épaississement tumoral perpendiculairement à la paroi thoracique ou au médiastin en deux endroits, ceci à 3 niveaux différents sur le

scanner, repérables par le niveau de division de bronches importantes.

- **Un scanner doit être réalisé pour l'évaluation du mésothéliome.** Si un patient a bénéficié d'une pleurodèse, un nouveau scanner devrait être réalisé avant de débiter la chimiothérapie afin de mieux évaluer la réponse (recommandation, grade 1B).

5.7.2. Evaluation par le PET

- La contribution de cette technique d'imagerie récente à l'évaluation du mésothéliome reste encore à valider dans des essais cliniques.

5.7.3. Survie

- La survie globale est le **seul critère valable** pour évaluer la réponse à la chimiothérapie.

5.7.4. Qualité de vie

- Il est recommandé de prendre en compte la qualité de vie et le contrôle des symptômes pour évaluer le bénéfice clinique (efficacité/tolérance) apporté à cette maladie de mauvais pronostic pour laquelle l'impact du traitement n'est pas clairement démontré.
- Aucun score d'évaluation de la qualité de vie n'est recommandé en dehors de la version modifiée de Lung Cancer Symptom Scale (LCSS) qui est bien adaptée à cette pathologie (Hollen, 2006).

5.8. Prise en charge des symptômes

- Le MPM correspond souvent à une importante masse tumorale : une étude de 53 patients porteurs de mésothéliome recevant une chimiothérapie avec cisplatine et gemcitabine a montré qu'ils avaient un score moyen au questionnaire de qualité de vie EORTC qui dépassait les scores du cancer bronchique pour les manifestations suivantes : **fatigue, dyspnée, douleur, insomnie, toux et anorexie** (Nowak, 2004).

5.8.1. Prise en charge de la douleur

- La douleur est souvent complexe, nociceptive, neurologique et inflammatoire.
- L'utilisation d'une échelle visuelle analogique permet d'améliorer la prise en charge de la douleur (recommandation, grade 1C).
- Si le patient présente un retentissement cognitif en raison de la douleur ou de la progression de la maladie, la douleur peut être évaluée par une échelle d'étude comportementale (Doloplus) (recommandation, grade 1C).
- La prise en charge de la douleur doit suivre les principes du traitement de la douleur cancéreuse (recommandation, grade 1C).
- Toutefois, **en raison de la nature complexe de la douleur dans le mésothéliome, l'ajout d'anesthésiques aux opiacés est parfois nécessaire.** Dans les cas de douleurs réfractaires aux thérapeutiques usuelles, l'avis d'un spécialiste de la douleur doit être demandé (recommandation, grade 1C).
- Certaines techniques de neuro-ablation peuvent s'avérer nécessaires, après avis spécialisé, et évaluation prudente des risques et bénéfices (grade 2C).
- La radiothérapie palliative peut être proposée pour le traitement des nodules tumoraux douloureux (grade 2C).

5.8.2. Prise en charge de la dyspnée

- Les ponctions pleurales itératives peuvent être évitées si une pleurodèse est effectuée précocement et avant que les pleurésies ne se cloisonnent et/ou que le poumon soit incapable de se ré-expander (recommandation, grade 1C).
- Les ponctions répétées ou le drainage thoracique, peuvent parfois représenter le meilleur moyen de prendre en charge ces pleurésies chez les patients fragiles (grade 2C).
- La pleurodèse est utile pour prévenir la récurrence de la pleurésie et doit être proposée systématiquement, sauf lorsqu'une pleuroctomie-décortication est envisagée. L'utilisation du talc stérile est préférée aux autres agents (recommandation, grade 1A). Elle est plus efficace lorsqu'elle est réalisée précocement dans l'évolution de la maladie (recommandation, grade 1C) mais ne doit pas être effectuée avant les biopsies pour le diagnostic (grade 1A).
- Un talcage en suspension par l'intermédiaire d'un drain peut également être discuté dans certaines situations. En cas d'échec de la symphyse, un drainage à demeure par cathéter pleural tunnelisé peut être mis en place.
- De faibles doses de morphine orale peuvent être utiles en réduisant la sensation de dyspnée ainsi que l'anxiété associée (grade 1A).
- L'oxygène peut être utile dès lors qu'une désaturation est mise en évidence (grade 1A).

5.8.3. Prise en charge de la détresse psychologique

- Les patients porteurs de MPM peuvent manifester de l'angoisse, une dépression ou adopter une attitude stoïque et résignée.
- Un soutien peut être fourni par les personnels soignants, infirmières, psychologues ou services de psychiatrie et les groupes de soutien pour les patients porteurs d'asbestose (recommandation, grade 1C).

5.8.4. Prise en charge d'autres symptômes

- Des mesures simples sont proposées à visée palliative (avis d'experts).
- La **toux** peut répondre aux antitussifs tels que la codéine ou la pholcodine. Il est important d'éliminer ou traiter les

comorbidités comme l'infection thoracique ou l'insuffisance cardiaque.

- L'anorexie, la perte de poids et la fatigue constituent le syndrome **anorexie/cachexie** souvent constaté dans la maladie cancéreuse. Il faut veiller à une alimentation énergétique, répartie en repas fréquents ; traiter une mycose si nécessaire, éviter la déshydratation, la constipation.
- Les **sueurs** peuvent être améliorées en veillant à l'habillement, la cimétidine peut aider.
- La **dysphagie** peut être induite par une mycose ou une compression œsophagienne par la tumeur. Un stent œsophagien peut réduire la dysphagie en rapport avec la compression extrinsèque tumorale.
- Les **candidoses** répondent à un traitement oral par anti-mycotiques.
- L'**ascite** se développe en raison de l'extension tumorale à travers le diaphragme dans la cavité péritonéale. Les ponctions permettent de réduire l'inconfort mais doivent être répétées. Un drain implanté peut être utilisé.
- La **constipation** est la conséquence de l'inactivité, de la faible prise alimentaire et des effets secondaires des opiacés. Des laxatifs peuvent être prescrits préventivement et régulièrement. Ce signe peut suggérer une extension de la tumeur à travers le diaphragme dans la cavité péritonéale.
- Les **vomissements** peuvent survenir en tant qu'effets secondaires de la chimiothérapie et répondent aux anti-émétiques. Ils peuvent aussi être liés aux opiacés et nécessiter un changement d'analgésique.

6. Maladie professionnelle

6.1. Rôle du médecin établissant le diagnostic du mésothéliome

- Le mésothéliome pleural est reconnu en **maladie professionnelle** en cas d'exposition à l'amiante : tableau MP 30 du régime général et tableau MP 47 du régime agricole.
- Dans les tableaux MP 30 et MP 47, il s'agit du syndrome D avec un délai de prise en charge théorique de 40 années, sans durée d'exposition.
- Les mésothéliomes pleuraux, péricardiques et péritonéaux ont le même intitulé dans les deux tableaux des maladies professionnelles.
- Une **consultation de pathologie professionnelle** peut aider à établir une reconnaissance en sachant que la liste des travaux décrits dans les tableaux est indicative et non limitative :

Consultation CHU de Besançon	Pr Jean-Charles DALPHIN	03.81.66.88.02
Consultation CHU de Dijon	Pr Henri SMOLIK	03.80.67.37.48
Consultation CHRU de Nancy Service de pathologie professionnelle	Dr THAON Isabelle	03.83.15.71.69
Consultation HU de Strasbourg	Dr Gabriel NISAND	03.88.11.66.99
Consultation CHU de Reims - Hôpital Robert Debré	Pr DESCHAMPS Frédéric	03.26.78.89.33

- La déclaration est à faire sur certificat en double exemplaire avec les coordonnées complètes et l'immatriculation du patient, certificat adressé par le patient au médecin conseil service AT-MP. Le formulaire administratif de AT ou MP n'est pas indispensable. La nature de la maladie est indiquée après en avoir averti le patient. Le patient doit être enregistré dans le Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM), s'il est en place localement et éventuellement enregistré dans un registre s'il existe.

6.2. Rôle du patient

- Le patient possède le double du certificat initial, les pièces principales de son dossier pour présentation lors de la consultation auprès du médecin conseil puis éventuellement auprès d'un médecin spécialiste consultant.
- Il reçoit si nécessaire à son domicile l'enquêteur administratif pour établir le récapitulatif professionnel et retrouver l'exposition.
- Il peut demander un dossier auprès du FIVA, le fond d'indemnisation des victimes de l'amiante, créé en 2000 (www.fiva.fr). Le FIVA indemnise en complément des régimes sociaux, quelle que soit l'exposition professionnelle ou environnementale et quelle que soit la protection sociale du patient. Un numéro vert est mis à disposition : 0800 500 200.
- Il peut avoir recours à l'assistance des associations de malades et demander l'aide sociale et financière de la Ligue contre le Cancer.

6.3. Rôle de la Caisse

- A réception du certificat, la caisse a trois mois pour statuer sur le caractère professionnel et rendre sa décision ; elle peut décider de prendre l'avis du Comité Régional de Reconnaissance des Maladies Professionnelles (CRRMP).
- Elle assure l'enquête sur le risque professionnel auprès du patient, du médecin du travail, de l'environnement professionnel. Une exposition même ponctuelle à l'amiante, est suffisante pour admettre l'origine professionnelle du mésothéliome.
- Le médecin conseil, après avis éventuel auprès d'un médecin spécialiste consultant, établit une prestation sous forme

d'une IPP dont le taux dépend des symptômes et de la thérapeutique, le taux initial étant entre 70 et 100 %.

6.4. Modalités interactives du suivi et dépistage postprofessionnel « AMIANTE »

D'après les [recommandations de l'HAS : avril 2010](#)

- Délivrance par les organismes de protection sociale d'une prise en charge postprofessionnelle.
- Information complète permettant en toute connaissance de cause de réaliser ou non les examens proposés.
- Pas de bénéfice médical démontré à effectuer un dépistage par l'examen TDM thoracique des pathologies malignes (telle le mésothéliome) chez les sujets ayant été exposés à l'amiante. Toutefois, compte-tenu du droit du sujet exposé à l'amiante de connaître son état de santé et de l'existence de dispositifs de réparation, un examen TDM thoracique est proposé dans le cadre du suivi post-professionnel (SPP) selon les modalités fixées par les recommandations.
- Premier scanner si durée d'exposition cumulée minimale d'un an avec latence minimale de 30 ans ou 20 ans si exposition forte, puis périodicité de 5 ans.
- Prise en charge possible d'une visite médicale en cas d'apparition de signes cliniques respiratoires intercurrents.
- Bénéfice médico-légal et social immédiat d'une reconnaissance quelles que soient les lésions retrouvées bénignes ou malignes et apport d'une meilleure connaissance du rôle pronostic éventuel des plaques pleurales vis-à-vis du mésothéliome.

7. Surveillance

- Si une surveillance doit être réalisée, l'examen approprié est le scanner.

8. Bibliographie

- Abakay A1, Komek H, Abakay O, Palanci Y *et al.*
Relationship between 18 FDG PET-CT findings and the survival of 177 patients with malignant pleural mesothelioma.
[Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17:1233-41.](#)
- Allen AM, Czermanska M, Jänne PA, Sugarbaker DJ *et al.*
Fatal pneumonitis associated with intensity-modulated radiation therapy for mesothelioma.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 1;65:640-5](#)
- 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.](#)
- Bille A, Chicklore S, Okiror L, Cook GJ *et al.*
Patterns of disease progression on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing multimodality therapy with pleurectomy/decortication.
[Nucl Med Commun. 2013 ;34:1075-83.](#)
- Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T *et al.*
Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy.
[Lung Cancer. 2011 ;71:75-81.](#)
- 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.](#)
- Byrne MJ, Nowak AK.
Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma.
[Ann Oncol. 2004 ;15:257-60.](#)
- Chance WW, Rice DC, Allen PK, Tsao AS, Fontanilla HP, Liao Z, et al.
Hemithoracic intensity modulated radiation therapy after pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma: toxicity, patterns of failure, and a matched survival analysis.
[Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2015;91 :149-56.](#)
- Chapman E, Berenstein EG, Diéguez M, Ortiz Z.
Radiotherapy for malignant pleural mesothelioma.
[Cochrane Database Syst Rev. 2006, 19;3:CD003880](#)
- Curran D, Sahnoud 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.](#)
- Documentation INCa : [Référentiel de bon usage de la liste hors GHS : cancers bronchiques et mésothéliomes pleuraux malins](#) (mars 2011)

- Documentation INCa : [Fiche repère sur le mésothéliome pleural malin](#) (février 2011).
- Fennell DA, Steele JP, Shamash J, Slater SE *et al.*
Phase II trial of irinotecan, cisplatin and mitomycin for relapsed small cell lung cancer.
Int J Cancer. 2007 ;121:2575-7.
- Flores RM.
The role of PET in the surgical management of malignant pleural mesothelioma.
Lung Cancer. 2005;49 Suppl 1:S27-32.
- Fodor A, Fiorino C, Dell'Oca I, Broggi S *et al.*
PET-guided dose escalation tomotherapy in malignant pleural mesothelioma.
Strahlenther Onkol. 2011 ;187:736-43.
- Forster KM, Smythe WR, Starkschall G, Liao Z, Takanaka T, Kelly JF, *et al.*
Intensity-modulated radiotherapy following extrapleural pneumonectomy for the treatment of malignant mesothelioma: clinical implementation.
Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55:606-16
- Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD,
World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification.
J Thorac Oncol. 2016;11:142-54.
- Halstead JC, Lim E, Venkateswaran RM, Charman SC, *et al.*
Improved survival with VATS pleurectomy-decortication in advanced malignant mesothelioma.
Eur J Surg Oncol. 2005 ;31:314-20.
- Haute Autorité de Santé.
[Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante](#)
Avril 2010.
- Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM *et al.*
Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging.
AJR Am J Roentgenol. 1999;172:1039-47.
- Herndon JE, Green MR, 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.
- Hillerdal G.
Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases.
Br J Dis Chest. 1983;77:321-43.
- Hollen PJ, Gralla RJ, Liepa AM, Symanowski JT *et al.*
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. *Epub 2005 Jul 6*
- Hughes A, Calvert P, Azzabi A, Plummer R *et al.*
Phase I clinical and pharmacokinetic study of pemetrexed and carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma.
J Clin Oncol. 2002 ;20:3533-44.
- Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W *et al.*
Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma.
J Clin Oncol. 2008 1;26:1698-704.
- Kindler H.L. *et al.*
Phase II Trial of Pembrolizumab in Patients with Malignant Mesothelioma (MM): Interim Analysis.
WCLC 2016 #OA13.02
- Klabatsa A, Chicklore S, Barrington SF, Goh V *et al.*
The association of 18F-FDG PET/CT parameters with survival in malignant pleural mesothelioma.
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 ;41:276-82

- Knuutila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A *et al.*
The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma.
[Lung Cancer. 1998 ;22:215-25.](#)
- Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, *et al.*
Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial.
[Lancet Oncol. 2017;18:1261-73](#)
- Maggio A, Cutaia C, Di Dia A, Bresciani S *et al.*
Tomotherapy PET-guided dose escalation : A dosimetric feasibility study for patients with malignant pleural mesothelioma.
[Strahlenther Onkol. 2016 ;192:102-108.](#)
- Monneuse O, Beaujard AC, Guibert B, Gilly FN *et al.*
Long-term results of intrathoracic chemohyperthermia (ITCH) for the treatment of pleural malignancies.
[Br J Cancer. 2003 ;88:1839-43.](#)
- Nowak AK.
CT, RECIST, and malignant pleural mesothelioma.
[Lung Cancer. 2005 Jul;49 Suppl 1:S37-40. Epub 2005 Apr 20](#)
- 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.](#)
- Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G *et al.*
A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma.
[Br J Cancer. 2002 ;87:491-6](#)
- Nowak AK, Armato SG, Ceresoli GL, Yildirim H, Francis RJ.
Imaging in pleural mesothelioma: a review of imaging research presented at the 9th International Meeting of the International Mesothelioma Interest Group.
[Lung Cancer Amst Neth. 2010;70:1-6.](#)
- O'Brien ME, Watkins D, Ryan C, Priest K *et al.*
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. Epub 2005 Nov 29.](#)
- O'Rourke N, Garcia JC, Paul J, Lawless C *et al.*
A randomised controlled trial of intervention site radiotherapy in malignant pleural mesothelioma.
[Radiother Oncol. 2007 ;84:18-22. Epub 2007 Jun 22.](#)
- Ozmen O, Koyuncu A, Koksal D, Tatci E *et al.*
The potential value of volume-based quantitative PET parameters and increased bone marrow uptake for the prediction of survival in patients with malignant pleural mesothelioma.
[Nucl Med Commun. 2016 ;37:43-9.](#)
- Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G *et al.*
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.](#)
- Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I *et al.*
Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors.
[Ann Surg Oncol. 1997;4:215-22](#)
- Pehlivan B, Topkan E, Onal C, Nursal GN *et al.*
Comparison of CT and integrated PET-CT based radiation therapy planning in patients with malignant pleural mesothelioma.
[Radiat Oncol. 2009;4:35](#)
- Recommandations des experts de la SPLF 2005 pour la prise en charge du mésothéliome pleural malin
[Rev. Mal. Respir. 2006; 4:11S3-104.](#) (actualisées en 2008 par l'ERS et l'ESTS)
- [Mésothéliome malin de la plèvre](#)
Référentiels 2018 inter-régionaux en Oncologie Thoracique Auvergne-Rhône-Alpes
- Richards WG, Zellos L, Bueno R, Jaklitsch MT *et al.*
Phase I to II study of pleurectomy/decortication and intraoperative intracavitary hyperthermic cisplatin lavage for mesothelioma.

- Rintoul RC, Ritchie AJ, Edwards JG, Waller DA *et al.*
Efficacy and cost of video-assisted thoracoscopic partial pleurectomy versus talc pleurodesis in patients with malignant pleural mesothelioma (MesoVATS): an open-label, randomised, controlled trial.
Lancet. 2014;384:1118-27.
- Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L *et al.*
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.
- Rusch VW, Venkatraman ES.
Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically.
Ann Thorac Surg. 1999;68:1799-804.
- Scherpereel A, Astoul P, Baas P *et al.*
Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma.
Eur Respir J 2010;35:479-495
- Scherpereel A *et al.*
Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial.
ASCO 2017 #LBA8507
- Sørensen JB, Ravn J, Loft A, Brenøe J *et al.*
Preoperative staging of mesothelioma by 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography fused imaging and mediastinoscopy compared to pathological findings after extrapleural pneumonectomy.
Eur J Cardiothorac Surg. 2008 ;34:1090-6.
- Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK.
Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment.
J Thorac Oncol. 2007 ;2:147-52.
- Stahel RA, Weder W, Lievens Y, Felip E; ESMO Guidelines Working Group.
Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
Ann Oncol 2010;21 Suppl 5:v126-128
- Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J *et al.*
The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma.
Lung Cancer. 2009 ;63:94-7. Epub 2008 May 16.
- Sugarbaker DJ, Jaklitsch MT, Bueno R, Richards W, *et al.*
Prevention, early detection and management of complications after 328 consecutive extrapleural pneumonectomies.
J Thorac Cardiovasc Surg. 2004 ;128:138-46.
- Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W *et al.*
Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma.
J Clin Oncol. 1993;11:1172-8.
- Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG *et al.*
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 ;117:54-63; discussion 63-5
- Terada T1, Tabata C, Tabata R, Okuwa H *et al.*
Clinical utility of 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in malignant pleural mesothelioma.
Exp Ther Med. 2012 ;4:197-200.
- Travis WD, Weltgesundheitsorganisation, International Agency for Research on Cancer, éditeurs.
WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus and heart: ... reflects the views of a working group that convened for a consensus and editorial meeting at the International Agency for Research on Cancer, Lyon, April 24 - 26, 2014. 4. ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2015. 412 p. (World Health Organization Classification of tumours).
- Tsao AS, Garland L, Redman M, Kernstine K *et al.*
A practical guide of the Southwest Oncology Group to measure malignant pleural mesothelioma tumors by RECIST and modified RECIST criteria.
J Thorac Oncol. 2011;6:598-601.
- van Klaveren RJ, Aerts JG, de Bruin H, Giaccone G *et al.*
Inadequacy of the RECIST criteria for response evaluation in patients with malignant pleural mesothelioma.

[Lung Cancer. 2004 ;43:63-9.](#)

- van Ruth S, Baas P, Haas RL, Rutgers EJ *et al.*
Cytoreductive surgery combined with intraoperative hyperthermic intrathoracic chemotherapy for stage I malignant pleural mesothelioma.
[Ann Surg Oncol. 2003 ;10:176-82.](#)
- Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C *et al.*
Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma.
[J Clin Oncol. 2003;21:2636-44.](#)
- Van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, Van Klaveren RJ *et al.*
Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma : an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada.
[J Clin Oncol. 2005 1;23:6881-9.](#)
- Weder W, Stahel RA, Bernhard J, Bodis S *et al.*
Multicenter trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by extrapleural pneumonectomy in malignant pleural mesothelioma.
[Ann Oncol. 2007 ;18:1196-202. Epub 2007 Apr 11.](#)
- Wilcox BE, Subramaniam RM, Peller PJ, Aughenbaugh GL.
Utility of integrated computed tomography-positron emission tomography for selection of operable malignant pleural mesothelioma.
[Clin Lung Cancer. 2009 ;10:244-8.](#)
- Yellin A, Simansky DA, Paley M, Refaely Y.
Hyperthermic pleural perfusion with cisplatin: early clinical experience.
[Cancer. 2001 ;92:2197-203.](#)
- Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L *et al.*
Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial.
[Lancet. 2015 . pii: S0140-6736:01238-6.](#)