



HAL
open science

Mésothéliomes pleuraux malins à survie prolongée: sétude d'une série de 10 cas

Marie Mesieres

► **To cite this version:**

Marie Mesieres. Mésothéliomes pleuraux malins à survie prolongée: sétude d'une série de 10 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01733026

HAL Id: hal-01733026

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733026>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

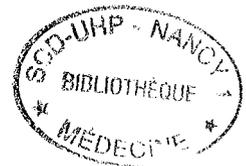
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Marie MESIERES

Le 25 Juin 2003

**MÉSOTHÉLIOMES PLEURAUX MALINS A SURVIE
PROLONGEE
ETUDE D'UNE SERIE DE 10 CAS**



Examineurs de la thèse :

M. Yves MARTINET

Professeur



Président

M. Jean-Michel VIGNAUD

Professeur



M. Gilles GROSDIDIER

Professeur



Juges

M. Olivier MENARD

Docteur en Médecine



THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Marie MESIERES

Le 25 Juin 2003

**MESOTHELIOMES PLEURAUX MALINS A SURVIE
PROLONGEE
ETUDE D'UNE SERIE DE 10 CAS**

Examineurs de la thèse :

M. Yves MARTINET

Professeur



Président

M. Jean-Michel VIGNAUD

Professeur



M. Gilles GROSDIDIER

Professeur



Juges

M. Olivier MENARD

Docteur en Médecine



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (Biologie cellulaire)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ – Professeur Paul-Michel MERTEZ

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD – Professeur Bruno LÉVY

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY – Professeur Athanase BENETOS
Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique))

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGÉ

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Yves MARTINET

Professeur de Pneumologie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en présidant cette thèse.

Au cours de nos études, nous avons su apprécier vos qualités pédagogiques.

Vous avez accepté de suivre notre travail et espérons qu'il sera à la hauteur de votre confiance.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Jean-Michel VIGNAUD
Professeur d'Anatomie pathologique et cytologique

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

Nous vous exprimons nos sincères remerciements et vous prions de croire en notre grande estime.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur d'Anatomie

Nous sommes honorés de vous compter parmi nos juges et de votre autorité scientifique.

Nous avons pu apprécier au cours de notre cursus la clarté de votre enseignement

Nous vous assurons de notre profond respect.

A notre Juge,

Monsieur le Docteur Olivier MENARD
Pneumologue

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous avez fait en dirigeant cette thèse.

Vous nous avez guidé tout au long de ce travail et de sa réalisation.

Merci pour votre disponibilité et pour vos conseils précieux.

A Monsieur le Docteur BRAUN
Pneumologue

Nous vous remercions de l'aide que vous nous avez apporté au début de cette thèse et de votre soutien tout au long de notre travail.

Merci également pour un premier stage de résidanat que j'ai tout particulièrement apprécié que se soit d'un point de vu pédagogique ou relationnel.

A mes Parents, sans qui ces longues études n'auraient pas été possibles.

A mes sœurs, pour leur soutien constant,

A Pierre, mon unique mais exceptionnel neveu,

A Aude, Séverine et Imma, pour toutes nos années d'amitié sincère identique malgré la distance,

A Camille, sans qui cette thèse n'aurait pas pu être, pour sa gentillesse, sa bonne humeur constante, sa disponibilité et son amitié, un très, très grand merci,

A André, pour son aide bibliographique indispensable, pour toutes les vacances que je n'aurai pas pris sans lui, pour sa motivation infallible durant ce travail et surtout pour notre amitié, merci,

A tous les amis non cités,

Au service des Urgences de l'Hôpital Maillot de Briey, à tous les bons moments que nous avons passé ensemble et que je n'oublierai pas de si tôt, pour la grande compétence de tout le personnel et pour leur soutien moral, un grand merci,

Au service de Pneumologie de l'Hôpital Maillot, à un premier stage très apprécié au sein d'une équipe exceptionnelle,

A toutes les personnes qui m'ont soutenue pendant ces années d'étude,

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

SOMMAIRE

SOMMAIRE	15
INTRODUCTION	20
MATERIEL ET METHODES	21
PREMIERE PARTIE: MESOTHELIOME PLEURAL MALIN / RAPPELS ET ACTUALITES	27
I. HISTORIQUE	28
II. EPIDEMIOLOGIE	29
A. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE	29
B. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE	30
1. L'amiante	30
2. Les fibres minérales synthétiques non asbestosiques	32
3. Les fibres minérales naturelles non asbestosiques	33
4. Les produits organiques	33
5. Les radiations ionisantes	34
6. Le virus SV40	34
7. L'irritation chronique et/ou l'inflammation	35
8. Le tabac	35
9. Les prédispositions génétiques	35
C. MPM ET INDEMNISATIONS	35
III. PHYSIOPATHOLOGIE	36
1. Les fibres d'amiante	36
2. Le virus SV40	39
3. Les radiations ionisantes	41
4. La biologie moléculaire du MPM	41

IV. PRESENTATION CLINIQUE	43
V. DIAGNOSTIC ET IMAGERIE	45
1. La radiographie thoracique	45
2. La tomodensitométrie thoracique	46
3. La ponction pleurale	47
4. La fibroscopie bronchique	47
5. La biologie sanguine	47
6. La thoracoscopie	48
7. Le bilan d'extension	49
8. L'imagerie par résonance magnétique	49
9. La tomodensitométrie par émission de positons	49
VI. CLASSIFICATION	50
A. CLASSIFICATION TNM TUMEURS PLEURALES DEFINIE PAR L'INTERNATIONAL MESOTHELIOMA INTEREST GROUP (IMIG)	51
B. CLASSIFICATION DE BUTCHART MODIFIEE	53
VII. ANATOMOPATHOLOGIE	53
1. Généralités	53
2. Les proliférations mésothéliales atypiques	54
3. Les différents types histologiques du MPM	55
VIII. TRAITEMENT	60
1. Radiothérapie	60
2. Chirurgie	61
3. Chimiothérapie	62
4. Immunothérapie	68
5. Pleurodèse	71
6. Conclusion quant aux différents traitements	71
7. Perspectives thérapeutiques	72
IX. FACTEURS PRONOSTIQUES	74
A. CLINIQUES	74
B. ANATOMOPATHOLOGIQUES	74

C. BIOLOGIQUES	74
----------------	----

DEUXIEME PARTIE: CAS CLINIQUES **75**

CAS CLINIQUE N°1	76
CAS CLINIQUE N°2	82
CAS CLINIQUE N°3	88
CAS CLINIQUE N°4	92
CAS CLINIQUE N°5	97
CAS CLINIQUE N°6	107
CAS CLINIQUE N°7	113
CAS CLINIQUE N°8	119
CAS CLINIQUE N°9	127
CAS CLINIQUE N°10	133

RESUME DES CAS CLINIQUES **139**

I. RECAPITULATIF POUR CHAQUE PATIENT EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTIQUES	140
--	-----

II. AUTRES	142
------------	-----

TROISIEME PARTIE: DISCUSSION **144**

I. PUBLICATION DE LA LITTERATURE DE CAS DE MPM DE SURVIE PROLONGEE	145
--	-----

A. SANS TRAITEMENT	145
--------------------	-----

B. AVEC TRAITEMENT	145
--------------------	-----

II. SURVIE PROLONGEE ET TRAITEMENT	147
------------------------------------	-----

A. LE TRAITEMENT PAR GAMMA INTERFERON	147
---------------------------------------	-----

B. L'IRRADIATION PREVENTIVE SUR LES DIFFERENTS TRAJETS DE PONCTION, DE DRAINAGE	147
---	-----

C. CHIMIOThERAPIE	148
D. CHIRURGIE	150
III. SURVIE PROLONGEE ET FACTEURS PRONOSTIQUES	152
A. GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE	152
B. APPLICATION AUX PATIENTS DE NOTRE ETUDE	153
C. RESUME DES FACTEURS PRONOSTICS DES 10 CAS ETUDIES	156
D. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTERATURE CONCERNANT LE MPM EPITHELIAL	157
IV. PERSPECTIVES	158
CONCLUSION	159
BIBLIOGRAPHIE	161
ANNEXES	178

INTRODUCTION

Les mésothéliomes sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules mésothéliales des séreuses de la plèvre, du péricarde et/ou du péritoine issues du mésoderme.

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur maligne primitive développée aux dépens des cellules mésothéliales de la plèvre viscérale ou pariétale (**le mésothélium**).

Cette tumeur considérée comme rare (6 pour 1 million d'habitants en France hommes/femmes, exposés/non exposés) est actuellement devenue un problème mondial de Santé Publique (3% des cancers thoraciques et 2 à 5% de l'ensemble des cancers de la plèvre).

Le pronostic de cette tumeur est effroyable avec une médiane de survie allant de 4 à 12 mois avec ou sans traitement.

Le pourcentage de survie à 5 ans est estimé à 5%.

Jusqu'en 2002, aucun traitement de référence n'était reconnu (hors protocole de recherche clinique) La publication de **N.J. VOLGEZANG** à l'ASCO en 2002 (1) a permis de proposer comme **traitement de référence** une chimiothérapie associant cisplatine à la dose de 75 mg/m² et pemetrexed (ALIMTA) à la dose de 500 mg/m².

De très rares observations de MPM associées à des survies prolongées ont été notées (sujet de notre étude).

MATERIEL ET METHODES

I. MATERIEL :

Notre travail est une étude rétrospective s'étendant de 1985 à Janvier 2003.

Il s'est effectué grâce à la liste quasi exhaustive des patients atteints de MPM domiciliés dans le Nord-Est de la France.

Cette liste a été établie à partir :

- De la liste des MPM du service d'anatomo-pathologie du Professeur J.M. VIGNAUD (CHRU Nancy).
- De la liste des MPM opérés dans le service des Professeurs J. BORRELLY et G. GROSDIDIER et bilantés dans le service du Pneumologie (CHRU NANCY).
- De la liste des MPM inclus dans différents protocoles de recherche clinique (traitement par γ interféron intra-pleural d'après **C. BOUTIN et al (2)** et étude cas/témoin sur l'épidémiologie d'après **Y. IWATSUBO et al (3)**).
- De la liste des MPM signalés par les correspondants du réseau ONCOLOR et CLPT (Collège Lorrain de Pathologie Thoracique).
- De la liste des MPM relus par le Professeur J.M. VIGNAUD (CHRU Nancy) dans le cadre du PNSM (Programme National de Surveillance du Mésothéliome).
- De la liste des cas de MPM du Nord-Est de la France relus par le groupe MESOPATH (Professeur F. GALATEAU-SALLE (CHU de CAEN)).

Cette liste a été colligée, complétée puis répertoriée par Madame le Docteur N. MARTINET (Directeur de Recherche à la Faculté de Médecine de NANCY – Unité 34-43) et Monsieur le Docteur J.F. N'GUYEN (Docteur en Médecine) qui réalisent par ailleurs un travail de recherche sur la génétique et la biologie moléculaire du MPM.

Pour chacun de ces cas cliniques un dossier résumé standard a été établi par cette équipe, qui a par ailleurs réalisé un très important travail de suivi des patients en recontactant périodiquement les médecins traitants, les équipes médicales soignantes et/ou les patients eux-mêmes et leur famille.

Une liste regroupant 180 patients vivants ou décédés, tous atteints de MPM a ainsi pu être obtenue.

II. METHODES :

Parmi ces 180 patients, nous avons sélectionné pour notre étude ceux chez qui une survie **strictement supérieure à 30 mois** a pu être établie.

A partir de chacun des dossiers obtenus, nous avons essayé de rassembler le maximum de données sur chacun des patients selon le modèle suivant :

~~~~~

Monsieur ou Madame X

Date de naissance

## I. ANTECEDENTS :

### A. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

### B. ANTECEDENTS PERSONNELS :

#### Professionnels :

- Exposition ou non à l'amiante

#### Notion d'exposition à l'amiante en précisant (si possible) :

- La durée totale de l'exposition
- L'intensité
- Si il y a eu intermittence dans l'exposition
- L'âge de début d'exposition
- Dans quelles circonstances s'est passée cette exposition (professionnelle, domestique, environnementale)

#### Médicaux :

- Tabagisme [Quantité et durée en P.A (paquets-année), âge de début, arrêt ou pas, durée totale]

#### Chirurgicaux :

## **II. HISTOIRE DE LA MALADIE :**

Âge lors du diagnostic

Signes cliniques initiaux comprenant entre autres :

## **III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES :**

**A. RADIOGRAPHIE THORACIQUE**

**B. PONCTION PLEURALE**

**C. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE**

**D. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE**

**E. THORACOSCOPIE**

*a. Aspect macroscopique :*

*b. Aspect microscopique :*

**F. AUTRES**

## **IV. BIOLOGIE INITIALE :**

En précisant en particulier le taux de LDH, de plaquettes, d'hémoglobine et de Globules Blancs.

## **V. EVOLUTION :**

Evolution clinique

Traitements

Survie totale en mois



## **III. RESULTATS :**

*Nous avons ainsi pu étudier 10 patients :*

▲ **Mr A, Patient N°1 :**

Service de Pneumologie, CH de Charleville-Mézières, Dr L.A. BECQUART et Dr S. CHOUABE.

▲ **Mr C, Patient N°2 :**

Service de Pneumologie, CHRU (Nancy), Dr O. MENARD.

Service de Chirurgie Thoracique, CHRU (Nancy), Professeur J. BORRELLY.

Centre Alexis Vautrin (Nancy), Dr V. BECKENDORF.

Service de Pneumologie, CH Briey, Dr B. REMIGNON.

▲ **Mr CH, Patient N°3 :**

Dr CHATELAIN (Pneumologue à Bonneville).

Service de Chirurgie Thoracique au CHRU de Dijon, Professeur J.P. FAVRE.

Docteur J. DATCHARY (Radiothérapeute à Annecy).

▲ **Mr F, Patient N°4 :**

Dr DEVILLIERS (Pneumologue à Dijon).

▲ **Mr G, Patient N°5 :**

Service Pneumologie (Mont-Saint-Martin), Dr M.P. LANG.

Service de Pneumologie, CH Briey, Dr D. BRAUN.

Service de Pneumologie, CHRU (Nancy), Dr O. MENARD.

▲ **Mr GR, Patient N°6 :**

Dr D. LACROIX (Pneumologue à Dijon).

▲ **Mr I, Patient N°7 :**

Service de Pneumologie, CHRU (Nancy), Dr O. MENARD.

Service de Pneumologie, CH (Epinal), Dr COUVAL.

▲ **Mr L, Patient N°8 :**

Service de Pneumologie, Hôpital HOSPITALOR (Saint-Avold), Dr J.M. WANTZ et Dr P. CERVANTES.

▲ **Mr R, Patient N°9 :**

Service de Chirurgie Thoracique, CHRU (Nancy), Professeur J. BORRELLY.

Centre Alexis Vautrin (Nancy), Dr V. BECKENDORF.

Service de Pneumologie, CHRU (Nancy), Dr M.A. HALLER et Dr O. MENARD.

▲ **Mme S, Patiente N°10 :**

Dr D. LACROIX (Pneumologue à Dijon).

**PREMIERE PARTIE :**

**MESOTHELIOME PLEURAL MALIN**

**RAPPELS ET ACTUALITES**

## I. HISTORIQUE :

**LIEUTAUD** en 1767 fut le premier à émettre la possibilité de deux cas d'une tumeur de la plèvre dans une étude sur autopsie d'après **WOLFF**. (4)

La première description histologique de tumeur pleurale a été faite en 1870 par **E. WAGNER** (5) puis plus tard par **KLEMPÉREK** et **RABIN** (6) qui ont ajouté la notion de caractère primitif de cette tumeur pleurale.

Le premier cas documenté de mésothéliome avec la certitude de l'origine mésothéliale primitive de la tumeur a été publié seulement en 1947. (7)

Ainsi, **avant les années 1950**, le mésothéliome malin était extrêmement rare :

- De 1896 à 1947 sur 47000 autopsies réalisées (*Massachusetts General Hospital, Boston, USA*), il n'a pas été mis en évidence de mésothéliome. (8)
- De 1947 à 1990, 100 mésothéliomes ont été retrouvés au décours d'autopsies (*Massachusetts General Hospital, Boston, USA*). (8)

En 1960, **J.C. WAGNER** a mis en évidence de façon certaine et définitive le lien entre le mésothéliome malin et l'amiante. (9)

## II. EPIDEMIOLOGIE

### A. EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE :

Le **MPM** survient préférentiellement chez **l'homme** (proportion hommes / femmes variant selon les séries de 4-10/1) essentiellement pour des raisons d'exposition professionnelle. (10, 11)

**La moyenne d'âge** de présentation de la maladie se situe aux alentours de **60 ans**. (10, 11)

- Pour les sujets **non exposés à l'amiante** (hommes et femmes confondus) **l'incidence** du MPM est de **2/10<sup>6</sup> habitants** dans **le monde**.
- Pour les sujets **exposés à l'amiante** (hommes et femmes confondus), cela varie de **18/10<sup>6</sup> habitants en Hollande** jusqu'à **33/10<sup>6</sup> habitants en Afrique du sud** en passant par **28,3/10<sup>6</sup> habitants en Australie**.
- **En France**, **l'incidence** tous sujets confondus (**exposés / non exposés, hommes / femmes confondus**) est de **6/10<sup>6</sup> habitants**.
- **En France**, **la mortalité** par MPM est de **25/10<sup>6</sup> habitants par an** pour les **hommes** et de **9/10<sup>6</sup>** pour les **femmes**.

Même s'il a été remarqué **de rares observations de tumeurs d'évolution lente**, la survie moyenne avec ou sans traitement est très basse (**4 à 12 mois** à partir du diagnostic) avec une survie à 5 ans, ne dépassant pas les 5%. (11, 12)

**L'incidence du MPM augmente** de façon constante depuis 40 ans (environ 5 à 10% par an) probablement en raison de l'émergence des cas de MPM survenant chez des patients exposés professionnellement dans les années 1960. (13)

Celle-ci devrait continuer à croître pendant les 20 prochaines années avec un pic en 2020 au niveau mondial car depuis les années 1980 l'utilisation de l'amiante a considérablement diminuée (prévention, lois,...). (13)

Il est prévu un doublement du nombre de décès par MPM entre 1998 et 2028 dans la monde (25000 morts par MPM pour les 35 prochaines années). (13)

Ce phénomène s'explique par l'existence d'une très **longue latence** (soit 20 à 40 ans) entre l'exposition à l'amiante et l'apparition de la maladie. (10, 11)

## **B. EPIDEMIOLOGIE ANALYTIQUE :**

### **1. L'amiante:**

**Une exposition à l'amiante** est retrouvée chez environ 60 à 80% des patients ayant un MPM et environ 5% des travailleurs au contact de l'amiante développent un mésothéliome. (14, 15, 16, 17); toutefois ces patients peuvent par ailleurs développer une autre complication thoracique de l'amiante (plaques pleurales, enrroulement pleural, pleurésies bénignes, cancer bronchique primitif, asbestose parenchymateuse).

C'est **en 1960** qu'un lien certain a été établi entre le MPM et l'exposition à l'amiante. (9)

Une étude prospective cas / témoin en milieu hospitalier sur l'association exposition à l'amiante et mésothéliome pleural malin a été conduite dans 5 régions en France de 1987 à 1993 [(menée par **Y. IWATSUBO et al (3)**].

Elle a porté sur 405 cas et 387 cas contrôles.

Chaque emploi a été évalué par des experts (groupe de 5 experts).

L'exposition à l'amiante a été étudiée en probabilité, en intensité, en fréquence.

Un index cumulatif d'exposition a été calculé comme le produit de ces 3 paramètres associés à la durée d'exposition.

Une nette relation a été observée entre l'exposition cumulée à l'amiante et l'incidence du MPM et ceci même aux faibles doses.

**Les résultats** obtenus permettent de conclure que le risque de mésothéliome augmente avec l'augmentation de chaque élément pris séparément.

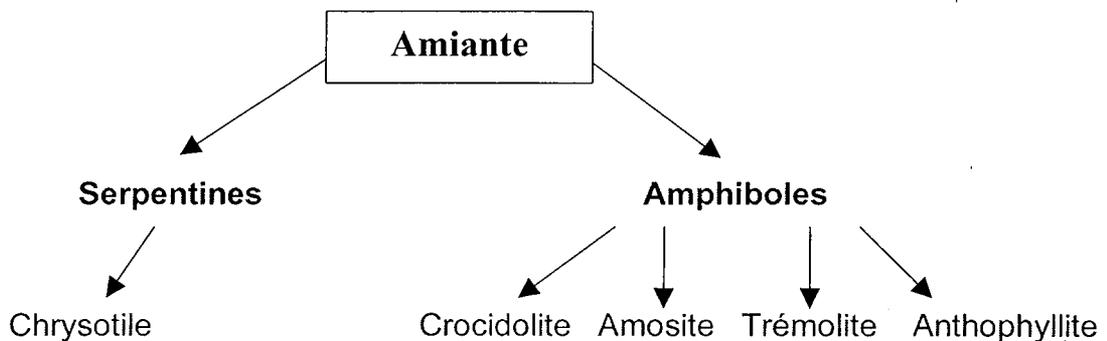
a. *Rappels concernant la fibre d'amiante :*

**L'amiante** est un silicate de magnésium hydraté (synonyme asbeste).

On peut la diviser en deux principaux groupes : **les serpentines** et **les amphiboles**.

**Les serpentines** sont représentées en majorité par le chrysotile.

**Les amphiboles** comportent différents sous groupes : la crocidolite, l'amosite, la trémolite et l'anthophyllite.



**Les amphiboles** ont une carcinogénicité démontrée (in vivo et in vitro, chez l'animal et chez l'homme) dans le MPM (19, 20, 21, 22), en particulier les **crocidolites**.

Quant au **chrysotile**, sa carcinogénicité a été longtemps controversée et ceci pour différentes raisons. (23)

En effet, au Canada, le **chrysotile** est souvent contaminé par 1% de trémolite. Certains auteurs affirment que cette contamination serait la cause des MPM (10B), d'autres auteurs affirment le contraire. (22)

Cependant, une récente étude prospective cas / témoins réalisée par **YANO et al** (24) a permis de mettre en évidence une augmentation de l'incidence des mésothéliomes (ainsi que des cancers bronchiques) dans une population de travailleurs exposés à des fibres de **chrysotile** pur. Cette étude est très importante dans cette étude car l'exposition à des fibres de chrysotile pur est certaine (preuve minéralogique).

La cohorte était importante (515 sujets) et le groupe témoin homogène.

*b. Circonstances d'exposition à l'amiante:*

La majorité (plus de 90%) des MPM dus à l'amiante se situe dans un cadre **professionnel**.

Par conséquent, le MPM est reconnu comme maladie professionnelle (en France, tableau 30D du Régime Général et 47D du Régime Agricole de la Sécurité Sociale).

Il existe cependant des cas **d'exposition domestique** comme **G.R. EPLER et al** le décrivent en 1980 (25): soit par manipulation de vêtement pollués par des fibres d'amiante, soit par des habitations à côté d'usines, soit par des habitations contenant de l'amiante (exemple : la Corse).

De même, en 1978, **N.J. VIANNA et A.K. POLAN** décrivent le cas de 52 femmes atteintes de mésothéliome malin et pour qui un lien indirect avec l'amiante a été fait par l'intermédiaire de leur père ou époux. (26)

**2. Les fibres minérales synthétiques non asbestosiques (M.M.M.F = man made mineral fibers) :**

*Elles sont représentées par :*

- Les filaments de verre continus
- La laine de verre
- La laine de roche
- La laine de laitier
- Les fibres réfractaires céramiques
- Les fibres synthétiques récentes (fibres de verre spéciales de type E et de type 475)

Une récente étude réalisée par l'**IARC** (International Agency for Research on Cancer) (27) a permis de réévaluer l'effet carcinogène de ces fibres chez l'homme.

Les résultats de cette étude apprennent que chez l'**animal** d'expérience les fibres de verre de type E et de type 475 ainsi que les fibres réfractaires céramiques ont un pouvoir carcinogène. (28, 29)

La laine de verre, la laine de roche, la laine de laitier n'ont pas d'effets carcinogènes clairs.

Les fibres de verre continues n'ont a priori pas d'effets carcinogènes chez l'animal d'expérience.

Quant aux résultats chez **l'homme**, la laine de verre, les filaments de verre continu, la laine de roche, la laine de laitier, ainsi que les fibres réfractaires céramiques n'ont pas d'effet carcinogène démontré de façon certaine.

Par contre, il a pu être démontré, une augmentation de la prévalence des plaques pleurales dans les études de cohorte aux Etats-Unis et en Europe après une exposition aux fibres de céramique.

### ***3. Les fibres minérales naturelles non asbestosiques :***

D'autres fibres minérales naturelles, autres que l'amiante, ont pu être mises en évidence dans l'induction du MPM. Ainsi en Turquie, dans la région de l'Anatolie, une incidence importante de mésothéliomes (22/10<sup>6</sup> habitants (33)) a été mise en évidence dans 2 villages (Karain et Tuzkoï en Cappadoce).

Différentes études ont montré que le seul agent responsable ne pouvait être que la fibre **d'ériomite** (faisant partie des **zéolites**) car il n'a pas été mis en évidence de fibre d'amiante. (30, 31, 32, 33, 34)

**En 1982, G. BOMAN et al** suggèrent un effet synergique des fibres de zéolite avec les fibres d'amiante pour l'induction du MPM. (35)

**En 1981, P. SEBASTIEN et al** ont montré sur l'analyse du tissu pulmonaire de deux patients atteints de MPM dans cette région, que les fibres de zéolites étaient entourées de corps ferrugineux. (36)

### ***4. Les produits organiques :***

Certains produits organiques comme le polyuréthane, polysilicone, l'oxyde d'éthylène, le N-méthyl-N-nitrosurethane diéthyl stilbestrol et les huiles minérales ont montré une possibilité d'induction du mésothéliome chez les rongeurs. (37, 38)

## **5. Les radiations ionisantes :**

Il a été rapporté quelques cas de mésothéliomes dans lesquels une exposition à des radiations ionisantes a été retrouvée soit par une irradiation directe sur l'abdomen ou le thorax, soit par des radiations intravasculaires.

Il faut noter que la latence entre l'apparition de la maladie et l'irradiation est de 30 ans environ.

Il s'agit de patients ayant reçu une exposition intense.

On peut ainsi citer le cas de ce jeune homme de 16 ans atteint de MPM, chez qui aucune exposition à l'amiante n'a été retrouvée mais qui a reçu à l'âge de 2 ans une irradiation thoracique pour tumeur de WILMS. (39)

Il en est de même de cette jeune femme de 24 ans atteinte d'un MPM de type épithélial 20 ans après une irradiation thoracique pour une maladie de Hodgkin. (40)  
D'autres articles de la littérature font référence à l'irradiation comme inductrice de mésothéliome. (41, 42, 43,44, 45)

## **6. Le virus SV40 (SIMIAN VIRUS 40) : (46, 47, 48)**

De 1954 à 1960, une population importante a été infectée par le SV40 par l'intermédiaire du vaccin contre la poliomyélite.

En effet, ce vaccin (vaccin vivant atténué) était préparé à partir des cultures cellulaires de singes macaques Rhésus infectés par le SV40, endogène aux singes Rhésus.

Le résultat a été que 96 millions d'adultes et d'enfants (pour les Etats-Unis uniquement) auraient été vaccinés par des vaccins potentiellement infectés par le SV40.

D'autres vaccins à adénovirus auraient également été contaminés. (49)

Une étude organisée par l'IMIG a permis de mettre en évidence la présence de séquences de SV40 dans les cellules tumorales de mésothéliomes humains (dans un pourcentage de 60%).

D'autres études n'ont pas mis en évidence ce lien.

Ceci serait en rapport avec le fait que le vaccin contre la polio n'a pas été contaminé par SV40 dans tous les pays (seulement aux Etats-Unis et en Europe: pays dans lesquels les séquences de SV40 ont été retrouvées). (50)

### **7. L'irritation chronique et/ou l'inflammation : (51)**

Ainsi, l'utilisation de pneumothorax iatrogéniques dans le traitement de la tuberculose a entraîné une augmentation de l'incidence des MPM.

Ceci nous laisse donc penser qu'il y aurait probablement un lien entre une irritation chronique et/ou une inflammation de la plèvre et l'apparition de MPM.

### **8. Le tabac :**

Le tabac n'est pas un facteur favorisant l'augmentation de l'incidence du MPM, contrairement aux cancers broncho pulmonaires pour lesquels le tabac joue un rôle potentialisateur de l'effet carcinogène des fibres d'amiante (les risques relatifs se multiplient).

### **9. Les prédispositions génétiques : (52, 53)**

En effet, comme nous l'avons évoqué précédemment, dans la région de l'Anatolie en Turquie, et plus précisément dans deux villages (Karain et Tuzkoï en Cappadoce), 50% voire plus, des décès sont dus au MPM mais ceci n'explique pas tout.

En effet, l'amiante est présente partout en Cappadoce. Il y a probablement plus d'érionite dans ces 2 villages. Par conséquent, l'érionite a été rendu responsable de cet excès de décès.

Cependant, **M. CARBONE et al** (54) ne se sont pas arrêté à cette conclusion car dans un même village, il existe des « maisons » prédisposées à des décès par MPM alors que la maison voisine n'est pas touchée, les amenant ainsi à évoquer une **prédisposition génétique**.

Par ailleurs, des études prospectives sur l'incidence du MPM sont en cours sur la descendance de ces familles émigrées en Europe de l'Ouest (Allemagne), n'ayant pas eu d'exposition directe, même dans l'enfance, aux fibres d'amiante.

## **C. MPM ET INDEMNISATIONS :**

Le MPM fait partie des maladies professionnelles reconnues dans le cadre des tableaux 30D du Régime Général de la Sécurité Sociale et 47D du Régime Agricole.

Il existe également un droit à une allocation de cessation anticipée d'activité.

La surveillance des maladies exposées à l'amiante est actuellement régie par des textes réglementaires.

**Une conférence de consensus française** a élaboré en 1999 des recommandations de surveillance des sujets exposés à l'amiante. (55)

### III. PHYSIOPATHOLOGIE :

#### **1. Les fibres d'amiante :**

Après exposition aux fibres d'amiante, une grande partie de celles-ci est filtrée au niveau des fosses nasales, du pharynx avec pour la majorité une déglutition.

Ainsi moins **5% des fibres sont déposées au niveau des alvéoles.**

C'est à ce niveau que commencent les événements pathologiques car les macrophages alvéolaires ne possèdent pas l'équipement enzymatique nécessaire pour la digestion de ces **fibres**, celles-ci sont donc **phagocytées par les macrophages** qui ne parviennent pas à se débarrasser de ces particules.

Par ces mécanismes complexes, une partie des fibres parvient jusque dans l'interstitium pulmonaire (par passage transcellulaire, intercellulaire, ou par le biais des macrophages). Pourra alors se voir une autre complication qu'est **l'asbestose pulmonaire (parenchymateuse).**

Par conséquent, seul un **nombre restreint de fibres parvient jusqu'à la cavité pleurale.** A ce niveau, elles entraînent **2 types de lésions :**

▲ **D'une part,** la production de plaques fibro-hyalines qui se présentent, macroscopiquement, comme des lésions pseudo-cartilagineuses, dures, blanches, nacrées, correspondant histologiquement à un dépôt presque pur de collagène,

^ **D'autre part**, en d'autres zones, ces fibres vont provoquer l'apparition d'épaississements pleuraux (pachypleurite) correspondant microscopiquement à une **hyperplasie mésothéliale puis dans certains cas à la tumeur elle-même.**

**Au niveau cellulaire**, la phagocytose des fibres qui provoque une **réaction inflammatoire chronique** entraînant la libération de :

- Radicaux libres
  - Cytokines
  - Facteurs de croissance
- } jouent un rôle dans la cancérogénèse.

Il est intéressant de préciser que **le diamètre et la longueur des fibres d'amiante** jouent un rôle important dans le pouvoir carcinogène.

Ainsi les fibres les plus longues et les plus fines produisent le plus grand nombre de tumeurs.

La notion de **BIOPERSISTANCE** est importante dans la cancérogénèse des fibres d'amiante.

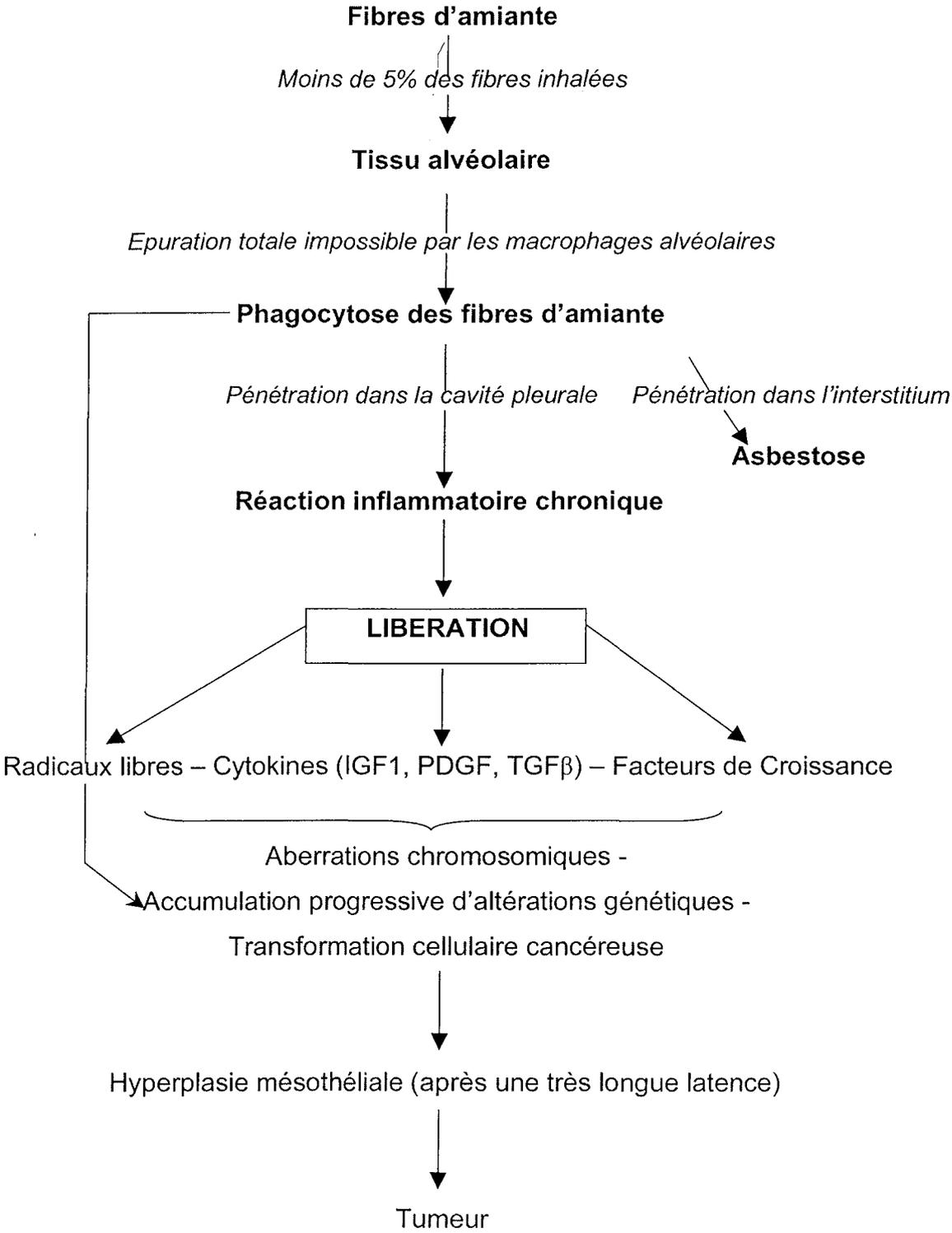
Elle se définit par la durée de rétention des fibres d'amiante dans le poumon.

Ainsi, la biopersistance des chrysotiles est inférieure à la biopersistance des amphiboles.

Il a été avancé que les caractéristiques physicochimiques, géométriques des fibres ainsi que leur biopersistance dans le tissu pulmonaire et pleural jouaient un rôle déterminant dans la carcinogénèse de ces tissus.

**Mécanisme (de la pénétration de la fibre d'amiante jusqu'à la transformation en cellule cancéreuse). (56, 57, 58, 59)**

**SCHEMA :**



## **2. Le virus SV40 : (46, 47, 48)**

Il existe à ce jour une forte suspicion de l'effet **carcinogène du SV40** pour des tumeurs variées. Le MPM fait partie de ces tumeurs.

Cette preuve de l'effet carcinogène du SV40 sur le MPM a été établie sur :

- Des lignées cellulaires d'origine animale et/ou humaine

*ET*

- Des rongeurs, in vivo

Comme nous l'avons dit précédemment, l'intégration de l'ADN virale SV40 et l'expression de sa protéine de réplication LARGE T Antigen (Tag) ont été constatées dans le MPM humain (60%) sans qu'une preuve carcinogène ne soit clairement établie (étude réalisée à l'initiative de l'IMIG en 1994 par **TESTA J.R. et al (50)** et confirmée par de nombreuses autres études).

Le virus SV40 est un virus à ADN. Il est constitué de deux régions.

La première région code pour trois protéines :

- ✓ **Large T antigen (Tag)**
- ✓ Small T antigen (tag)
- ✓ 17 kT

La seconde région code pour les protéines de la capsule virale.

Les mécanismes de l'oncogénicité du SV40 restent encore mal connus dans le MPM.

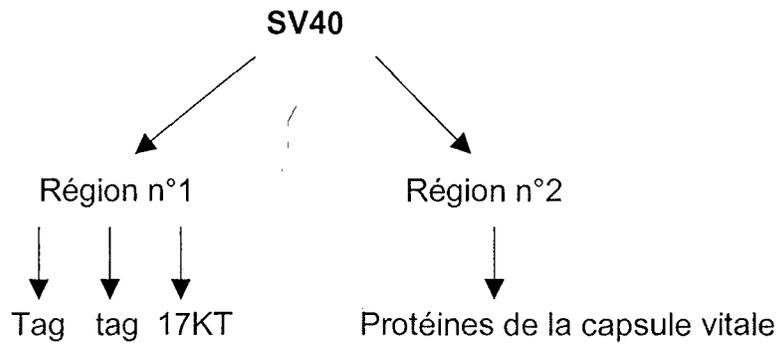
La protéine Tag inhiberait la protéine P53, la protéine Rb (protéines de la famille des rétinoblastomes) et d'autres nombreux gènes suppresseurs de tumeurs.

Le virus SV40 pourrait également intervenir comme cofacteur favorisant l'effet carcinogène de l'amiante.

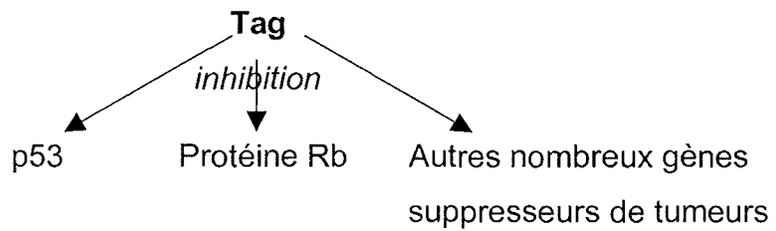
Cependant à ce jour, aucune augmentation de l'incidence du MPM n'a été observée dans les populations contaminées par le SV40. (63)

## Constitution et mécanismes de cancérogénèse du SV40

SCHEMA :



*Intégration de l'ADN virale du SV40 et expression de Tag.*



### **3. Les radiations ionisantes: (41, 42, 43, 44, 45 )**

L'intensité des radiations ionisantes est importante dans l'induction des mésothéliomes par induction d'altération génétique. (49)

L'irradiation va se faire :

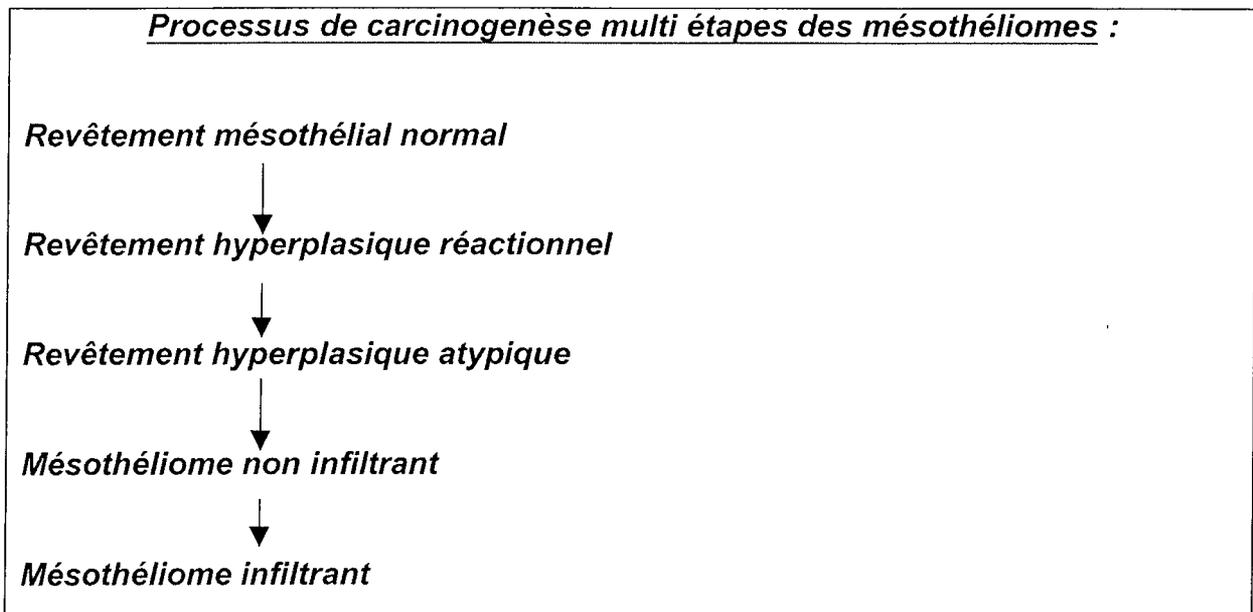
- Soit directement sur l'abdomen ou le thorax
- Soit par des radiations intravasculaires.

Chez ces patients, le mésothéliome a été développé après un intervalle allant de 7 à 36 ans. (49)

On ne peut totalement exclure des cofacteurs tels que l'amiante.

### **4. La biologie moléculaire du MPM (65):**

Les mécanismes de dérégulation du cycle cellulaire et la « capacité » de mutagenèse des fibres d'amiante sur des gènes-clés de la prolifération et de l'apoptose, sur l'activation des facteurs de croissance et de leurs récepteurs, sur l'altération des voies des gènes suppresseurs sont encore imparfaitement élucidés.



#### **a. Traumatisme direct et libération de radicaux libres :**

- Il pourrait exister un traumatisme direct de l'amiante induisant des cassures et une altération de l'ADN responsable de délétions.

- Le plus vraisemblable serait que les traumatismes cellulaires induiraient la libération de radicaux libres. Ainsi ces radicaux pourront être responsables d'un dérèglement cellulaire à différents niveaux :
  - Réduction de l'activité enzymatique des gènes de réparation de l'ADN.
  - Altération des structures membranaires lipidiques.
  - Stimulation d'une réponse inflammatoire entraînant la libération de nombreuses cytokines responsables d'une diminution de l'immunité locale et systémique.
  - Induction d'une apoptose.

#### b. Anomalies cytogénétiques des mésothéliomes :

De nombreuses anomalies cytogénétiques ont été rapportées dans les mésothéliomes :

- Perte d'une copie du chromosome 22 associée à une mutation sur l'allèle restant semble être l'anomalie la plus fréquemment rencontrée.
- Certaines délétions atteignent le bras court (p) des chromosomes 1, 3, 9 et le bras long (q) du chromosome 6.

#### c. Perte d'hétérozygotie :

La perte d'hétérozygotie (LOH : Loss of Heterozygoty) est l'anomalie génétique somatique la plus souvent rencontrée à l'origine de la transformation cellulaire.

La perte d'hétérozygotie survient à la suite de délétions interstitielles ou de réarrangement voire de délétions chromosomique, et est associée à l'inactivation de l'autre allèle par mutation, délétion voire méthylation des promoteurs : l'inactivation des allèles ainsi réalisées est le fait des gènes récessifs ou antioncogène (ou encore gènes suppresseurs de tumeur).

Ainsi, on a pu observer la perte d'hétérozygotie sur la totalité du bras court du chromosome 1 dans une étude portant sur 50 mésothéliomes.

Des délétions sur le chromosome 4 ont également été observées sur de nombreux mésothéliomes.

#### d. Altération de gènes suppresseurs de tumeurs (GST) dans les mésothéliomes :

Ils sont impliqués dans le contrôle négatif de la prolifération et d'autre part dans le contrôle positif de l'apoptose.

##### ***Il existe ainsi plusieurs voies :***

- Voie de signalisation Rb / p16<sup>INK4a</sup>.

Le p16<sup>INK4a</sup> apparaît comme un gène suppresseur de tumeur candidat des mésothéliomes. Le mécanisme complexe d'action se trouve expliqué dans notre référence 124.

- Voie de signalisation p53.

Le p53 est un gène permettant une réparation de l'ADN ou qui permet aux cellules d'aller vers une apoptose.

Le mécanisme de cancérogénèse impliqué dans les mésothéliomes serait une liaison du p53 avec une protéine qui l'inhiberait.

- Voie de signalisation NF2 :

Dans le mésothéliome, il existe une mutation de NF2 avec production d'une protéine (merline ou schwannomine) qui entraînerait une transformation cellulaire cancéreuse.

## **IV. PRESENTATION CLINIQUE :**

### ***1. Généralités :***

Comme il a été dit précédemment le MPM touche **plus fréquemment les hommes que les femmes.**

L'âge moyen du diagnostic se situe **aux alentours de 60 ans.**

**La survie sans traitement varie de 4 à 12 mois.**

Le MPM survient plus fréquemment au niveau de la plèvre droite que au niveau de la plèvre gauche.

## **2. Signes généraux :**

### *a. Sueurs et fièvres chroniques :*

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou non stéroïdiens gardent leur efficacité.

### *b. Anorexie et amaigrissement :*

Leur intensité est croissante et, est la cause d'une perte d'autonomie importante des patients.

## **3. Signes fonctionnels :**

### *a. Les douleurs thoraciques :*

Elles peuvent prendre des aspects variables :

- Douleur pleurale avec irradiation descendante et postérieure.
- Douleur intercostale avec irradiation latérale.
- Augmentées à l'inspiration profonde et à la toux.

Les douleurs prennent une intensité rapidement croissante.

Une composante neurogène de ces douleurs doit être connue pour un éventuel recours aux benzodiazépines ou neuroleptiques s'il existe une inefficacité des dérivés morphiniques.

### *b. La dyspnée :*

Elle est due la plupart du temps à un **épanchement pleural** récidivant et par conséquent d'apparition progressive.

On peut également observer un épaissement pleural sans production liquidienne.

Parfois, les feuillets pleuraux, pariétaux et viscéraux sont si épais (pachypleurite) que l'on peut observer une rétraction pulmonaire (forme engainante ou squirrheuse).

*c. La toux :*

C'est une toux d'irritation pleurale.

Elle peut être positionnelle et résiste aux antitussifs habituels.

*d. Signes révélateurs d'une extension loco-régionale :*

Ils sont plus rares. Il s'agit d'une péricardite, d'un syndrome cave supérieur, d'une ascite, de nodules de perméation cutanées, d'une dysphagie et ou encore d'une dysphonie.

**4. Signes physiques :**

- Syndrome pleurétique avec matité à la percussion, abolition des vibrations vocales et silence auscultatoire.
- Atélectasie (matité à la percussion).
- Aspect d'hémirétraction thoracique avec diminution de la ventilation du côté atteint.
- Existence de nodules sous-cutanés thoraciques signalant la présence de nodules de perméation, d'adénopathies loco-régionales (sous-clavière, axillaire).

**V. DIAGNOSTIC ET IMAGERIE :**

**1. La radiographie thoracique :**

Les signes observés sont :

- La visualisation de la tumeur elle-même sous la forme de « festons » pleuraux.
- Une hémirétraction thoracique.
- Des épaissements pleuraux pouvant aller jusqu'à l'engainement de tout un poumon (aspect en cadre).

- Très souvent un épanchement pleural.

On recherchera des signes indirects d'exposition à l'amiante :

- Plaques pleurales plus ou moins calcifiées à rechercher au niveau du diaphragme et des zones axillaires.
- Opacités réticulaires et/ou fibreuses évoquant une asbestose parenchymateuse.

On peut également observer :

- Si l'épanchement est plus important, une déviation du médiastin.
- Si la tumeur a déjà pris un certain volume, on observera une masse tumorale dans le parenchyme pulmonaire.
- Si la masse tumorale a envahi les ganglions du médiastin, on observera un syndrome de tumeur médiastinale.

Elle reste de sensibilité insuffisante.

## **2. La Tomodensitométrie (TDM) thoracique :**

Elle est l'examen de référence dans le mésothéliome pulmonaire.

Elle permet une bonne visualisation du parenchyme pulmonaire, de la plèvre et du médiastin (coupes médiastinales pour une meilleure détection des atteintes ganglionnaires) et évaluer ainsi une extension tumorale.

L'aspect classique du MPM est celui d'épaississements nodulaires pleuraux, (les festons tumoraux de la plèvre viscérale, pariétale et médiastinale) associés à des épanchements liquidiens de volume variable et parfois cloisonnés.

L'évolution est locale avec envahissement de contiguïté (paroi, diaphragme et/ou médiastin avec péricarde, cœur, veine cave, œsophage, trachée).

On note fréquemment un envahissement ganglionnaire.

On pourra observer les signes indirects d'exposition à l'amiante : plaques fibro-hyalines calcifiées ou non, et asbestose parenchymateuse.

### **3. La ponction pleurale :**

Cet examen est un examen clé qui permet :

- De soulager le patient en évacuant le liquide.
- D'apprécier la couleur du liquide (citrin ou séreux, séro-hématique ou franchement hémorragique).

Des analyses sont faites sur ce liquide :

- Cytologiques : quelques rares cas permettent de récupérer des amas de cellules évocatrices de mésothéliomes mais en matière de MPM, seule l'histologie sur biopsie fait référence.
- Biologiques : on observe généralement une augmentation du taux de protéines (supérieur à 30g/l) correspondant à un exsudat. La réaction de Rivalta est positive. Le taux de glucose intra-pleural est abaissé ainsi que le pH, le taux de LDH est augmenté.

Ces données ne sont pas spécifiques. Le taux d'ACE est intéressant car si il est élevé, il permet de s'orienter plutôt vers un adénocarcinome.

- Numération formule : elle peut montrer une augmentation du nombre absolu de lymphocytes ou de monocytes.

### **4. La fibroscopie bronchique :**

Elle permet surtout d'éliminer un cancer bronchique associé. Sur le liquide alvéolaire recueilli, une recherche de corps asbestosique peut-être demandée.

### **5. La biologie sanguine :**

Elle est non spécifique mais rentre dans le cadre de certains facteurs pronostics.

Le dosage de l'acide hyaluronique n'a plus d'intérêt à l'heure actuelle (longtemps il a été considéré comme marqueur du MPM).

## 6. La thoracoscopie : (36, 37, 38)

Examen primordial qui a un rôle dans le diagnostic, dans la réalisation du bilan d'extension et dans le traitement.

Elle permet une visualisation macroscopique du MPM. Deux formes peuvent être distinguées :

- Ainsi ce mésothéliome se présente habituellement sous la forme de **nodules** de taille variable, plus ou moins agrégés, laissant ou non des aspects de plèvre saine (début soit sur la plèvre viscérale, soit sur la plèvre pariétale).

La découverte d'un mésothéliome localisé est rare (elle se fait habituellement beaucoup plus tardivement).

Cette première forme s'accompagne généralement d'une **pleurésie réactionnelle**.

- Une autre forme plus rare est celle d'une forme diffuse avec épaissement très important des feuillets pleuraux (pachypleurite) pariétaux et ou viscéraux, quelques fois jusque dans les scissures, responsables d'une rétraction pulmonaire (forme engainante ou squirrheuse).
- Dans quelques rares cas, des formes débutantes peuvent être détectées sous la forme d'une hypervascularisation, d'un épaissement ou d'une lymphangite localisée.

La pratique de **biopsies pleurales** nombreuses et de bonne taille sur l'ensemble des feuillets pleuraux **permet un diagnostic précis**.

(La sensibilité diagnostique des biopsies par thoracoscopie (soit 98%) est très supérieure à celle de la biopsie à l'aiguille d'ABRAMS).

L'étude cytologique du liquide pleural est peu sensible. (20%).

La thoracoscopie permet une évaluation détaillée de l'étendue des lésions (et ainsi une classification plus précise permettant de recourir aux thérapeutiques adéquates).

Elle permet par ailleurs des actes thérapeutiques :

- Levée des adhérences pleurales
- Drainage complet des épanchements
- Réalisation de symphyses pleurales
- Mise en place d'un catheter intrapleural.

## **7. Le bilan d'extension :**

Il va comprendre une tomodensitométrie thoraco-abdominale et cérébrale, une scintigraphie osseuse, une échographie abdominale et une exploration fonctionnelle respiratoire.

## **8. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) :**

Elle semble plus précise que la TDM pour certains cas difficiles d'envahissements pariétaux (graisse sous pleurale, muscles intercostaux, côtes et tissu sous-cutané), diaphragmatiques ou médiastinaux.

Elle est surtout utilisée dans un cadre pré chirurgical.

## **9. Tomodensitométrie par émission de positons ou PET-SCAN :**

*Cet examen est en cours d'évaluation mais potentiellement intéressante. (66)*

Le P.E.T SCAN utilise la radioactivité grâce à un marqueur injecté, le FDG (<sup>18</sup>F Fluoro-déoxyglucose). Il est utilisé pour détecter les lésions thoraciques dont fait parti le MPM.

Cette technique est basée sur l'utilisation des propriétés de la cellule cancéreuse qui augmente son métabolisme glucidique pour détecter ainsi des lésions malignes. Cette hyperfixation est repérée par scintigraphie puis on réalise des coupes de tomodensitométrie.

Récemment, une étude a permis de comparer la tomodensitométrie par émission de positons à la tomodensitométrie classique. (67)

Ainsi a pu être mis en évidence une détection plus précoce des maladies pleurales bénignes et ganglionnaires médiastinales par rapport au scanner conventionnel.

Ainsi une meilleure évaluation pré-opératoire est possible avant des chirurgies lourdes comme la P.P.E.

Le P.E.T SCAN jouerait un rôle pronostique (d'après **R.M. FLORES et al; ASCO 2003 ; (68)**). En effet, dans cette étude récente publiée sur 63 patients, il a été

suggéré que les tumeurs avec une hyperfixation intense (SUV élevé), le pronostic semblait nettement moins bon.

## **VI. CLASSIFICATION :**

La classification IMIG est actuellement la référence mais dans de nombreuses publications, les auteurs ont recours à la classification de BUTCHART modifiée.

**A. CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS PLEURALES DEFINIE PAR L'INTERNATIONAL MESOTHELIOMA INTEREST GROUP (IMIG) : (69)**

**CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS PLEURALES DEFINIE PAR L'INTERNATIONAL MESOTHELIOMA INTEREST GROUP**

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tx  | Tumeur primitive ne pouvant être évaluée.                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| T0  | Pas de tumeur primitive                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| T1a | Tumeur limitée à la plèvre pariétale ipsilatérale avec ou sans envahissement de la plèvre médiastinale et/ou diaphragmatique.<br>Pas d'envahissement de la plèvre viscérale.                                                                                                                                                                     |
| T1b | Tumeur limitée à la plèvre pariétale avec ou sans envahissement de la plèvre médiastinale et/ou diaphragmatique.<br>Envahissement de la plèvre viscérale.                                                                                                                                                                                        |
| T2  | Tumeur envahissant toutes les surfaces pleurales ipsilatérales (pariétale, médiastinale, diaphragmatique et viscérale) associée au moins à une atteinte suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Poumon ipsilatéral sous-jacent</li> <li>▪ Muscle diaphragmatique</li> </ul>                                                          |
| T3  | Tumeur envahissant toutes les surfaces pleurales ipsilatérales associée au moins à une atteinte suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Fascia endothoracique</li> <li>▪ Graisse médiastinale</li> <li>▪ Paroi thoracique ipsilatérale de façon locale isolée</li> <li>▪ Péricarde sans atteinte péricardique transmurale</li> </ul> |
| T4  | Tumeur envahissant toutes les surfaces pleurales ipsilatérales associée au moins à une atteinte suivante : <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Paroi thoracique de façon diffuse ou multifocale avec ou sans destruction costale</li> </ul>                                                                                                 |

|         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|         | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Trans-diaphragmatique avec atteinte péritonéale</li> <li>▪ Plèvre ou poumon controlatéral</li> <li>▪ Trans-péricardique avec ou sans épanchement péricardique, myocardique</li> <li>▪ Organes médiastinaux, rachis</li> </ul> |
| Nx      | ▪ Atteinte ganglionnaire ne pouvant être établie                                                                                                                                                                                                                       |
| N0      | ▪ Pas d'atteinte ganglionnaire                                                                                                                                                                                                                                         |
| N1      | ▪ Ganglions inter bronchiques ou hilaires isilatéraux                                                                                                                                                                                                                  |
| N2      | ▪ Ganglions sous-carénaires ou médiastinaux ipsilatéraux, mammaires internes ipsilatéraux                                                                                                                                                                              |
| N3      | ▪ Ganglions médiastinaux controlatéraux, mammaires internes controlatéraux, sus-claviculaires                                                                                                                                                                          |
| Mx      | ▪ Présence de métastases ne pouvant être établie                                                                                                                                                                                                                       |
| M0      | ▪ Pas de métastase                                                                                                                                                                                                                                                     |
| M1      | ▪ Présence de métastases                                                                                                                                                                                                                                               |
| Stade 1 |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| la      | ▪ T1a, N0, M0                                                                                                                                                                                                                                                          |
| lb      | ▪ T1b, N0, M0                                                                                                                                                                                                                                                          |
|         | } Opérabilité                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Stade 2 | ▪ T2, N0, M0                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Stade 3 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T3, N0, M0 } Chir au cas par cas</li> <li>▪ N'importe quel T, N1, Mo</li> <li>▪ N'importe quel T, N2, Mo</li> </ul>                                                                                                           |
| Stade 4 | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ T4</li> <li>▪ N3</li> <li>▪ M1</li> </ul>                                                                                                                                                                                     |

## B. CLASSIFICATION DE BUTCHART MODIFIEE :

|                  |                                                                                                                                                                             |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Stade I</b>   | A. Atteinte de la plèvre pariétale et diaphragmatique, mais non de la plèvre viscérale.<br>B. Atteinte de la plèvre pariétale ou diaphragmatique et de la plèvre viscérale. |
| <b>Stade II</b>  | A. Envahissement ipsilatéral (paroi thoracique, médiastin ou péricarde).<br>B. Envahissement contolatéral.                                                                  |
| <b>Stade III</b> | Extension directe à l'abdomen ou aux ganglions juxtathoraciques.                                                                                                            |
| <b>Stade IV</b>  | Métastases à distance.                                                                                                                                                      |

## VII. ANATOMOPATHOLOGIE : (74, 65)

### 1. Généralités :

Le diagnostic histologique du MPM est très difficile.

C'est une tumeur caractérisée par une grande versatilité morphologique et phénotypique.

Cette difficulté (de diagnostic histologique) a obligé à la création d'un panel national d'anatomopathologie pour le mésothéliome (**groupe MESOPATH**). Celui-ci se compose d'experts qui effectuent une relecture en aveugle des prélèvements et ainsi affirment ou infirment le diagnostic de mésothéliome.

En effet pour les histopathologistes le diagnostic de mésothéliomes malins est un challenge non seulement à cause de la diversité histologique de la tumeur elle-même mais surtout pour la distinction entre le mésothéliome lui-même et une réaction séreuse, une hyperplasie mésothéliale bénigne, une métastase pleurale, un adénocarcinome ou encore une tumeur mésenchymateuse.

Il faut, par conséquent sélectionner les moyens les plus appropriés en fonction de la clinique et d'autre part, être extrêmement rigoureux sur la qualité technique anatomopathologique.

**Le diagnostic de mésothéliome est l'aboutissement d'un ensemble d'éléments que sont :**

- ▲ **La clinique** avec notamment un interrogatoire précis (notion d'exposition à l'amiante sur le plan professionnel, domestique ou environnemental...).
- ▲ **L'imagerie qui va orienter vers le MPM** (aspect tomодensitométrique, thoracoscopique).
- ▲ **L'histologie** qui permet un diagnostic définitif malgré la difficulté que représente son obtention.

L'histologie s'obtient habituellement sur des biopsies réalisées lors de la thoracoscopie [rentabilité de 98% (70, 71, 72)] ou de façon chirurgicale.

En effet l'étude cytologique du liquide pleural est de faible rentabilité dans le diagnostic de MPM (20%). (73)

Si les biopsies ne sont pas faites sur des nodules car ceux-ci ne sont pas visibles, il faut réaliser des prélèvements multiples et profonds.

Les biopsies à l'aveugle réalisées à l'aiguille d'ABRAMS sont d'une rentabilité très faible et tendent à être abandonnées.

## **2. Proliférations mésothéliales atypiques :**

Certains auteurs (74) parlent de **proliférations mésothéliales atypiques**. (75)

Il peut-être très difficile de différencier une lésion bénigne réactionnelle d'un mésothéliome d'autant que les 2 aspects peuvent coexister et que la présentation clinique peut-être voisine.

De très nombreuses pathologies peuvent donner lieu à ce type de lésion dans des tranches d'âge assez voisine de celle du MPM.

Seule la présence de cellules mésothéliales qui tombent en gouttes de pluie et traversent la paroi pour atteindre le tissu adipeux sous-jacent est un argument définitif de malignité.

Ces proliférations mésothéliales atypiques sont caractérisées par une surface de cellules mésothéliales atypiques, linéaire ou plus souvent papillaire avec un marquage EMA positif.

Ces lésions sont souvent retrouvées chez des patients présentant déjà une maladie invasive et sont souvent localisés à proximité de ces lésions invasives.

Au niveau thoracoscopique, on observe un aspect en grains de sable.

La différence avec une lésion bénigne repose sur le marqueur EMA. Dans les lésions bénignes le marquage EMA serait négatif alors qu'il serait positif pour les proliférations mésothéliales atypiques.

La reconnaissance de ce concept est importante pour le développement **d'une éventuelle future thérapie préventive**

Actuellement les connaissances ne sont pas assez poussées pour permettre d'instituer un traitement sur ces simples constatations histologiques.

Cependant, devant toute situation atypique non attribuée à une cause précise, le diagnostic de prolifération mésothéliale de malignité indéterminée potentielle doit être porté et le malade placé sous surveillance.

### **3. Les différents types histologiques du mésothéliome pleural malin: (10, 11, 12, 65)**

La classification des tumeurs broncho-pulmonaires et pleurales de l'OMS de 1999 classe les mésothéliomes malins en 3 catégories (épithélioïde, sarcomatoïde, et biphasique).

#### **Classification des tumeurs pleurales selon la classification de l'OMS 1999 :**

- 3.1 : *Tumeur bénigne*
- 3.1.1 : *Tumeur adénomatoïde*
- 3.2 : *Tumeur maligne*
- 3.2.1 : *Mésothéliome malin épithélioïde*
- 3.2.2 : *Mésothéliome malin sarcomatoïde*
- 3.2.2.1 : *Mésothéliome malin desmoplastique*
- 3.2.3 : *Mésothéliome malin biphasique*
- 3.2.4 : *Autres*

### 3.1. Les principaux types histologiques du mésothéliome pleural malin:

La première étape du diagnostic histologique sera réalisée de façon habituelle au microscope optique après coloration classique à l'HEMATOXYLINE-EOSINE.

On distingue trois principaux types de mésothéliomes pleuraux malins :

▪ **Épithélioïde (50 à 70%)** : il s'agit classiquement d'une prolifération d'architecture tubulo-papillaire, en nappe diffuse ou « d'aspect labyrinthe », faite de cellules larges et épithélioïdes, à noyaux ronds, centraux à petits nucléoles. L'index mitotique est peu élevé

Le stroma est fibreux ou myxoïde, riche en acide hyaluronique. Le tissu tumoral est constitué d'un réseau de tubes étroits avec des cellules plates, généralement pauvre en cellules inflammatoires. La prolifération peut-être différenciée ou au contraire peu différenciée

Il existe de nombreux sous-type : à cellules claires, déciduoïdales, ou très peu différenciée, pléomorphes.

Les cellules sont de tailles variées avec de grandes cellules à cytoplasme éosinophile à noyaux volumineux très atypiques, et on peut observer des cellules géantes.

▪ **Sarcomatoïde (10 à 20%)** : il correspond à une prolifération de cellules fusiformes. Les cellules sont souvent larges, dodues, les noyaux sont allongés, à petits nucléoles, et les atypies et mitoses sont variables ainsi que la nécrose en masse.

A petit grossissement, l'architecture ressemble pour la majorité des cas à un fibrosarcome.

▪ **Biphasique (20 à 35%)** : c'est une association de la forme épithélioïde et de la forme sarcomatoïde qui doit être distinguée de la forme stromale qui peut accompagner certains mésothéliomes épithélioïdes.

La distinction entre un mésothéliome et la métastase d'un adénocarcinome reste difficile.

Classiquement, si la coloration est positive au BLEU ALCIAN (signalant ainsi la présence d'acide hyaluronique) et si la coloration est négative au PERIODIC ACID SCHIFF, on peut alors écarter un adénocarcinome.

Cette distinction par colorants classiques n'est pas une très bonne rentabilité.

Il persiste de nombreuses erreurs et c'est pourquoi il faut avoir recours à **l'immunohistochimie** et son panel d'anticorps incontournables. (76, 77, 78)

Cependant, il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs 100% spécifiques ni 100% sensibles.

On doit donc associer des marqueurs positifs et négatifs.

Le principe de l'immunohistochimie repose sur la reconnaissance d'un anticorps par un antigène de membrane épithélial ou cytoplasmique situé sur le tissu à analyser.

Ainsi dans le mésothéliome, les spécialistes possèdent un éventail assez large d'anticorps.

On peut ainsi citer les plus utilisés :

♣ **Les cytokératines** : excellents marqueurs pour différencier un mésothéliome d'une métastase d'un adénocarcinome. Il en existe plusieurs (KL1, CK<sup>5/6</sup>, CK<sup>7</sup>):

♣ **L'antigène de membrane épithélial (EMA)**

♣ **Le T.T.F- 1**(Thyroid Transcription Factor - 1)

♣ **La vimentine**

♣ **La calrétinine**

♣ **L'antigène carcino-embryonnaire (ACE)**

♣ **La N-cadherine**

♣ **La Leu M1 (CD15)**

♣ **La B72.3** (tumor associated glycoprotein)

♣ **L'antigène épithélial (Ber EP4)**

♣ **La desmine**

♣ **Le CD34**

A noter que les récepteurs d'oestrogènes et de progestérone sont 100% négatifs dans le mésothéliome.

Comme nous l'avons dit précédemment une des difficultés majeures demeure dans la différentiation entre un mésothéliome malin épithélial et la métastase d'un adénocarcinome.

Grâce à l'**immunohistochimie**, on peut globalement résumer en disant que: (79, 80, 81, 82)

▲ **Le mésothéliome épithélial** possède habituellement un immunomarquage positif pour la vimentine, les cytokératines de haut poids moléculaire tels que KL1 ou CK5/6, l'**EMA**, la **calrétinine**, la desmine.

Il possède habituellement un immunomarquage négatif pour l'ACE, la Leu M1, la B72.3 et le Ber EP4.

▲ **L'adénocarcinome** possède classiquement un immunomarquage positif pour l'**ACE**, le **T.T.F-1**, la B72.3, le **Ber EP4** et la Leu M1.

▲ **Le mésothéliome sarcomateux** possède généralement un immunomarquage positif pour les cytokératines, la vimentine.

Il possède un immunomarquage négatif pour le CD34.

Grâce aux 2 marqueurs positifs, EMA et calrétinine et grâce aux 3 marqueurs négatifs, ACE, T.T.F - 1, et Ber EP4, la différence entre un mésothéliome et un adénocarcinome peut-être faite avec une spécificité de 98,7% et une sensibilité de 91,5%.

### 3.2. Les variants histologiques plus rares de mésothéliomes:

A côté de ces formes histologiques fréquentes, on distingue de formes plus rares mais qui gardent leur importance.

#### *3.2.1. Le mésothéliome à petites cellules :*

Cette variante est rare mais importante car elle peut être confondu avec un carcinome à petites cellules.

En principe, la tumeur doit contenir au moins 50% de petites cellules pour que l'on puisse la ranger dans cette catégorie.

**MAYALL et GIBBS** (83) sur une étude de 13 cas de mésothéliomes à petites cellules, 7 d'entre eux contenaient plus de 90% de petites cellules.

### 3.2.2. *Le mésothéliome lymphohistocytoïde :*

C'est une forme rare qui représente 1% des mésothéliomes.

Il a été décrit pour la première fois en 1988, par HENDERSON.

Il représente une tumeur composée d'une prolifération diffuse de cellules larges et épithélioïdes qui baignent dans un stroma exclusivement lympho ou plasmocytaire.

On note un immuno-marquage positif pour la cytokératine et la vimentine.

Ce diagnostic n'a pas de signification pronostique particulière mais l'importance demeure dans la similitude avec une lésion lymphoproliférative (lymphome pleural par exemple).

Cependant, le pronostic de ces formes est très proche de celui des mésothéliomes desmoplastiques.

### 3.2.3. *Le mésothéliome desmoplastiques :*

C'est un sous-type de mésothéliome sarcomatoïde de pronostic très sombre et dont la présentation anatomoclinique est celle d'une pleurésie organisée.

La caractéristique essentielle de ces lésions est de comporter pour plus de 50% de la tumeur un stroma fait d'un tissu collagène dense, ressemblant à une cicatrice chéloïde et comportant des territoires de nécrose.

A cette fibrose s'associent des foyers très nettement sarcomateux faits de cellules fusiformes comportant des atypies cytonucléaires et des mitoses.

Une infiltration de toute la paroi par les cellules néoplasiques qui infiltrent le tissu adipeux de la plèvre pariétale ou qui infiltrent *la lamina elastica* de la plèvre viscérale est le seul argument définitif pour porter un diagnostic de malignité et différencier un mésothéliome desmoplastique d'une pleurésie organisée cellulaire.

### 3.2.4 : *Mésothéliome papillaire bien différencié :*

Cette forme se retrouve plus fréquemment au niveau péritonéal et chez des femmes jeunes sans aucun rapport habituellement avec l'amiante. Cependant de rares cas localisés à la plèvre, ont été mis en évidence chez des hommes exposés à l'amiante.

**Macroscopiquement**, il s'agit d'un semis de lésions de petite taille, inférieur à 1 ou 2 mm, et non d'une nappe diffuse.

Au niveau **histologique**, tous ont une architecture papillaire bien différenciée avec une couche unique de cellules identiques, cuboïdes ou aplaties. Il n'y a pas d'infiltration du tissu sous-jacent.

Le **pronostic** est habituellement bon avec une association fréquente à des survies prolongées. Dans certains cas cette tumeur peut devenir plus agressive.

Il est notable que dans notre thèse, nous rapportons quatre cas dans ce type histologique très rare.

Il est notable que dans notre thèse, nous rapportons 4 cas de ce type histologique très rare ;

## **VIII. TRAITEMENT :**

Il n'existe pas de traitement de référence hors protocole dans le MPM sauf l'ALIMTA. depuis la communication de **VOLGEZANG** en 2002 à L'ASCO. (1)

### **1. Radiothérapie : (84)**

#### *a. Préventive:*

Le MPM a une capacité de développement local important avec un **risque d'ensemencement tumoral pariétal** après des gestes thoraciques invasifs tels que:

- Ponction biopsie pleurale à l'aiguille
- Drainages pleuraux
- Thoracoscopie.

Il a été prouvé par **C. BOUTIN et al** dans une étude prospective randomisée (85) qu'une irradiation de ces zones à risque est bénéfique par une dose de 21 Gy (fractionnement en 3).

Il existe donc un **intérêt d'une irradiation pariétale prophylactique.**

*b. Palliative : (86, 87)*

L'irradiation est efficace à **titre antalgique** lors d'envahissements pariétaux en permettant par exemple une diminution des compressions veineuses.

*c. Curative :*

**La radiothérapie à titre curatif n'existe pas.**

La proximité des organes radiosensibles rend impossible une irradiation à haute dose (toxicité pulmonaire importante avec réaction immédiate par pneumopathie radique ou réaction tardive par fibrose).

## **2. Chirurgie :**

*a. Pleuropneumonectomie élargie par voie extra pleurale (PPE) :*

- Elle consiste, après une simple ou double thoracotomie, en une exérèse pleuro-pulmonaire « en bloc » emportant la coupole diaphragmatique et une portion du péricarde (la reconstruction prothétique diaphragmatique est nécessaire par la suite). Cette technique chirurgicale permet une exérèse large carcinologique et ganglionnaire et elle est la seule permettant une résection totale de la plèvre viscérale. Elle a un but **curatif**.
- Son inconvénient majeur reste un taux de morbidité et de mortalité important (88). Cependant, il existe une nette amélioration actuellement avec un taux de mortalité de 3,8 à 4%.
- La PPE a montré un bénéfice sur la survie dans les stades I, une histologie épithéliale, un âge inférieur à 60 ans (d'après **V.W. RUSCH** et **E.S. VANKATRAMAN** en 1999). (89)
- La chirurgie radicale est donc d'autant plus efficace si le patient rassemble des facteurs de bon pronostic.

Des survies prolongées ont été démontrées lorsque la chirurgie est associée à d'autres traitements. (annexe 1)

### *b. Pleurectomie - décortication :*

- Elle consiste en une résection pleurale la plus complète possible retirant parfois le diaphragme mais laissant le poumon en place.
- Cette méthode ne permet jamais une exérèse complète.
- La mortalité péri opératoire est inférieure à celle de la PPE.

La pleurectomie est également utilisée de façon palliative pour éviter la récurrence d'un épanchement pleural (après un échec du talcage). (90)

### *c. Conclusion :*

- L'intérêt de la chirurgie (PD ou PPE) n'a à ce jour pas démontré de bénéfice sur la survie lorsqu'elle est utilisée seule. (annexe 2)
- Cependant si elle est associée à des traitements adjuvants (radiothérapie et/ou chimiothérapie), on obtient des bénéfices sur la survie comme nous le montre le tableau de l'annexe 1. (annexe 1, 92, 93, 94) et ce d'autant plus si le patient présente des facteurs de bon pronostic et si la chirurgie est une PPE. (annexe 1, 89)
- L'analyse est difficile car il existe une gêne de par l'hétérogénéité des populations, la variation des thérapies adjuvantes, l'absence de critères codifiés quant aux indications chirurgicales et surtout l'absence de séries prospectives randomisées publiées.

## **3. Chimiothérapie :**

Le MPM est une tumeur classiquement étiquetée de peu chimiosensible.

Avec la chimiothérapie seule on obtient des taux de réponses allant de 10 à 25%, tandis que les taux de réponses oscillent entre 15 et 25% pour les polychimiothérapies.

Malgré de très nombreuses séries publiées, récemment colligées par **SCULIER et al** (91), le principal écueil est l'absence de séries randomisées.

En ce qui concerne la **monochimiothérapie**, les produits ayant une certaine efficacité seuls sont les antracyclines, les alkylants et les antimétabolites. (95)

Le tableau ci-dessous nous donne une idée des réponses objectives ainsi que des médianes de survie obtenues par **monochimiothérapie** (d'après **BAAS en 2002** (95)).

### MONOCHIMIOETHERAPIES

| Drogues      | Nombre de patients | Taux de réponse | Médiane de survie (en mois) |
|--------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|
| Vinorelbine  | 57                 | 20%             | 12                          |
| Detorubicine | 35                 | <u>26%</u>      | 17                          |
| Epirubicine  | 59                 | 14%             | 10                          |
| Pirarubicine | 35                 | <u>22%</u>      | 10                          |
| Doxorubicine | 66                 | 11%             | 7                           |
| Mitoxantrone | 62                 | 5%              | 4                           |
| Mitomycine   | 19                 | <u>21%</u>      |                             |
| Cisplatine   | 222                | 17%             | 9                           |
| Cisplatine   | 59                 | 14%             | 8                           |
| Carboplatine | 88                 | 11%             | 9                           |
| MTX HD       | 20                 | <u>37%</u>      | 11                          |
| Trimetrexate | 51                 | 12%             | 9                           |
| Edatrexate   | 20                 | <u>25%</u>      | 10                          |
| 5-FU         | 20                 | 5%              | 5                           |
| DHAC         | 56                 | 13%             | 12                          |
| Gemcitabine  | 27                 | 7%              | 8                           |
| Pemetrexed   | 62                 | 14%             | 11                          |

**Légende :**

**MTX HD** = methotrexate à haute dose

**5-FU** = 5 fluoro uracile

**DHAC** = déhydroazacytidine

Comme nous l'avons dit précédemment certaines études semblent montrer une efficacité en terme de réponse objective de la **polychimiothérapie**. **BAAS** nous les résume en 2002 dans les tableaux ci-dessous. (96, 97, 98)

Dans ces études, on observe des **taux de réponses objectives intéressants** mais **pas de signification sur la survie**.

**POLYCHIMIOThERAPIES**  
(BAAS, Semin Oncol 2002;29:62-69)

| Associations avec Anthracyclines            | Nombre de patients | Taux de réponses | Médiane de Survie en mois |
|---------------------------------------------|--------------------|------------------|---------------------------|
| DOXO + CPM                                  | 36                 | 11%              | 8                         |
| DOXO + CPPM + DTIC                          | 60                 | 17%              | 12                        |
| DOXO + IFM                                  | 40                 | <b>23%</b>       | 8                         |
| DOXO + CDDP                                 | 59                 | 19%              | 10                        |
| DOXO + CDDP + CPM                           | 23                 | <b>30%</b>       | 15                        |
| DOXO + 5-AZA                                | 36                 | <b>22%</b>       | 13                        |
| DOXO + CDDP + MITO-C                        | 24                 | <b>21%</b>       | 11                        |
| DOXO + CDDP + BLEO + MITO-C                 | 25                 | <b>44%</b>       |                           |
| <b>Associations avec dérivés du Platine</b> |                    |                  |                           |
| CDDP + PIRA                                 | 39                 | 15%              |                           |
| CDDP + DHAC                                 | 29                 | 17%              | 6                         |
| CDDP + IRINOTECAN                           | 15                 | <b>27%</b>       | 7                         |
| CDDP + VBL                                  | 20                 | <b>25%</b>       | 12                        |
| CDDP + MITO-C                               | 35                 | <b>26%</b>       | 7                         |
| CDDP + MITO-C + VP 16 + 5-FU                | 45                 | <b>38%</b>       | 16                        |
| CDDP + MITO-C + VBL                         | 39                 | 20%              | 6                         |
| CDDP + VP 16                                | 25                 | <b>24%</b>       | 9                         |
| CDDP + GEM 3                                | 21                 | <b>48%</b>       | 10                        |
| CDDP + GEM 4                                | 32                 | 15%              | 10                        |
| OXALI + NAV                                 | 21                 | 13%              |                           |
| OXALI + RALTITERXED                         | 70                 | 20%              | 10                        |
| CDDP + PEMETREXED                           | 226                | <b>41%</b>       | 12                        |

**LEGENDE:**

**DOXO:** doxorubicine, **CPM:** cyclophosphamide, **DTIC:** détorubicine, **IFM:** ifosfamide, **CDDP:** cisplatine, **5 AZA:** 5 azacytidine, **MITO-C:** mitomycine C, **BLEO:** bléomycine, **GEM:** gemzar, **PIRA:** pirarubicine, **VLB:** vinblastine, **5 FU:** 5 fluoro-uracile, **NAV:** navelbine, **OXALI:** oxaliplatine, **DHAC:** déhydroazacytidine.

Dans le premier tableau, rassemblant les associations avec la doxorubicine, des réponses intéressantes en terme de réponses objectives, ont été trouvées avec l'association doxorubicine et cisplatine, bléomycine, et mitomycine C.

De même, l'association doxorubicine et ifosfamide obtient des réponses intéressantes ainsi que doxorubicine + cisplatine + cyclophosphamide.

Dans le second tableau, rassemblant les associations avec cisplatine, on observe une réponse de 48% avec gemzar (une cure toutes les trois semaines) mais le nombre de patients inclus est faible (21).

Cependant, la meilleure association de par le nombre de patients (226) est, en terme de survies et de réponses objectives, l'association cisplatine et pemetrexed (réponse de 41%). (1)

### **A propos de la META-ANALYSE de J.P. SCULIER et al parue en 2002 : (91)**

L'esprit de cette étude consiste en une évaluation des différentes publications parues sur le traitement chimiothérapique et immunothérapique du mésothéliome malin.

#### **Matériel et méthodes :**

Il s'agit d'une étude rétrospective.

Elle a utilisé des publications de différentes origines parues entre 1965 et 2001 ayant pour sujet le traitement du mésothéliome malin.

Pour être incluses, les études devaient posséder un nombre de patients supérieur à 14.

L'étude était dite positive si le taux de réponse était supérieur à 20%.

#### **Résultats :**

▲ Elle a porté sur 88 études ou bras s'étendant de 1983 à 2001.

▲ 53 études étaient positives.

▲ 2320 patients étaient évaluables.

▲ On a ainsi obtenu 4 groupes :

G1 correspondant à un traitement par cisplatine mais pas doxorubicine.

G2 correspondant à un traitement par doxorubicine mais pas cisplatine.

G3 correspondant à un traitement par cisplatine et doxorubicine.

G4 ne correspondant ni à un traitement par cisplatine, ni à un traitement par doxorubicine.

**Méta-analyse :**

Elle montre en terme de **réponse tumorale objective** une supériorité de **G3** sur **G1**, de **G3** sur **G2**, de **G1** sur **G4**, de **G1** sur **G2**, de **G1** sur **G4** et une égalité de **G2** et **G4**.

Par conséquent, il existe **une supériorité** en terme de réponses objectives tumorales pour **l'association cisplatine et doxorubicine par rapport à l'utilisation du cisplatine seul**.

Le tableau suivant nous résume les différentes étapes de cette étude ainsi que les résultats.

**CHIMIOThERAPIE : META-ANALYSE  
(SCULIER. Lung Cancer 2002; 38:111-121)**

|                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MM : 1965-2001 ; études prospectives ; n > 14 ; positives si RO > 20%                                                                                                                                      |
| RE : 1983-2001 ; 88 études ou bras retenus ; 53 positives ; 2320 patients évaluables<br>- G1 : avec CDDP / sans DOXO G2 : sans CDDP / avec DOXO<br>- G3 : avec CDDP / avec DOXO G4 : sans CDDP / sans DOXO |
| G3 > G1 ; G3 > G2 ; G1 > G4 ; G1 > G2 ; G1 > G4 ; G2 = G4                                                                                                                                                  |
| <b>PC &gt; MC</b>                                                                                                                                                                                          |
| - MC : CDDP                      - PC : CDDP + DOXO                                                                                                                                                        |

**LEGENDE :** MM = matériels et méthodes, RE = résultats, G1 = groupe testant cisplatine mais pas doxorubicine, G2 = groupe testant doxorubicine mais pas cisplatine, G3 = groupe testant doxorubicine et cisplatine, G4 = groupe testant ni doxorubicine, ni cisplatine, CDDP = cisplatine, DOXO = doxorubicine, PC = association cisplatine et doxorubicine, MC = utilisation de cisplatine seule.

.....  
En ce qui concerne **LA CHIMIOThERAPIE INTRA-PLEURALE**, les drogues utilisées sont le cisplatine (CDDP), la mitomycine-C (MITO-C), (ARA-C) et BLEOMYCINE.

Les résultats publiés sont inexploitable de par :

- Séries très limitées, non randomisées.
- Pleurésies malignes hétérogènes.
- Association à divers traitements.

Il n'existe pas d'effet sur la progression ni la survie.

Les résultats restent inférieurs à la chimiothérapie intra-péritonéale.

#### **4. Immunothérapie : (99)**

- ▲ La majorité des essais ayant évalué l'efficacité de l'immunothérapie dans le MPM sont des études de phase I - II.
- ▲ Cette technique est limitée par des problèmes techniques car sont mis en place des cathéters pleuraux à demeure avec les risques septiques qui en découlent.
- ▲ De plus, il existe une faible capacité de pénétration intra-tumorale des produits cytotoxiques évalués.
- ▲ L'interleukine 2 (IL2) et autres interférons ont été testés seuls en association avec la chimiothérapie.
- ▲ La voie principale d'utilisation est la voie intra-pleurale mais l'immunothérapie peut également être utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

**TABLEAU N°1 : [d'après BARD et RUFFIE (99)]**

Il représente les taux de réponse ainsi que les médianes de survie obtenus après traitement par différentes associations de chimiothérapie et d'immunothérapie chez des patients atteints de MPM.

| <b>Association</b>               | <b>Nombre de patients</b> | <b>Taux de réponses</b> | <b>Médiane de survie</b> |
|----------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| MTX HD + IFN $\alpha$            | 24                        | <u>29%</u>              | 17                       |
| MTX HD + IFN $\alpha$ + $\gamma$ | 39                        | 21%                     | 13                       |
| DOXO + IFN $\alpha$              | 24                        | 16%                     | 11                       |
| EPI +IL2                         | 21                        | 5%                      |                          |
| CDDP+MITO-C +IFN $\alpha$        | 62                        | 19%                     | 15                       |
| CDDP + IFN $\alpha$              | 49                        | <u>22%</u>              | 9                        |
| CDDPh + IFN $\alpha$             | 30                        | <u>27%</u>              | 15                       |
| CDDP+ Tamoxifène + IFN $\alpha$  | 36                        | 19%                     | 14                       |
| CDDP + DOXO + IFN $\alpha$       | 35                        | <u>29%</u>              | 9                        |

**LEGENDE :**

**MTX HD** = méthotrexate à haute dose.

**INF  $\alpha$  ou  $\gamma$**  = interféron  $\alpha$  ou  $\gamma$ .

**DOXO** = doxorubicine.

**EPI** = épirubicine.

**CDDP** = cisplatine.

**MITO C** = mitomycine-C

Le tableau met en évidence des taux de réponses intéressants en ce qui concerne l'association de l'interféron  $\alpha$  et du méthotrexate à haute dose.

De même pour l'association cisplatine et interféron  $\alpha$  et également pour l'association cisplatine, doxorubicine et interféron  $\alpha$ .

Cependant, il n'est pas noté de réponse significative sur la survie.

**TABLEAU N°2 : [d'après BARD et RUFFIE (99)]**

Il représente les taux de réponses et les médianes de survie obtenus après traitement par immunothérapie seule sous différents modes d'administration chez des patients atteints de MPM.

| <b>Association</b>                       | <b>Nombre de patients</b> | <b>Taux de réponses</b> | <b>Médiane de survie</b> |
|------------------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| IFN $\gamma$ / voie intra-pleurale       | 89                        | <u>20%</u>              | 14                       |
| IL2 / voie intra-pleurale                | 22                        | <u>54%</u>              | 18                       |
| MAK / voie intra-pleurale + IFN $\gamma$ | 17                        | 14%                     | 29                       |
| IFN $\alpha$ / voie IM                   | 13                        | 8%                      | 15                       |
| IL2 / voie SC et intra-pleurale          | 31                        | <u>22%</u>              | 15                       |
| IL2 / voie IV et SC                      | 29                        | 8%                      | 1                        |

**LEGENDE :**

**INF  $\alpha$  ou  $\gamma$**  = interféron  $\alpha$  ou  $\gamma$ .

**IL2** = interleukine 2.

**MAK** = macrophages « tueurs » activés.

**IM** = intramusculaire.

**SC** = sous-cutané.

**IV** = intraveineux.

Ce tableau nous montre des taux de réponses intéressants en ce qui concerne le traitement par interférons  $\gamma$  par voie intra-pleurale (20% de réponse en appuyant sur le fait que cette étude comporte un nombre important de patients soit 89). De plus si le patient est atteint d'un MPM de stade I les taux de réponses est meilleur.

De même, par administration intra-pleural d'interleukines 2, les taux de réponses atteignent 54%. (100)

L'interleukine 2 par voie sous cutanée et intra-pleurale permet d'obtenir un taux de réponse de 22%.

Sur la survie les résultats ne sont pas probants. On obtient cependant une médiane de survie de 29 mois pour les patients traités par macrophages « tueurs » activés intra-pleuraux associés des interférons  $\gamma$ .

A noter **un rôle palliatif** des injections intra pleurales dans la maîtrise des épanchements pleuraux. (101)

## **5. Pleurodèse :**

### **Définition :**

Symphyse pleurale artificielle destinée à éviter la récurrence d'un épanchement gazeux ou liquidien. Elle reste un traitement palliatif dans le traitement du MPM et son rôle essentiel est d'éviter la récurrence d'un épanchement pleural.

Dans le cas du MPM, la pleurodèse s'effectue à l'aide de différents produits possibles : - Talc : le plus utilisé, il est administré soit par vaporisation mais plus fréquemment en suspension.

- Tétracycline
- Doxycycline
- Bléomycine

## **6. Conclusion quant aux différents traitements :**

A ce jour, aucune procédure thérapeutique utilisée isolée ne peut permettre d'offrir une rémission complète de longue durée aux patients atteints de MPM.

Même après une exérèse chirurgicale complète, les récurrences locales et métastatiques sont fréquentes (40 à 80% selon les séries) d'où l'intérêt d'une stadification (IMIG) rigoureuse en pré-opératoire (imagerie).

Si l'on rajoute une thérapie adjuvante à la chirurgie radicale, on obtient un bénéfice sur la survie. (annexe 1, 102, 103)

En fonction du type de chirurgie, la thérapie adjuvante sera différente (radiothérapie plus difficile si poumon en place par exemple, patients affaiblis ne pouvant recevoir de thérapie adjuvante trop agressive).

Ainsi une morbidité importante n'est pas à méconnaître de par l'association des effets indésirables de plusieurs thérapeutiques.

## **7. Perspectives thérapeutiques :**

**a. Les thérapies anti proliférative** semblent être intéressantes car les mécanismes intervenants dans le développement du Mésothéliome malin font intervenir différents facteurs de croissance [épidermal growth factor (EGF), transforming growth factor (TGF), vascular endothelial growth factor (VEGF)...] régulant le cycle cellulaire et l'organisation cellulaire péri-tumorale.

Il existe à l'heure actuelle des inhibiteurs spécifiques des récepteurs à ces cytokines. Les études sont en cours quant à l'évaluation de l'efficacité anti-tumorale de ces facteurs. Ainsi sont à dispositions l'inhibiteur du récepteur au VEGF comme SU 5416, l'inhibiteur du récepteur à l'EGF comme le ZD 1839 (IRESSA<sup>®</sup>) par exemple.

**b. Les thérapies géniques** utilisent différents procédés dont le principe est de se servir de gènes pour créer les conditions d'une lyse cellulaire tumorale ou d'une réaction immunitaire anti-tumorale.

La transfection d'un gène suicide a été étudiée chez l'homme dans une étude de phase I (transfection intra-pleurale du gène thymidine kinase / ganciclovir d'herpès simplex virus par un vecteur adénoviral chez 21 patients souffrant de MPM). (104, 105, 106)

Les résultats ont montré une tolérance correcte mais aucune régression tumorale.

La transfection de divers gènes suppresseurs de tumeurs ou inducteurs d'apoptoses (p53, p16 INK4, p14 arf, Bak) a également été étudiée sur des cultures cellulaires tumorales ou dans des modèles animaux. (107, 108, 109, 110)

L'utilisation de gènes antisens a permis d'obtenir une diminution de la prolifération cellulaire ainsi qu'une diminution de la croissance tumorale sur des modèles animaux de mésothéliomes :

- Plasmide antisens pour le récepteur de l'IGF. (111, 99)
- Oligonucléotide antisens pour le TGF $\beta$ 2. (112, 99)
- Séquence antisens du gène SV 40. (113, 99)

c. **La thérapie Immunitaire** est une méthode qui consiste à utiliser le système immunitaire du patient pour obtenir une réaction cytotoxique anti-tumorale. (114)

d. **La thérapie Photodynamique (99)**: elle consiste en l'injection de photosensibilisant :

- Porfimer Sodium (PHOTOFRIN)
- m THPC (FOSCAN)

S'en suit une illumination à une longueur d'onde déterminée responsable d'une nécrose tumorale.

Elle nécessite une chirurgie de réduction préalable. Elle ne peut être utilisée seule. Elle doit être utilisée en association avec la chirurgie.

## **IX. FACTEURS PRONOSTIQUES:**

Que ce soit en étude univariée ou multivariée, on distingue des **facteurs de mauvais pronostics**. (115, 116, 117, 118, 119)

### **A. CLINIQUES :**

- En rapport avec l'étendue tumorale liée à la classification (122, 123, 124),
- Altération de l'état général (perte de poids importante en particulier),
- Douleur thoracique,
- Age supérieur à 65 ans,
- Dyspnée,
- Pas d'épanchement pleural (120),
- Sexe masculin (121),
- Délai d'évolution de la maladie inférieur à 6 mois.

### **B. ANATOMO PATHOLOGIQUES :**

Type non épithélial.

### **C. BIOLOGIQUES :**

- LDH supérieure à 500 unités par litre
- Plaquettes supérieures à 400.000  $10^9/L$
- Anémie
- Augmentation des globules blancs.

L'exposition à l'amiante n'est pas reconnue comme un facteur de mauvais pronostic.  
(124)

## **DEUXIEME PARTIE :**

### **CAS CLINIQUES**

# CAS CLINIQUE N°1

Monsieur A

Né le 22.07.1934

## I. ANTECEDENTS :

### A. ANTECEDENTS PERSONNELS :

#### Professionnels :

- Exposition professionnelle à l'amiante pendant 25 ans (mouleur de fonderie avec utilisation de gants en amiante.

L'intensité de l'exposition ne nous est pas connue.

L'exposition aurait débuté vers l'âge de 25 ans et aurait été continue.

#### Médicaux :

- Néant

#### Chirurgicaux :

- Appendicectomie

### B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Néant.

## II. HISTOIRE DE LA MALADIE :

**En décembre 1996** (patient âgé de 62 ans) sur dyspnée évoluant depuis trois semaines découverte d'un épanchement pleural gauche.

Il n'existe pas de douleurs, pas d'altération de l'état général.

### III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :

#### A. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :

Epanchement pleural occupant les  $\frac{3}{4}$  inférieurs du poumon gauche.

#### B. PONCTION PLEURALE :

Elle ramène un liquide d'aspect visqueux.

Il s'agit d'un exsudat avec absence de cellules suspectes et présence de nombreuses hématies.

Taux très élevé d'acide hyaluronique dans le liquide pleural.

#### C. BIOPSIES PLEURALES:

Les premières biopsies pleurales ramènent des fragments de muscle strié obligeant à de nouvelles biopsies réalisées lors de la ponction pleurale le 27 janvier 1997. Elles concluent à un **mésothéliome de type épithélial papillaire** (Dr PETIT du service d'anatomie et de cytologie pathologiques du CH de Charleville Mézières).

La description complète dit qu'il s'agit d'une prolifération de type épithélial, d'architecture papillaire. Cette prolifération est soutenue par des axes conjonctifs, congestifs, avec un revêtement uni ou plus souvent pluristratifié, de cellules peu cohérentes, polygonales, munies de noyaux clairs, assez fortement nucléolés, présentant une légère anisonucléose et des mitoses. Les atypies sont modérées. Il existe également une infiltration du stroma fibreux sous-jacent, par quelques formations trabéculaires ;

**L'immunohistochimie** est peu contributive :

La cytokératine de type KL1 est positive.

La vimentine est négative.

Ces lames seront relues par le groupe **MESOPATH** qui conclura à un mésothéliome de type épithélial papillaire.

#### **D. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :**

Volumineux épanchement pleural gauche avec une atélectasie passive du lobe inférieur. Absence de ganglions médiastinaux.

#### **E. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE :**

On note un kyste hépatique et trois kystes corticaux.

#### **F. THORACOSCOPIE :**

Non réalisée.

#### **G. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :**

Non connue.

### **IV. BIOLOGIE INITIALE :**

Le taux de **plaquettes**, d'**hémoglobine**, de **globules blancs** ainsi que de **LDH** étaient normaux.

### **V. TRAITEMENT INITIAL :**

Il a consisté en la réalisation de **six cures de chimiothérapie de type CISPLATYL et MITOMYCINE** ainsi que l'**irradiation** du trajet de ponction (3 fois 7 Gray réalisés entre début janvier et début février).

## **VI : EVOLUTION :**

**Première cure de chimiothérapie** de type CISPLATYL et MITOMYCINE le **28.01.1997**.

Le **12.02.1997**, le patient est hospitalisé pour troubles de l'élocution et céphalées. Les examens complémentaires concluent à un **AVC hémorragique** (hématome intra-cérébral temporal gauche).

Les signes cliniques ainsi que les signes radiologiques seront totalement résolutifs en peu de temps.

**La seconde cure** de chimiothérapie sera administrée **en mars 1997**.

Le **27.03.1997**, première embolie pulmonaire (avec mise sous FRAXIPARINE).

Le **18.04.1997**, réalisation de la **troisième cure de chimiothérapie**.

Le **23.04.1997**, la tomodensitométrie thoracique montre un épaississement nodulaire de la plèvre basale gauche associée à un épanchement homolatéral (image séquellaire basale droite).

**La quatrième cure** de chimiothérapie sera réalisée.

La réévaluation au bout de quatre cures conclut à l'absence d'évolution à distance, un épanchement pleural de faible abondance à gauche. De plus, le patient est en bon état général.

**La cinquième et la sixième cure de chimiothérapie** sont réalisées respectivement le **29.05.1997** et le **24.06.1997**.

On note une **insuffisance rénale modérée** s'expliquant par la toxicité des sels de platine.

**La tomодensitométrie** réalisée en **juillet 1997** montre un épaissement pleural modéré à gauche avec une discrète rétraction de l'hémi thorax gauche (TDM de septembre 1997 identique).

**L'évolution est tout à fait satisfaisante** sans anomalie notable jusqu'en **décembre 2000** où le patient présente une nouvelle **embolie pulmonaire**.

(Réinstauration du traitement par PREVISCAN associé à du LASILIX 40 pour des chiffres tensionnels légèrement élevés).

**En février 2002**, nouvel épisode d'**embolie pulmonaire** (PREVISCAN).

La dernière hospitalisation remonte à **février 2003** pour **bilanter un diabète**. Le patient se voit alors instauré un traitement par INSULINE (deux injections par jour). Au cours de cette hospitalisation, le bilan de réévaluation du opératoire montrait une **stabilité clinique et radiologique**.

Le **patient** est actuellement toujours **en vie**.

Nous sommes à la date du 25/06/03 à **79 mois de survie**.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial papillaire localisé à gauche.
- Stade initial IB selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 62 ans au moment du diagnostic.
- Découverte de la maladie sur un épanchement pleural gauche.
- Traitement par six cures de chimiothérapie systémique de type CISPLATYL et MITOMYCINE avec irradiation de la porte d'entrée de ponction pleurale par 3 fois 7 Gray ).

### **Evolution :**

- complication de 3 embolies pulmonaires
- patient actuellement en vie
- dernier bilan en février 2003 montrant une stabilité clinique et radiologique du MPM

**Survie totale depuis le diagnostic = 79 mois**

## CAS CLINIQUE N°2

Monsieur C

Né le 21.02.1949

### I. ANTECEDENTS :

#### A. ANTECEDENTS PERSONNELS :

##### Professionnels :

- Exposition professionnelle à l'amiante (maçon fumiste pendant 10 ans).

L'intensité, le caractère continu ou discontinu de la maladie, l'âge de début d'exposition ne nous sont pas connus.

##### Médicaux :

- Hypertension artérielle (traitée par SECTRAL).
- Gastrite.
- Tabagisme arrêté en 1986 (à l'âge de 38 ans) estimé à 35 paquets / année.

##### Chirurgicaux :

- Septo-rhinoplastie en 1996.

#### B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Aucun.

### II. HISTOIRE DE LA MALADIE :

En Octobre 1996 (patient alors âgé de 48 ans), découverte d'une pleurésie droite.

Il n'existe pas de notion d'altération de l'état général à ce moment. Le patient ne présente aucune douleur thoracique, aucune dyspnée.

### III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :

Nous n'avons retrouvé que peu de renseignements sur le bilan d'extension initial.

#### A. THORACOSCOPIE :

##### *1. Macroscopiquement :*

Plaques fibro-hyalines et nodules tumoraux au niveau de la plèvre viscérale et pariétale.

##### *2. Microscopiquement :*

La première histologie sera réalisée à partir de biopsies faites pendant la thoracoscopie.

Elle conclut à un **mésothéliome pleural malin** sans autre renseignement.

Cette thoracoscopie sera suivie d'un talcage pleural.

Une histologie plus détaillée nous sera donnée par l'analyse de la pièce opératoire de pleuropneumonectomie

Cette analyse sera réalisée par **Monsieur le Professeur VIGNAUD**

Les prélèvements examinés objectivent une prolifération tumorale organisée sous forme de petites glandes, papilles ou cordons, d'amas de cellules isolées, et de plus rares et plus volumineuses structures à organisation morulaire. Il existe une activité mitotique modérée. On note un stroma réaction avec fibrose à collagène marquée, réaction inflammatoire d'intensité modérée, lymphohysticytaire.

**Coloration bleu alcian et PAS** diastase négatives.

**L'immunohistochimie** montre un immunomarquage négatif pour ACE, Leu M1, et positif pour EMA et les kératines. Il existe un marquage faiblement positif pour la vimentine.

La conclusion de cette étude sera **Mésothéliome épithélial tubulopapillaire**.

On ne notera pas d'atteinte ganglionnaire mais un envahissement diaphragmatique et envahissement endothoracique majeur.

## **B. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :**

Les lésions sont localisées à l'hémithorax droit. On ne note pas d'envahissement ganglionnaire médiastinal.

Nous ne possédons pas plus de renseignements sur les résultats de cet examen.

## **C. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :**

Normale.

## **D. BILAN D'EXTENSION EXTRA-THORACIQUE :**

Négatif.

## **IV. BIOLOGIE INITIALE :**

Recherche de la biologie initiale dans le cadre des facteurs pronostiques (LDH, Plaquettes, Hémoglobine, Globules Blancs)

Non retrouvée.

## **V. TRAITEMENT INITIAL :**

Devant la maladie relativement localisée et l'état général conservé de ce patient jeune, une **PLEUROPNEUMONECTOMIE DROITE ELARGIE AU PERICARDE ET AU DIAPHRAGME** est réalisée (avec mise en place d'une prothèse) par **Monsieur le Professeur BORRELLY** le **14.11.1996**. au service de Chirurgie thoracique du CHRU de NANCY.

L'analyse histologique de la pièce opératoire conclura à un mésothéliome pleural droit de type épithélial tubulopapillaire avec extension diaphragmatique.

Les recoupes bronchiques se situent en zone saine.

On note un envahissement massif tumoral du prélèvement endocardique.

L'analyse des ganglions montre l'absence d'envahissement.

La maladie est ainsi classée **pT3N0M0 sur pièce opératoire.**

La chirurgie sera complétée par une irradiation médiastinale (dose totale de 45 Gray fractionnée).

## **VI. EVOLUTION :**

La maladie restera latente jusqu'à **fin Décembre 1997 et début Janvier 1998** où une réévolution sera constatée avec la mise en évidence de localisations métastatiques.

Le scanner thoracique montre à ce moment :

- Une atteinte osseuse par contiguïté de la partie gauche du sternum et des côtes adjacentes avec une progression de la tumeur vers les tissus sous cutanés et atteinte vers le péricarde et le ventricule droit.
- Une atteinte osseuse pariétale costale droite au niveau des 6<sup>ème</sup> et 7<sup>ème</sup> côtes droites.

Une irradiation palliative est réalisée sur ces localisations osseuses.

**En Mai 1998**, découverte d'une ascite indiquant une extension du mésothéliome pleural à la cavité péritonéale (confirmation par la cytologie du liquide d'ascite).

Plusieurs ponctions d'ascite seront ainsi réalisées au décours de cette découverte.

**Fin Juin**, est réalisée une injection intra péritonéale de CISPLATYL.

Monsieur C sera ainsi ponctionné de façon itérative chaque semaine.

L'évolution se fera vers un cloisonnement du liquide d'ascite, un lâcher de ballons pulmonaire et vers une progression croissante des lésions osseuses.

Monsieur C décèdera **en Novembre 1999** des conséquences de sa maladie.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial tubulopapillaire localisé à droite.
- Stade initial IB selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 48 ans au moment du diagnostic.
- Découverte de la maladie sur un épanchement pleural droit.
- Traitement par chirurgie radicale : pleuropneumonectomie droite élargie au péricarde et au diaphragme.
- Radiothérapie post opératoire.
- Réévolution sous forme d'une progression pariétale, médiastinale, osseuse et péritonéale (injection intrapéritonéale de CISPLATYL).
- Décès du patient en Novembre 1999.
- Survie totale depuis le diagnostic.= 38 mois.

## **PATIENT N°3**

Monsieur CH

Né le 16.11.1924

### **I. ANTECEDENTS :**

#### **A. ANTECEDENTS PERSONNELS :**

##### Professionnels :

- Exposition professionnelle à l'amiante pendant 18 ans dans une usine de bakélite.

On ne connaît pas l'intensité. L'exposition a été continue, et lors du début d'exposition le patient était âgé de 35 ans environ.

##### Médicaux :

- Tabagisme ancien estimé à 50 paquets / année (arrêt en Janvier 2000).
- Rétrécissement aortique peu serré.

##### Chirurgicaux :

- Hernie discale.
- Varices.

#### **B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :**

Non connus.

### **II. HISTOIRE DE LA MALADIE :**

En Avril 2000, Monsieur CH (alors âgé de 76 ans) est bilanté pour un **épanchement pleural gauche** évoluant depuis 2 mois.

On ne note **pas** à ce moment **d'altération de l'état général**. Il ne présente pas de douleur thoracique.

On note simplement une **dyspnée d'effort**.

### **III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :**

#### **A. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :**

Epanchement pleural gauche.

#### **B. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :**

Petite plaque calcifiée à gauche, pas de mamelonnement sur la plèvre à droite, pas de lésion intra parenchymateuse.

#### **C. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :**

Normale.

#### **D. PONCTION PLEURALE + BIOPSIES A L'AVEUGLE :**

Pas de renseignement sur l'aspect microscopique du liquide pleural.

L'analyse ne détermine pas de diagnostic. Pas de cellule suspecte dans le liquide.

#### **E. THORACOSCOPIE + EXERESE de la plèvre droite (le 20.04.2000) :**

##### ***1. Macroscopiquement :***

On note des lésions diffuses au niveau de la plèvre pariétale, peu importantes au niveau de la plèvre viscérale (plusieurs nodules tumoraux blanchâtres situés sur la plèvre viscérale et pariétale).

## **2. Microscopiquement :**

L'analyse de biopsies lors de la thoracoscopie détermine le diagnostic : foyer d'hyperplasie mésothéliale tubulo-papillaire en surface d'une plèvre épaissie par des plaques fibro-hyalines, évocatrices d'un **Mésothéliome épithélial tubulopapillaire bien différencié débutant.**

## **IV. BIOLOGIE INITIALE :**

Non retrouvée.

## **V. TRAITEMENT ET EVOLUTION :**

La décision d'une **PLEURECTOMIE - DECORTICATION** est décidée (réalisée le **15.05.2000**).

L'étude anatomopathologique des pièces opératoires confirme **le mésothéliome épithéliale tubulo-papillaire bien différencié dans sa forme débutante** (étude immunohistologique montre un immunomarquage positif pour les cytokératines KL<sub>1</sub>, KL<sub>5</sub>, KL<sub>6</sub> et pour la calrétinine).

Une **radiothérapie adjuvante** sur la paroi thoracique et sur le contour pleural droit (45 à 50 Gy).

Depuis, bilan clinique et radiologique tous les 6 mois ne montrant **pas de réévolution. Le dernier bilan datant de novembre 2002.**

Aucun traitement complémentaire n'est prévu pour le moment.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM type épithélial tubulopapillaire bien différencié dans sa forme débutante de localisation droite
- Stade initial IB selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 76 ans au moment du diagnostic.
- Découverte de la maladie sur un épanchement pleural droit.
- Traitement par pleurectomie – décortication suivie d'une irradiation thoracique post-opératoire.
- Latence de la maladie depuis.
- En juin 2003, survie totale à partir du diagnostic =38 mois.

## **CAS CLINIQUE N°4**

Monsieur F

Né le 20.04.1936

### **I. ANTECEDENTS :**

#### **A. ANTECEDENTS PERSONNELS :**

##### Professionnels :

- Exposition professionnelle à l'amiante pendant 20 ans. L'exposition a été régulière, continue et de faible intensité.

##### Médicaux :

- Tabagisme estimé 40 paquets / année.

#### **B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :**

Rien de notable.

### **II. HISTOIRE DE LA MALADIE:**

Découverte en Décembre 1998 chez Monsieur F (alors âgé de 62 ans) d'un épanchement pleural droit chez un patient se plaignant d'une dyspnée aux efforts inhabituelle.

### **III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :**

#### **A. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :**

Elle montre un épanchement pleural droit.

## **B. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :**

Elle confirme l'épanchement qui est de beaucoup plus grande abondance que le cliché standard le laissait supposer.

Il est partiellement sous pulmonaire.

On note un petit nodule à droite intraparenchymateux.

Il est retrouvé un épaissement pleural régulier.

## **C. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :**

Normale.

## **D. PONCTION PLEURALE :**

Ne met pas en évidence de cellule néoplasique.

## **E. THORACOSCOPIE (REALISEE LE 04.02.1999):**

### ***1. Macroscopiquement:***

On note de nombreuses calcifications sur la plèvre (plaques fibro-hyalines calcifiées) avec des zones de pachypleurite.

Une décortication pleurale est réalisée au décours avec avivement de la plèvre par un tampon abrasif et pulvérisation de Tissucol.

La biopsie du nodule visualisé montre un aspect de bénignité.

### ***2. Microscopiquement :***

Cette analyse microscopique sera réalisée à partir des biopsies réalisées lors de la thoracoscopie, par **Mr le Dr PETRELLA** dans un laboratoire de Dijon.

Au niveau pariétal, l'aspect est celui d'un pachypleurite chronique. Au niveau viscéral, on observe un tissu fibreux dense et inflammatoire avec des petites

structures tubulaires associées en surface à un mésothélium légèrement proliférant. Les cellules retrouvées sont de petite taille peu dystrophique avec de rares mitoses. Cet aspect pose le problème d'un mésothéliome malin versus une simple hyperplasie mésothéliale réactionnelle à une pachypleurite.

Une relecture est par le **PANEL** qui conclut

On conclut à un **mésotéliome malin de type épithélial**.

On note un immunomarquage positif pour la vimentine, l'EMA (antigène de membrane épithéliale), et la calrétinine.

Par contre, l'immunomarquage est négatif pour le BeR Ep4, l'ACE et le LeuM1.

#### **IV. BIOLOGIE INITIALE :**

Non connue.

#### **V. EVOLUTION ET TRAITEMENT :**

Au décours de la thoracoscopie, est effectuée chez Monsieur F une décortication pleurale avec avivement de la plèvre par un tampon abrasif puis talcage.

Par la suite, une irradiation du trajet de ponction est réalisée.

Devant la récurrence de la pleurésie quelques mois après l'intervention un traitement complémentaire est décidé.

Celui-ci sera une chimiothérapie par voie systémique de type **GEMZAR** (1<sup>ère</sup> cure fin **Juillet 1999**).

Evolution latente par la suite avec uniquement des problèmes de douleurs pariétales jusqu'en **Juin 2002** où sont apparues de nodules en regard de la zone pariétale hyperalgique (s'associait une altération de l'état général).

Ces nodules ont ainsi été biopsiés.

Le compte-rendu anatomopathologique a conclu à une extension au plan cutané du mésothéliome malin.

Les points de biopsies des nodules seront irradiés.

A été mis en évidence une sténose oesophagienne a deux endroits, conséquence des infections de PHENOL au niveau des racines des nerfs intercostaux qui avaient été faites pour maîtriser les douleurs pariétales.

Les sténoses ont pu être dilatées.

Le patient est décédé, 84 mois après le diagnostic, des conséquences de sa maladie

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial localisé à droite.
- Stade initial IB selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 62 ans lors du diagnostic.
- Découverte de la maladie sur un épanchement pleural droit.
- Traitement par pleurectomie - décortication et chimiothérapie de type Gemzar et irradiation du trajet de ponction.
- Evolution vers une extension à la paroi par des nodules de perméation.
- Décès après 84 mois de survie depuis la date du diagnostic.

# CAS CLINIQUE N°5

Monsieur G

Né le 11.01.1924

## I. ANTECEDENTS :

### A. ANTECEDENTS PERSONNELS :

#### Professionnels :

- Exposition professionnelle à l'amiante de 1942 à 1981 (gants en amiante, tabliers en amiante, joints en amiante)

Le patient a débuté son exposition à l'âge de 18 ans. L'exposition a été continue. L'intensité nous est inconnue.

#### Médicaux :

- Tabagisme estimé à 40 paquets / année, à raison de 1 paquet par jour (arrêt en 1987)

#### Chirurgicaux :

- Appendicectomie en 1943
- Hernie inguinale gauche étranglée opérée en 1972
- Accident de travail avec fracture de la jambe droite en 1973.
- Cataracte droite opérée en 1986
- Résection adénome de prostate en 1989

### B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Non connus.

## **II. HISTOIRE DE LA MALADIE :**

En octobre 1987 (date de la première consultation, patient alors âgé de 63 ans) il existait une symptomatologie évoluant depuis quelques mois : toux rare depuis 1 mois, dyspnée de stade II - III depuis 1 mois, asthénie avec amaigrissement de 3 Kilos en 2 mois et des sueurs nocturnes.

On notait surtout une douleur sous costale droite.

## **III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :**

### **A. RADIOGRAPHIE THORACIQUE :**

Epanchement pleural droit.

### **B. PONCTION PLEURALE :**

L'aspect macroscopique initiale ne nous est pas communiquée.

Pas de cellules suspectes.

### **C. BIOPSIES PLEURALES TTRANSPARIETALES D'ABRAMS:**

Aspect en faveur d'une métastase d'un adénocarcinome.

### **D. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :**

Normale.

### **E. BILAN DIGESTIF :**

- Echographie abdominale : montre un foie augmenté de volume de façon homogène.
- Coloscopie : normale.

- Gastroskopie : normale.

## F. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :

On ne retrouvait que l'aspect d'épanchement pleural.

## E. THORACOSCOPIE :

### 1. *Macroscopiquement* :

Bourgeonnement néoplasique au niveau de la plèvre diaphragmatique postérieure mais également au niveau de la plèvre pariétale postéro-inférieure, ainsi que des nodules au niveau de la plèvre viscérale du lobe inférieur.

### 2. *Microscopiquement* :

L'analyse anatomopathologique, faite à partir de biopsies réalisées lors de la thoracoscopie, sera effectuée dans le service d'anatomopathologie de **Mme le Dr FERY** au CH de Briey.

Celle-ci montre une prolifération mésothéliale réalisant en surface un aspect papillaire d'anysocaryose modérée, quelques rares mitoses sont observées. L'immunomarquage à la cytokératine est +.

La première analyse conclut à un mésothéliome malin pleural à forme épithélial.

Les lames seront relues par **le PANEL** qui conclura à un **mésothéliome épithéliale papillaire bien différencié** de surface.

La thoracoscopie sera suivie d'un talcage pleural.

#### IV. BIOLOGIE INITIALE :

Le taux **d'hémoglobine**, le taux de **plaquettes**, le taux de **globules blancs** ainsi que le taux de **LDH** sont normaux.

#### V. TRAITEMENT INITIAL :

Réalisation d'un **talcage** au décours de la thoracoscopie en décembre 1987.

Puis **irradiation** à la dose de 20 Gy de la porte d'entrée de la thoracoscopie en janvier 1988.

#### VI. EVOLUTION :

**De 1987 à 1992** : pas de renseignements sur le suivi du patient.

**En 1993** : suivi à MONT-SAINT-MARTIN.

Hospitalisé le **23.04.1993** pour un épanchement pleural droit non suspect (ponction).

Nouvelle hospitalisation de Monsieur G du **08.07.1993** au **22.07.1993** pour une infection urinaire sévère haute, traitée par ANTIBIOTHERAPIE.

Hospitalisation du **24.03.1994** au **02.04.1994** pour une infection pulmonaire avec récurrence d'un épanchement pleural, ponction (analyse non suspecte).

Monsieur G a séjourné dans le Service de Réanimation de l'Hôpital de MONT-SAINT-MARTIN du **15 au 29.04.1998** suite à une infection virale ayant occasionné un **œdème aigu du poumon** nécessitant une intubation et une ventilation.

Est alors réalisé une ponction pleurale ramenant 1,1 L de liquide non suspect.

Dernière consultation à l'Hôpital de MONT-SAINT-MARTIN en **Juin 1998** puis, pas de nouvelle de Monsieur G jusqu'en **Mars 2001** où le patient est hospitalisé au Service de Pneumologie de l'Hôpital MAILLOT de BRIEY pour épanchement pleural abondant de la grande cavité droite sur une dyspnée de stade II.

Il n'existe pas de douleur thoracique, pas d'altération de l'état général.

### **Bilan du 19/au 27.03.2001**

#### **Radiographie thoracique :**

Epanchement pleural abondant de la grande cavité droite.

#### **Tomodensitométrie :**

TDM thoracique : épanchement pleural droit abondant.

Multiples micro-nodules droits essentiellement sous pleuraux.

Atélectasie passive du lobe moyen.

#### **TDM abdominal :**

Sans particularité.

#### **TDM cérébral :**

Sans particularité.

#### **Fibroscopie bronchique :**

Collapsus passif des segmentaires de la Nelson et de la segmentaire postéro-basale droite liée à l'épanchement.

On ne note pas d'aspect suspect.

L'analyse cytologique ramène un liquide d'aspiration de type II, on ne retrouve pas de cellules suspectes.

#### **Ponction pleurale :**

Macroscopiquement : liquide sérofibrineux dense.

Microscopiquement : l'étude anatomopathologique conclut à un mésothéliome de type épithélial papillaire bien différencié (idem aux prélèvements de 1987).

### **Thoracoscopie :**

1. Macroscopiquement : la plèvre pariétale est totalement infiltrée par des éléments néoplasiques nodulaires de taille variable de 1 à 10mm de diamètre intéressant également la plèvre diaphragmatique.

La plèvre pariétale est également constituée de nodules blanchâtres recouvrant un poumon anthracosique.

2. Microscopiquement : anatomopathologie sur biopsies pleurales. L'étude anatomopathologique est identique aux prélèvements de 1987 : tumeur constituée de structures tubulopapillaires à revêtement cubocylindrique de type mésothélial dont les cellules contiennent des noyaux moyennement atypiques pourvus de nucléoles bien visibles avec un stroma fibreux moyennement abondant.

Cela correspondant à un mésothéliome malin de **type épithélial papillaire bien différencié**.

### **Biologie :**

Taux de plaquettes, taux d'hémoglobine, taux de globules blancs et taux de LDH dans les normes.

## **PRISE EN CHARGE**

1. **Talcage pleural** au décours de cette seconde thoracoscopie.
2. Puis **irradiation** du trajet de thoracoscopie en **Avril 2001**.

Pas de suivi pneumologique du patient de **Mars 2001 à Avril 2002**.

**Le 20.06.2002**, Monsieur G consulte car il présente une majoration de sa toux qui est sèche, quinteuse. Il existe des douleurs thoraciques parasternales gauches modérées.

On ne note pas de dyspnée.

### **Bilan du 24.06.2002**

#### **RP :**

Opacité tumorale rétrohilaire gauche située dans le segment de FOWLER, à contours spiculés. On ne note pas de renouvellement de l'épanchement pleural droit.

#### **TDM thoracique :**

Infiltration tissulaire de la lobaire inférieure gauche avec un **syndrome de masse évalué à environ 5cm** de plus grand axe avec des remaniements atéléctasiques condensant du lobe inférieur en aval.

Il existe également un épanchement pleural homolatéral.

Présence d'un épaississement nodulaire de la plèvre du côté droit mais sans épanchement liquidien.

Présence de plusieurs images nodulaires pleurales à droite, lobaires supérieures et inférieures suspectées dans le contexte.

Présence de multiples adénopathies médiastinales : les plus volumineuses siègent en fenêtre aortico-pulmonaire et en sous-carénaire, estimées à 5cm de plus grand axe.

#### **TDM abdominal :**

Sans particularité.

#### **TDM cérébral :**

Sans particularité.

#### **Fibroscopie bronchique :**

Infiltration néoplasique de la lobaire inférieure gauche dès son origine.

Cette sténose est à peine franchissable.

### **Biopsies bronchiques :**

Les biopsies comportent deux fragments de muqueuse bronchique dans le chorion de laquelle on note trois amas cellulaires composés chacun d'une dizaine d'éléments. Les cellules sont très atypiques avec des noyaux volumineux macronucléolés.

L'immunomarquage pour les anticorps anti-calrétinine et anti T.T.F - 1 est négatif. Cette analyse ne permet pas de préciser s'il s'agit de la réévolution du mésothéliome ou d'un carcinome bronchique primitif peu différencié.

### **PRISE EN CHARGE**

Après discussion, il a été conclu qu'il s'agissait plus probablement **d'un cancer broncho-pulmonaire lobaire inférieure gauche T4N3 M0.**

Une chimiothérapie est décidée.

**La 1<sup>ère</sup> cure** a lieu le 05.07.2002 par **CARBOPLASTINE** et **GEMZAR** avec seconde injection de GEMZAR le 12.07.2002.

**La seconde cure** a lieu le 26.07.2002.

**Le décès** du patient survient dans la nuit du 26 au 27.07.2002 dans un contexte de **détresse respiratoire aigue** de cause inconnue.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial papillaire bien différencié localisé à droite.
- Stade initial IB selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 63 ans lors du diagnostic.
- Le traitement sera simplement symptomatique avec réalisation d'un talcage pleural suivi d'une irradiation de la porte d'entrée de la thoracoscopie.
- Stabilité de la maladie jusqu'en mars 2001 où récidive d'un épanchement pleural droit.
- Le nouveau bilan conclut à une récidive du mésothéliome (anatomopathologie identique à 1987).
- Le traitement comportera alors talcage et radiothérapie de la porte d'entrée.
- En juin, sur des signes fonctionnels respiratoires, découverte d'une localisation néoplasique lobaire inférieure gauche.

- Diagnostic de carcinome bronchique lobaire inférieur gauche retenu (T4N3M0 selon la classification TNM tomomodensitométriques des cancers broncho-pulmonaires).
  
- 2 cures de chimiothérapies de type CARBOPLASTINE et GEMZAR sont alors réalisées.
  
- Le décès du patient surviendra au décours de la seconde cure dans un contexte de détresse respiratoire aigue).
  
- Survie totale à partir du diagnostic = 177 mois.

## CAS CLINIQUE N°6

Monsieur GR

Né le 02.08.1925

### I. ANTECEDENTS :

#### A. ANTECEDENTS PERSONNELS :

##### Professionnels :

- Absence d'exposition professionnelle, environnementale ou personnelle à l'amiante.

##### Médicaux :

- Tabagisme ancien (arrêt en 1970 à l'âge de 50 ans).

##### Chirurgicaux :

- Hernie inguinale gauche opérée en 1950.

#### B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Non connus.

### II. HISTOIRE DE LA MALADIE :

**En 1996 et 1997** (patient alors âgé de 71 ans), on notait sur des radiographies pulmonaires de Monsieur GR un **émoussement du cul de sac gauche**.

A ces signes radiologiques s'ajoutaient des signes cliniques à type de sensation de **dyspnée** et d'**oppression thoracique**.

Ces manifestations seront étiquetées bronchospasmes (inefficacité d'un traitement par SEREVENT et FORADIL).

**En Décembre 1998**, est mis en évidence sur une radiographie pulmonaire systématique un **petit épanchement pleural de la base gauche**.

L'état général est alors conservé. Il n'existe pas de signes cliniques patents.

### **III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :**

#### **A. GAZ DU SANG :**

Subnormaux.

#### **B. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :**

**Petit épanchement de la base gauche** peu important essentiellement sous pulmonaire.

#### **C. PONCTION PLEURALE :**

Elle montre un liquide de type exsudat séreux.

Le prélèvement comporte de **nombreuses cellules mésothéliales et de nombreuses cellules malignes**.

**L'immunohistochimie** met en évidence un immunomarquage positif pour: la cytokératine de type KL<sub>1</sub> ainsi que pour l'antigène de membrane épithéliale (EMA).

Cette première analyse anatomopathologique conclut une **métastase pleurale d'un adénocarcinome bien différencié**.

Les **PRIMITIFS** sont alors recherchés par :

#### **D. UNE TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :**

Absence de lésion néoplasique primitive au niveau broncho-pulmonaire.

On met en évidence cependant une **embolie pulmonaire** au niveau de l'artère pulmonaire droite confirmée par la **scintigraphie pulmonaire de ventilation - perfusion** ainsi que par **l'écho-doppler/des membres inférieurs** (ceci explique la dyspnée et l'hypoxie).

#### **E. UN BILAN DIGESTIF :**

Comportant une **coloscopie** qui sera normale, une **gastroscopie** également indemne de localisation de primitif. **La tomodensitométrie** ainsi que **l'échographie abdomino-pelvienne** sont sans particularité.

#### **F. UN BILAN THYROIDIEN :**

Qui s'avèrera également normal.

#### **G. UN BILAN UROLOGIQUE :**

Qui ne retrouvera pas d'origine prostatique possible à ces métastases pleurales.

### **IV. TRAITEMENT ET EVOLUTION :**

Aux vues de ce diagnostic de métastase pleurale d'un adénocarcinome bien différencié, un traitement par **chimiothérapie systémique** est entrepris.

Sera alors réalisé **quatre cures de chimiothérapie de type CISPLATINE NAVELBINE (de Février 1999 à Juin 1999).**

Une réévaluation radiologique est réalisée au décours :

- **La radiographie pulmonaire** montre alors un très discret épanchement pleural gauche.

- **La tomодensitométrie thoraco-abdominale** montre un épanchement pleural gauche de moyenne abondance, un rehaussement discontinu et régulier de la plèvre pariétale, discussion de nodules infra centimétriques sous pleuraux de l'apex gauche et découverte de deux nodules sous pleuraux infra centimétriques à droite.

On ne note pas d'adénopathie médiastinale ou abdominale. Le foie est homogène.

- **La fibroscopie bronchique** reste normale.

### Il existe par conséquent une évolution de la maladie.

Ce nouvel aspect au scanner remet alors en cause le diagnostic initial de métastase pleurale d'un adénocarcinome bien différencié ou alors d'une inefficacité totale de la chimiothérapie.

Une **ponction pleurale** est alors réalisée.

L'examen **anatomopathologique** du liquide pleural permet de conclure **soit : à toujours une métastase pleurale d'un ADENOCARCINOME tubulopapillaire, soit à un MESOTHELIOME malin.**

L'étude immunohistochimique montre un immunomarquage positif pour les marqueurs KL<sub>1</sub>, CK<sub>7</sub>, EMA, vimentine.

Aux vues de ces résultats et du contexte clinique d'évolution lente, c'est plutôt **le diagnostic de mésothéliome qui est retenu.**

Par conséquent, **l'abstention thérapeutique** est décidée.

**En Janvier 2000**, le patient présentera des douleurs scapulaires droites. La scintigraphie osseuse ne met pas en évidence de localisation secondaire osseuse. Par conséquent, le diagnostic de polynévrite du membre supérieur est retenu.

A noter également une **nouvelle phlébite du membre inférieur** obligeant à la réinstauration du traitement anti-coagulant.

**En Juin 2000**, est constatée une récurrence de l'épanchement pleural. La conclusion anatomopathologique est identique à celle citée précédemment.

L'abstention reste alors toujours d'actualité.

Par la suite, **plusieurs ponctions** seront nécessaires (**Septembre 2000, Novembre 2000, Février 2001**).

Devant la nécessité trop fréquente des ponctions pleurales, une prise en charge en milieu chirurgicale est alors réalisée (**le 20 Septembre 2001**).

Il sera alors réalisé une **thoracoscopie** permettant une **symphyse pleurale** après pleurectomie et décortication.

#### **PLEURECTOMIE SUPERIEURE JUSQU'A LA CROSSE ET DECORTICATION.**

L'examen **macroscopique** lors de la thoracoscopie met en évidence un envahissement de la plèvre viscérale et pariétale.

L'examen **microscopique** par étude anatomopathologique des fragments de plèvre permet le **diagnostic définitif** de **Mésothéliome malin épithélial dans sa forme papillaire bien différenciée**.

Les lames seront relues **par le PANEL** qui confirmera définitivement ce diagnostic.

**En Octobre 2001**, sera réalisée une **irradiation** du trajet de thoracoscopie.

Actuellement, le patient est vivant avec un état clinique tout à fait stable et satisfaisant (dernier bilan datant de février 2003).

La radiographie pulmonaire est stable.

Les contrôles en consultation de pneumologies sont actuellement bi annuels.

Aucune thérapeutique n'est à envisager actuellement.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial papillaire bien différencié localisé à gauche.
  
- Stade initial IB selon la classification de Butchart modifiée
  
- Patient âgé de 72 ans au moment du diagnostic.
  
- Découverte de la maladie sur un épanchement pleural gauche.
  
- Traitement par 6 cures de Cisplatine et de Navelbine car mépris sur le diagnostic initial considéré comme une métastase d'un adénocarcinome.
  
- Echec de la chimiothérapie donc réalisation d'une pleurectomie-décortication.
  
- Patient vivant au 25/06/03 avec une stabilité clinique et radiologique (dernier bilan datant de 02/2003).
  
- Survie totale depuis le diagnostic = 72 mois.

## CAS CLINIQUE N°7

Monsieur I

Né le 30.07.1921

### I. ANTECEDENTS :

#### A. ANTECEDENTS PERSONNELS :

##### Professionnels :

- Aucune exposition (ni professionnelle ni environnementale ni personnelle) à l'amiante.

##### Médicaux :

- Aucune exposition (ni professionnelle ni environnementale ni personnelle) à l'amiante.
- Ulcère duodéal guéri.
- Diabète non insulino-dépendant traité par un ANTIDIABETIQUE oral.

##### Chirurgicaux :

- Aucun.

#### B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Un frère décédé d'un myélome.

### II. HISTOIRE DE LA MALADIE :

En **Novembre 1989** (patient alors âgé de 68 ans) est découvert chez Monsieur I un **épanchement pleural gauche** sur la notion de dyspnée évoluant depuis deux mois. On ne note pas à ce moment d'altération de l'état général ni de douleur thoracique.

### III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :

#### A. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :

Epanchement pleural gauche.

#### B. PONCTION PLEURALE :

L'aspect macroscopique est celui d'un liquide jaune citrin, fibrineux.  
Exsudat avec absence de cellules suspectes.

#### C. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :

Confirmation de la pleurésie sans autre signe suspect.

#### D. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE :

On note simplement deux formations kystiques à la pointe du lobe droit correspondant simplement à des kystes biliaires.

#### E. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :

Au niveau de l'arbre gauche est noté, au niveau de la lobaire inférieure une sténose du 2/3 d'une sous segmentaire du FOWLER (biopsies négatives) correspondant probablement à l'épanchement pleural.

#### F. THORACOSCOPIE :

##### ***1. Macroscopiquement :***

On note un aspect tumoral avec des micronodules confluents par plaques de 2cm de diamètre environ se répartissant sur **toute la plèvre viscérale** sauf le diaphragme ainsi que sur la **plèvre pariétale** axillaire, médiastinale, diaphragmatique avec

**atteinte du péricarde et de la graisse péricardique** (le diamètre approximatif des lésions les plus grosses faisait 3cm).

## **2. Microscopiquement :**

Le premier examen anatomopathologique réalisé lors de la première thoracoscopie ne nous a pas été communiqué en détail.

L'histologie réalisée lors de la seconde thoracoscopie montre un processus mésothélial primitif, d'architecture papillaire, composé d'éléments cellulaires non atypiques, dont le caractère infiltrant ne peut être affirmé sur les prélèvements.

On conclut à un processus mésothélial primitif dont la nature hyperplasique ne peut être distinguée sur les fragments biopsiques examinés, d'une prolifération tumorale e type mésothéliome malin à forme épithélial histologiquement non atypique.

Ces lames initiales ont été de nouveau examinées par le groupe MESOPATH. Celui-ci a le diagnostic définitif de **Mésothéliome papillaire superficiel très bien différencié**.

## **V. BIOLOGIE INITIALE :**

Le taux de **plaquettes**, **l'hémoglobine**, de **globules blancs** ainsi que de **LDH** étaient normaux.

## **V. TRAITEMENT ET EVOLUTION :**

Monsieur I reçoit entre **Janvier 1990 et Mars 1990, 16 cures d'interférons gamma intrapleurales** (après mise en place en Décembre 1989 d'un cathéter implantable de type Port-à-Cath).

Les cures se passent sans problème particulier. Sont à noter simplement des pics thermiques après chaque injection.

Des évacuations itératives du liquide pleural sont réalisées.

Le **29.03.1990**, au décours de ces 16 cures d'interférons gamma intrapleuraux est réalisée une **thoracoscopie de contrôle**.

Celle-ci montre une persistance de micro nodulations diffuses non confluentes essentiellement au niveau de la plèvre viscérale du lobe inférieur gauche, du péricarde ainsi que de la plèvre pariétale (**relative stabilité par rapport à la première thoracoscopie**).

Cette thoracoscopie sera suivie d'un **talcage pleural**.

En **Avril 1990** sera réalisée l'**irradiation du trajet de ponction**.

De **1990 à Février 1993**, on note une **stabilité** clinique et radiologique.

La **tomodensitométrie de Mars 1991** montre une pleurésie basale gauche et axillaire gauche enkystée avec une prise de contraste élevée de la plèvre pariétale et viscérale gauche.

Il existe un épanchement gauche paramédiastinal.

La **tomodensitométrie de Mai 1992** montre une diminution de l'épanchement pleural avec hémirétraction thoracique. On ne note aucune anomalie en controlatéral.

En **Février 1993**, la tomodensitométrie thoracique montre une **réévaluation du mésothéliome** avec l'existence d'un épaissement de la plèvre médiastinale et de la plèvre axillaire et une image ronde postérieure.

Il n'existe alors aucune doléance fonctionnelle du patient. Un simple contrôle scanographique est alors prévu.

Celui-ci sera réalisé en **Juin 1993** et montrera alors un aspect de feston de la plèvre gauche engainant le poumon.

On conclut alors à une **progression minime** par rapport au mois de Mars.

Jusqu'en **Décembre 1994**, aucune thérapeutique ne sera réalisée (on constatera juste lors d'un bilan digestif la présence de trois ulcères bulbaires).

**En Décembre 1994**, l'examen clinique met en évidence chez Monsieur I une **augmentation de la région axillaire postérieure à gauche**.

**Le scanner thoracique** réalisé alors montre une **progression du mésothéliome** avec augmentation du volume des festons et invasion de la paroi. On note également une lyse costale au niveau de la ligne axillaire postérieure en regard du lobe supérieur droit et invasion des parties molles du tissu sous cutané.

La décision d'une **reprise de la chimiothérapie** cette fois systémique est arrêtée. Le patient recevra donc **en Septembre 1995 une cure de type CISLASTYL MITOMYCINE**. Celle-ci sera mal supportée par Monsieur I qui décidera de **stopper** son traitement.

**Une irradiation** sera alors préconisée.

Celle-ci sera réalisée du **20.02.1995 au 11.03.1995** (45 Gy seront distribués **en 10 séances**).

On découvrira **des métastases lytiques** de l'humérus et de l'épaule gauche en **Avril 1996** qui recevront une **irradiation antalgique**.

Monsieur I décèdera en **Novembre 1996** des conséquences de sa maladie.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial papillaire bien différencié localisé à gauche.
- Stade II<sub>A</sub> selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 68 ans au moment du diagnostic.
- Découverte de la maladie sur un épanchement pleural gauche.
- Traitement par 16 cures d'interférons gamma intrapleuraux.
- Réévolution en 1993.
- Une seule cure de chimiothérapie type CISPLATYL MITOMYCINE sera administrée.
- Irradiation thoracique au décours.
- Décès en Novembre 1996.

Survie totale depuis le diagnostic = 84 mois.

## CAS CLINIQUE N°8

Monsieur L

Né le 12.01.1949

### I. ANTECEDENTS :

#### A. ANTECEDENTS PERSONNELS :

##### Professionnels :

- Exposition professionnelle à l'amiante pendant 8 ans (calorifugeage).

Pas d'exposition au moment du diagnostic.

L'intensité, ainsi que le caractère continu ou discontinu ne nous sont pas connus.

##### Médicaux :

- Allergie iode
- Allergie au sparadrap
- Tabagisme estimé à 10 à 15 paquets / année (arrêté en 1980)
- Hypercholestérolémie traitée par BEFIZAL.

##### Chirurgicaux :

- Sténose du pylore
- Appendicectomie
- Hernie discale cervicale opérée en 1993.

#### B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

- Un frère décédé à 51 ans d'un cancer de l'œsophage
- Mère décédée à 56 ans d'un cancer du sein

## II. HISTOIRE DE LA MALADIE :

Monsieur L s'est vu découvrir à l'âge de 46 ans (**octobre 1995**) un **épanchement pleural droit**, à la radiographie pulmonaire systématique au cours d'un examen de la médecine du travail.

**L'examen clinique initial** ne montrait pas d'altération de l'état général. On notait une dyspnée d'effort. Il existait une matité de la base droite avec diminution du murmure vésiculaire.

## III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :

### A. RADIOGRAPHIE THORACIQUE :

Epanchement pleural droit modéré avec des images de festons.

### B. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :

**Epanchement pleural liquidien** de grande abondance de la grande cavité pleurale droite avec multiples nodulations pleurales droites intéressant la plèvre périphérique, scissuraire et médiastinale droite, épargnant la plèvre gauche associé des **petits ganglions médiastinaux** infra-centimétriques.

### C. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :

Absence d'obstacle endoluminal, arbre bronchique droit refoulé en avant et en dedans du fait de l'épanchement pleural.

### D. EFR (Examen de la Fonction Respiratoire) :

Subnormal.

## E. GAZ DU SANG :

Subnormaux avec une PaO<sub>2</sub> à 74,6mmHg.

## F. PONCTION PLEURALE :

Elle ramène peu de liquide en raison d'une pachypleurite (aspect hémorragique du liquide).

L'analyse du liquide de ponction montre de très nombreuses **cellules néoplasiques** groupées en amas typiquement papillaires.

Les cellules sont dotées d'un cytoplasme abondant, finement vacuolisé, noyaux hyperchromatiques, taille variable, dotés de nucléoles proéminentes.

## G. THORACOSCOPIE :

**1. Macroscopiquement :** plèvre présentant sur l'intégralité de sa surface des granulations manifestement néoplasiques.

La totalité de la plèvre pariétale est intéressée et une large partie de la plèvre viscérale.

**2. Microscopiquement :** (anatomopathologie sur biopsies pleurales) :

Le tissu pleural est infiltré par une prolifération cellulaire maligne. Cette prolifération réalise exclusivement des aspects **épithéliaux**, sous la forme de fentes irrégulièrement anastomosés dans la lumière desquelles se projettent des **papilles ramifiées**.

**L'activité mitotique est faible.** Les cellules sont dotées de noyaux hyperchromatiques fortement nucléolisés.

Ces structures infiltrent un tissu conjonctif comportant des éléments leucocytaires en petit nombre. Il n'existe pas de prolifération sarcomatoïde associée.

L'analyse conclut à un **mésothéliome malin de type épithélial papillaire**.

La thoracoscopie ne sera pas suivie d'un talcage pleural.

#### **IV. BIOLOGIE INITIALE :**

NON CONSERVEE dans le dossier.

#### **V. TRAITEMENT INITIALE :**

Le patient recevra **deux séquences d'irradiations** du 24 Gy chaque séance (en dates du 27.12.1995 au 08.01.1996 et du 16.06.1996 au 25.01.1996).

**Une administration** systémique concomitante **de chimiothérapie type Carboplatine** à la dose de 200mg sera effectuée le 23.01.1996.

#### **VI. EVOLUTION :**

**En mars 1996**, est observée une **récidive de l'épanchement pleural droit** associée à un syndrome alvéolaire correspondant vraisemblablement à une pneumopathie d'évolution favorable sous antibiothérapie.

**En mai 1996**, **majoration de l'épanchement pleural** obligeant le recours à une **ponction pleurale**.

Toux persistante du patient accompagnée de douleurs costales.

**En septembre 1996**, **récidive avec volumineux** épanchement pleural occupant la quasi-totalité de la grande cavité pleurale droite.

Réalisation de ponctions sous TDM.

Puis, **ponctions itératives** sous TDM (**22.10.1996, 10.01.1997, 06.02.1997, 21.02.1997, 17.03.1997, 26.03.1997**).

**Le 29.04.1997**, la ponction sous TDM se complique d'un hydro-pneumothorax.

Nouvelles ponctions en Mai 1997 et Août 1997 compliquées d'une infection du liquide pleural traitée par PYOSTACINE.

Nouvelles ponctions de manière itérative **le 30.10.1997, 19.01.1998, 13.03.1998, 29.04.1998, 07.05.1998.**

**Le 07.05.1998** la ponction se complique d'un **pneumothorax complet** associé à une infection du liquide pleural à **streptocoque** viridans (traitement par CLAMOXYL).

**Le 28.05.1998** réalisation d'une **tomodensitométrie** thoracique montrant un **hydro-pneumothorax** droit occupé par des bulles de taille variables.

Il existe un épaississement pleural droit mamelonné évalué à 1 ou 2cm s'étendant jusqu'à la plèvre médiastine.

Devant la récurrence de ses épanchements pleuraux, un **talcage est tenté.**

Celui-ci sera **impossible** car il existe un blindage thoracique sous cutané consécutif à la radiothérapie avec envahissement néoplasique.

En découlera une **thrombose de l'axe veineux axillaire droit** (évolution favorable sous ANTI COAGULANTS).

On notera également une infection du liquide pleural par staphylocoque aureus.

**Les 15.06.1998, 13.07.1998, 20.07.1998 et 30.09.1998** nouvelles ponctions sous TDM.

Un bilan radiologique le **08.10.1998** montre une **échographie abdomino-pelvienne** indemne de localisation secondaire ou d'envahissement de continuité (à noter un kyste rénal).

**La radiographie du rachis** dorso-lombaire montre un aplatissement de plusieurs corps vertébraux dorsaux inférieurs ainsi que L1.

L2 et L4 sont biconcaves.

Le **09.11.1998**, ponction sous TDM.

Le **12.01.1999**, on constate à nouveau une **infection par staphylocoque aureus** devant des pics fébriles (traitement ANTIBIOTIQUE).

Le **22.02.1999**, une nouvelle ponction montre la persistance de **l'infection à staphylocoque aureus** associée cette fois à un **streptocoque**.

Le **03.03.1999**, **TDM thoracique** : important épaissement pleural droit évalué entre 1 à 2cm (plèvre médiastine et pariétale). Cette gangue pleurale limite à l'intérieur un épanchement liquidien et aérien.

On note un **épanchement péricardique** d'importance moyenne.

On note la présence de nombreux ganglions dont certains atteignent une taille significative.

Épaississement pariétal thoracique postérieur droit.

Le **16.03.1999**, fibroscopie bronchique : bourgeon du **1/3 inférieur de la trachée** qui semble presque obstruée.

Écoulement purulent persistant au niveau du point de ponction.

**19.03.1999**, la tomodensitométrie thoracique montre un épaissement de toute les structures pleurales au poumon avec extension médiastinale.

Oblitération de la bronche primitive droite et de la terminaison de l'artère pulmonaire droite.

Épanchement mixte au niveau de l'hémithorax.

Épanchement liquidien péricardique, latéro-déviations du médiastin vers la gauche.

Hospitalisation à STRASBOURG du **22 au 31.03.1999** en Chirurgie thoracique pour pose **d'une prothèse trachéale** et bi ANTIBIOTHERAPIE par AUGMENTIN et NETROMYCINE.

**Le 28.06.1999** : fibroscopie bronchique, **sténose 2/3 souche gauche** en dessous de la prothèse par un bourgeon interne.

**Le 30.06.1999** : **ablation** de la première prothèse pour mise en place d'une **prothèse plus longue**.

**Décès** le 12.08.1999 des conséquences de sa maladie.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial papillaire localisé à droite.
- Stade initial IB selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 46 ans au moment du diagnostic.
- Découverte de la maladie sur un épanchement pleural droit.
- Traitement par 2 séquences de la radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante.
- Evolution : récurrence de l'épanchement pleural obligeant à des ponctions itératives puis extension locale (envahissement trachéal du MPM) avec mise en place d'une endoprothèse puis son ablation et de la pose d'une seconde plus longue.
- Décès du Monsieur L le 12.08.1999 des conséquences de sa maladie.
- Survie totale depuis le diagnostic = 46 mois.

# CAS CLINIQUE N°9

Monsieur R

Né le 23.03.1930

## I. ANTECEDENTS :

### A. ANTECEDENTS PERSONNELS :

#### Professionnels :

- Exposition professionnelle à l'amiante pendant 30 ans (fumiste).

L'intensité, le caractère continu ou discontinu de l'exposition ainsi que l'âge du début d'exposition ne nous sont pas connus.

#### Médicaux :

- Broncho-pneumopathie chronique destructive sur tabagisme estimé à 40 paquets / année.
- Alcoolisme suite à son veuvage.

#### Chirurgicaux :

- Ménissectomie bilatérale en 1966 et 1973.
- Kyste laryngé opéré en 1973.
- Intervention sur la glande de thyroïde en 1973.
- Hémorroïdes opérés en Février 1992.

### B. FAMILIAUX :

Non connus.

## **II. HISTOIRE DE LA MALADIE :**

**Début Janvier 1993**, Monsieur R (alors âgé de 63 ans) se voit découvrir un épanchement pleural gauche au décours d'un épisode infectieux aigu.

Il existe à ce moment une altération modérée de l'état général. On ne note pas de douleur thoracique.

## **III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :**

### **A. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :**

Epanchement pleural de la grande cavité gauche sans refoulement notable du bord droit du cœur avec possibilité d'atélectasie sous jacente.

### **B. ECHOGRAPHIE ABDOMINALE :**

Normale. On note simplement quelques images kystiques bilatérales.

### **C. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :**

On ne note pas d'anomalie néoplasique évidente. On note simplement une compression extrinsèque secondaire à la pleurésie.

### **D. PONCTION PLEURALE :**

Liquide séro-hématique. Pas d'aide au diagnostic par l'analyse du liquide de ponction.

### **E. BIOPSIES PLEURALES A L'AVEUGLE :**

Ne confirme pas le diagnostic.

## **F. THORACOSCOPIE :**

### ***1. Macroscopiquement :***

Plaques dures, calcifiées, siégeant électivement dans la partie postérieure de la plèvre pariétale gauche.

Il semble que la plèvre médiastinale et la plèvre diaphragmatique soient indemnes.

### ***2. Microscopiquement :***

L'analyse histologique met en évidence des massifs épithéliaux, contenant de nombreuses lumières glandulaires. Les cellules constituant cette prolifération sont polygonales ou cylindriques. Les noyaux sont arrondis, relativement réguliers. Les cytoplasmes sont éosinophiles les mitoses sont peu nombreuses.

L'immunohistochimie objective un immunomarquage positif pour les cytokératines de type KL1, pour la vimentine, pour l'EMA.

On conclut au diagnostic définitif de **mésothéliome de forme épithélioïde pure bien différencié.**

Ces résultats ont été analysés par **Mr Le Professeur VIGNAUD.**

## **G. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :**

Confirme l'épanchement pleural.

## **H. BILAN D'EXTENSION :**

Le bilan d'extension comprenant tomodensitométrie abdominale, scintigraphie osseuse, bilan thyroïdien complet avec scintigraphie, échographie, scanner encéphalique, consultation ORL, échographie pelvienne, gastroscopie, ne montre pas d'extension au-delà de l'hémithorax.

**Il s'agit donc d'un mésothéliome pleural localisé à un hémithorax et peut-être à la plèvre postérieure.**

#### IV. BIOLOGIE INITIALE :

Non connue.

#### V. TRAITEMENT ET EVOLUTION :

On décide une chirurgie précédée de deux cures de chimiothérapie systémiques.

Ainsi sont réalisées courant **Mars 1993**, deux cures de chimiothérapie type **MITOMYCINE C, HOLOXAN, CISPLATYL**.

Le **24.05.1993**, est réalisée une **pleuropneumonectomie gauche élargie au diaphragme gauche et à la face gauche du péricarde**.

La pièce opératoire est analysée et confirme le diagnostic de **mésothéliome épithélial à prolifération modérément rapide**.

Après observation de toute la pièce opératoire, on conclut à un mésothéliome de **Stade pT4N2M0** .sur pièce opératoire.

La chirurgie est complétée par la **radiothérapie thoracique** à raison de 45 Gy en 5 semaines sur le lit opératoire.

L'évolution est tout à fait **stable** jusqu'en **Janvier 1995**.

A ce moment, découverte d'une **ascite importante**.

La ponction ramènera un exsudat contenant des cellules mésothéliales atypiques groupées en amas confirmant **l'extension au péritoine du mésothéliome pleural**.

Le scanner abdominal réalisé à l'époque montre une infiltration du grand épiploon et de la graisse mésocolique droite.

**Une chimiothérapie intra péritonéale** de type CISPLATINE est décidée, associée à des ponctions itératives.

**Le patient décèdera en Juillet 1996** des conséquences de sa maladie.

## **Au total :**

- Patient atteint d'un MPM de type épithélial bien différencié localisé à gauche.
- Stade initial IB selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Patient âgé de 62 ans lors du diagnostic.
- Découverte de la maladie sur une pleurésie gauche.
- Traitement par pleuropneumonectomie gauche élargie au diaphragme gauche et à la face gauche du péricarde.
- Intervention précédée de 2 cures de chimiothérapie et suivie d'une irradiation du champ opératoire.
- Réévolution 2 ans après le début de la maladie sous forme d'une extension au péritoine avec ascite abondante.
- Traitement par chimiothérapie intra péritonéale.
- Décès du patient en Juillet 1996.
- Survie totale depuis le diagnostic = 44 mois

## CAS CLINIQUE N°10

Madame S

Née le 14.12.1927

### I. ANTECEDENTS :

#### A. ANTECEDENT PERSONNELS :

Aucune exposition ni professionnelle, ni environnementale, ni domestique à l'amiante n'a été retrouvée.

#### Médicaux :

- Embolie pulmonaire bilatérale sur phlébite droite bisegmentaire en février 1996 avec récurrence en octobre 1996.

#### Chirurgicaux

- Non connus

#### B. ANTECEDENTS FAMILIAUX :

Non connus.

### II. HISTOIRE DE LA MALADIE :

**En juin 1997** (patiente âgée de **70 ans**), hospitalisation pour un épisode dyspnéique avec douleur basi thoracique droite et fébricule à 38 associée à une douleur du mollet gauche.

### **III. EXAMENS COMPLEMENTAIRES INITIAUX :**

#### **A. RADIOGRAPHIE PULMONAIRE :**

Ascension de la coupole diaphragmatique avec comblement postérieure du cul de sac droit évoquant un petit épanchement sous pulmonaire.

#### **B. TOMODENSITOMETRIE THORACIQUE :**

Epanchement pleural.

Petit collapsus avec image aérique dans les segments antérieurs (superposables au scanner d'octobre 1996).

Quelques images ganglionnaires infra centimétriques.

#### **C. SCINTIGRAPHIE PULMONAIRE DE VENTILATION ET DE PERFUSION :**

Bonne reperméation des défauts perfusionnels postero-inférieurs droits (occasionnés lors de l'embolie pulmonaire de 1996).

#### **D. FIBROSCOPIE BRONCHIQUE :**

Ne Montre aucune lésion suspecte de malignité.

### **IV. BIOLOGIE INITIALE :**

Syndrome inflammatoire avec VS augmentée.

### **V. GAZ DU SANG :**

Hypoxie à 80mmHg

## VI. EVOLUTION :

**Tomodensitométrie thoracique** réalisée en mai 1998 devant la persistance de douleurs thoraciques associées à une fébricule à 38°C.

Celle-ci montre :

- Epanchement pleural droit de moyenne abondance avec un trouble de la ventilation d'allure passive de la pyramide basale et du lobe moyen.
- Adénopathies de la partie basse de la chaîne para trachéale antérieure droite.

Par conséquent, devant cet épanchement récidivant une **thoracoscopie** est réalisée.

Le liquide d'aspiration est citrin.

Au niveau macroscopique, on ne note aucune lésion pulmonaire.

Cependant, au niveau du culs de sac costo-diaphragmatique, on note au niveau de la plèvre une granité blanc ainsi qu'au niveau du diaphragme.

**Une pleurectomie** est réalisée au décours en vue d'une analyse histologique.

**Le premier examen anatomopathologique** est réalisé dans un laboratoire de DIJON par le **Dr PETRELLA** qui conclut en notant que sur l'ensemble du matériel examiné (plèvre, segment lobaire inférieur droit), il existe une importante réaction inflammatoire de la plèvre viscérale et pariétale associée à une prolifération d'allure mésothéliale posant le problème d'une simple hyperplasie mésothéliale dans un contexte inflammatoire) ou d'un éventuel mésothéliome.

**L'immunohistochimie** indique un immunomarquage positif pour les cytokératines, pour la vimentine, un immunomarquage négatif pour l'ACE, pour le CA 19.9 et pour le CA 125.

**Ces lames ont été ensuite relues** par le **Dr VERGIER** (spécialisée dans le mésothéliome à Bordeaux) qui confirme l'aspect d'hyperplasie mésothéliale majeure au contact de la pachypleurite.

Sa question était la même que le **Dr PETRELLA**, à savoir: est-ce une hyperplasie mésothéliale irritative atypique ou bien un mésothéliome débutant ?

**L'immunohistochimie** confirme la nature mésothéliale de la prolifération (immunomarquage positif pour la vimentine, pour la cytokératine, pour l'EMA, négatif pour Ber EP4, pour ACE et pour Leu M1).

**Le Dr VERGIER affirme le diagnostic de mésothéliome en expliquant que sur le marquage par l'anticorps anticytokératine, les structures mésothéliales infiltrent par place sous forme de cellules isolées le tissu adipeux sous jacent ; aspect plus en faveur d'un mésothéliome de type épithélial débutant.**

Ces lames seront également relues par les experts du groupe MESOPATH (par 2 fois : en octobre 1998 et en octobre 2001) qui confirmeront le diagnostic de **MESOTHELIOME MALIN DE TYPE EPITHELIOÏDE avec invasion minime.**

Un **simple suivi clinique** sera réalisé au décours de ce diagnostic.

La **tomodensitométrie thoracique en janvier 2000** montre quelques images ganglionnaires centimétriques, notamment dans la région sous carinaire, d'autres images de 5 à 7 mm dans la fenêtre aortico-pulmonaire (régression par rapport à la précédente tomodensitométrie).

On ne note pas d'atteinte parenchymateuse ni d'épanchement pleurale.

**En décembre 2000**, toujours dans le cadre de la surveillance est réalisée une nouvelle **tomodensitométrie thoracique.**

Celui-ci ne met pas en évidence de nodule pulmonaire.

Il n'existe pas d'épanchement pleural abondant.

On note un épaissement pleural avec réaction liquidienne minime hémithoracique droite.

Il est constaté une stabilité **de la symptomatologie jusqu'en septembre 2002.**

A cette date, on constate une **révolution de la maladie** par la réapparition de douleurs basi-thoraciques droites en zone axillaire plus intenses gênant la respiration et le sommeil.

La radiographie pulmonaire montre la réapparition d'une image pleurale (liquide ou solide).

La biologie montre un syndrome inflammatoire.

La ponction pleurale demeure blanche.

Un traitement à visée antalgique est débuté.

**Le 28 mars 2003** est réalisée une tomodensitométrie thoracique.

Celle-ci montre l'absence d'adénomégalie médiastinale, la présence au niveau de la base thoracique droite de nodules tumoraux pleuraux, sans image d'enroulement parenchymateuse, ni épanchement pleural. (tomodensitométrie thoracique indemne de localisation secondaire)

Par conséquent, l'évolutivité tumorale ne fait aucun doute et après discussion multidisciplinaire, une **abstention thérapeutique est décidée.**

La patiente est actuellement vivante et nous sommes à une survie totale de 72 mois à la date actuelle.

L'étude microscopique des fragments conclut à un **Mésothéliome malin de type épithélial avec invasion minime.**

La suite de prise en charge ne nous est pas connue.

Nous pouvons simplement constater que le diagnostic a été posé en 1998 sur des signes cliniques évoluant depuis 1996. Par conséquent, nous sommes à une survie de 84 mois pour une patiente toujours vivante.

## **Au total :**

- **Patiente atteinte d'un MPM de type épithélial avec invasion minime localisé à droite.**
- **Stade initial IIA selon la classification de BUTCHART modifiée.**
  - **Patiente âgée de 70 ans au moment du diagnostic.**
  - **Découverte de la maladie par un épanchement pleural droit.**
  - **Traitement par pleurectomie décortication puis talcage**
  - **Réévolution en mars 2003 par nodules pleuraux tumoraux**
  - **Abstention thérapeutique décidée**
  - **Patiente vivante à la date du 25/06/03.**
  - **Survie totale à partir du diagnostic = 72 mois**
  - **Recul actuel de 72 mois de survie chez une patiente toujours vivante**

# **RESUME DES CAS CLINIQUES**

**I. RECAPITULATIF POUR CHAQUE PATIENT EN FONCTION DES FACTEURS PRONOSTICS :**

| Patients | Sexe | Age au dg | AEG | Douleur thorax. | Dyspnée | Biologie Initiale | Survie (en mois) |
|----------|------|-----------|-----|-----------------|---------|-------------------|------------------|
| N°1      | M    | 62        | N   | N               | N       | NO                | 84 EV            |
| N°2      | M    | 48        | N   | N               | N       | ?                 | 38 D             |
| N°3      | M    | 76        | N   | N               | O       | ?                 | 36 EV            |
| N°4      | M    | 62        | N   | N               | O       | ?                 | 84 D             |
| N°5      | M    | 63        | O   | O               | O       | NO                | 180 D            |
| N°6      | M    | 71        | N   | N               | O       | ?                 | 84 EV            |
| N°7      | M    | 68        | N   | N               | O       | NO                | 84 D             |
| N°8      | M    | 46        | N   | N               | O       | ?                 | 48 DR            |
| N°9      | M    | 63        | O   | N               | O       | ?                 | 44 D             |
| N°10     | F    | 67        | N   | O               | O       | ?                 | 72 EV            |

**Légende :**

? = non connu, **N** = non, **O** = oui, **AEG** = altération de l'état général, **M** = masculin, **F** = féminin, **EV** = vivant, **D** = décédé, **DG** = diagnostic, **NO** = normale.

| Patients | Stades  | Histologie                                                                      | Traitement                               | Survie<br>(en mois) |
|----------|---------|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|
| N°1      | IA (B)  | Epithélial papillaire                                                           | CT + RT trajet                           | 79 EV               |
| N°2      | IB (B)  | Epithélial<br>tubulopapillaire                                                  | PPE D + RT post op                       | 38 D                |
| N°3      | IB (B)  | Epithélial /<br>tubulopapillaire bien<br>différencié dans sa<br>forme débutante | PD + RT post op                          | 38 EV               |
| N°4      | IB (B)  | Epithélial                                                                      | PD + RT trajet + CT                      | 84 D                |
| N°5      | IB (B)  | Epithélial papillaire<br>bien différencié                                       | Talcage + RT trajet<br>(x2)              | 177 D               |
| N°6      | IB (B)  | Epithélial papillaire<br>bien différencié                                       | CT + PD                                  | 72 EV               |
| N°7      | IIA (B) | Epithélial papillaire<br>bien différencié                                       | Gamma IFN (x16) +<br>RT trajet + CT + RT | 84 D                |
| N°8      | IB (B)  | Epithélial papillaire                                                           | RT + CT                                  | 46 D                |
| N°9      | IB (B)  | Epithélial bien<br>différencié                                                  | CT + PPE G + RT<br>post op               | 44 D                |
| N°10     | IIA (B) | Epithélial avec<br>invasion minime<br>débutant                                  | PD                                       | 72 EV               |

**Légende :**

RT trajet = irradiation du trajet de ponction, PD = pleurectomie – décortication, A = an, IFN = interférons, CT = chimiothérapie, N = non, O = oui, PPE = pleuropneumonectomie totale élargie, RT = radiothérapie, Post op = post opératoire, EV = vivant, D = décédé, (B) = selon la classification de Butchart Modifiée, D = droite, G = gauche.

## II. AUTRES :

| Patients     | Exposition à l'amiante | Exposition aux radiations ionisantes | ATCD de cancers | Tabac en P.A | Survie (en mois) |
|--------------|------------------------|--------------------------------------|-----------------|--------------|------------------|
| N°1<br>Mr A  | O<br>25 A              | N                                    | N               | N            | 79 EV            |
| N°2<br>Mr C  | O<br>12 A              | N                                    | N               | O<br>35      | 38 D             |
| N°3<br>Mr CH | O<br>18 A              | N                                    | N               | O<br>50      | 38 EV            |
| N°4<br>Mr F  | O<br>20 A              | N                                    | N               | O<br>40      | 84 D             |
| N°5<br>Mr G  | O<br>40 A              | N                                    | N               | O<br>40      | 177 D            |
| N°6<br>Mr GR | N                      | N                                    | N               | O<br>NC      | 72 EV            |
| N°7<br>Mr I  | N                      | N                                    | O               | N            | 84 D             |
| N°8<br>Mr L  | O<br>8 A               | N                                    | O               | O<br>15      | 46 D             |
| N°9<br>Mr R  | O<br>30 A              | N                                    | N               | O<br>40      | 44 D             |
| N°10<br>Me S | N                      | N                                    | N               | N            | 72 EV            |

**Légende :**

ATCD = antécédents, O = oui, N = non, D = décédé, EV = vivant, P.A. = paquets/années

## Par conséquent, sur les dix patients étudiés :

- La majorité est des hommes (9 sur 10).
- Il existe une exposition à l'amiante dans 7 cas sur 10.
- 2 cas possèdent des antécédents familiaux de cancers.
- L'âge au diagnostic est inférieur à 65 ans pour 6 cas sur 10 l'âge étant un facteur pronostic. La moyenne d'âge est de 62,6 ans avec des extrêmes allant de 46 ans à 76 ans ( $62,6 \pm 8,8$ ).
- Aucune exposition aux radiations ionisantes n'est retrouvée.
- Une altération de l'état général est notée chez 2 patients sur 10.
- La forme de découverte est une pleurésie pour tous les patients (5 pleurésies droites et 5 pleurésies gauches).
- Une dyspnée initiale est présente sur 8 cas sur 10.
- **L'histologie est épithéliale dans les 10 cas, papillaire bien différenciée dans 4 cas sur 10.**
- Les stades initiaux sont des stades I selon la classification de BUTCHART modifiée dans 8 cas sur 10 et des stades II dans les 2 cas restants.
- Les traitements réalisés ont été très hétérogènes.
- Les survies s'échelonnent de 38 à 177 mois avec 4 patients encore vivants ( $73,4 \pm 38,9$ ).

# **TROISIEME PARTIE :**

## **DISCUSSION**

## **I. PUBLICATIONS DE LA LITTERATURE DE CAS DE MPM DE SURVIE PROLONGEE**

### **A. SANS TRAITEMENT :**

Des cas de survie prolongée de patients atteints de MPM ont déjà été répertoriés dans la littérature.

Ainsi, A. GREGOR et al en 1979 remarquent de longues survies concernant des patients atteints d'un MPM. (125)

De même, A. FISCHBEIN et al en 1978 décrivent le cas de ce patient âgé de 53 ans, atteint d'un MPM, non traité et pour qui une survie de 7 ans a été constatée. (126)

M. KLIMA et al en 1982 observent le cas d'un patient atteint d'un MPM, présentant une survie de 14 ans. (127)

De même en 1993, J BRENOE et PJ ENGEL décrivent le cas de ce patient atteint d'un MPM et qui a survécu 6 ans et demi. (128)

### **B. AVEC TRAITEMENT :**

Des survies prolongées sporadiques ont également été décrites après des traitements divers que l'on ne peut bien sûr pas rendre responsable de cette longue survie.

Ainsi, L. LAMPL et R. JACOB décrivent le cas de ce patient traité par PPE et qui a présenté une survie totale de 68 mois.(129)

De même, en 1997, H. NOMORI et al rapportent le cas de cette patiente atteinte d'un MPM avec métastase infra diaphragmatique et qui a survécu au-delà de 63 MOIS suite à une PPE. (130)

En 1990, S GEROULINOS et al racontent le cas de cette patiente atteinte d'un MPM pour qui une survie de 13 ans a été remarquée. (131)

## II. SURVIE PROLONGEE ET TRAITEMENT:

Parmi les patients à survie prolongée énumérés dans ce travail, différents traitements ont été utilisés et ceci de par l'absence de codification dans ce domaine.

Nous allons ainsi étudier grâce aux publications déjà parues, **l'impact du traitement sur la survie dans le MPM** en sachant que jusqu'en 2002 (date de la publication de **N.J. VOGELZANG et al (1)**), aucun traitement de référence publié n'avait permis de démontrer un efficacité quant à l'augmentation de la survie ;

### A. LE TRAITEMENT PAR GAMMA INTERFERONS :

Ce traitement concerne un seul patient (**PATIENT N°7** - Monsieur I - dans le tableau récapitulatif).

Ce patient a reçu **16 cures de  $\gamma$  interférons**.

On a ainsi obtenu une survie totale de 84 mois.

Ainsi différentes études ont montré une efficacité en terme de réponses tumorale mais pas en terme de survie, du traitement par  $\gamma$  interféron administré de façon isolée. (cf chapitre de notre travail sur l'immunothérapie)

Dans l'article de **1991 de C. BOUTIN, J.P. VIALLAT, N. VAN ZANDWIJK et al**, on constate, sur un échantillon de 22 patients, 4 réponses complètes et 1 réponse partielle pour des MPM de stade I.

Une réponse partielle pour les MPM de stade II est notée. (132)

Il en est de même de l'article de **C. BOUTIN, E. NUSSBAUM, I. MONNET et al de 1994** qui montre une réponse tumorale du traitement par interférons gamma mais sur des stades I uniquement. (133)

**Ruffié R, en 1999** dans son article démontre l'efficacité en terme de réponse objective tumorale de façon plus globale de l'interleukine 2 et de l'interféron gamma dans le traitement des MPM de stade I. (134)

**Les interleukines 2** ont prouvé leur bénéfice toujours en terme de réponse tumorale et non sur la survie. (135, 136, 137)

## **B. L'IRRADIATION PREVENTIVE SUR LES DIFFERENTS TRAJETS DE PONCTION, DE DRAINAGE:**

L'irradiation du trajet de ponction a montré son efficacité sur la diminution de l'incidence de l'ensemencement des trajets dans une étude prospective randomisée. (85)

Cette irradiation a été réalisée chez **les patients n°1, n°4, n°5 et n°7** mais à chaque fois, elle était bien sûr couplée à d'autres thérapeutiques.

**Les patients N°2, N°3, N°8 et N°9** ont eu une radiothérapie thoracique.

**Les patients N°6 et N°10** n'ont pas bénéficié de d'une irradiation préventive.

Son évaluation est impossible sur la survie.

Elle n'a jamais été étudiée en terme de survie chiffrée.

## **C. CHIMIOOTHERAPIE :**

**La chimiothérapie** a été utilisée seule ou en association pour 5 patients de notre étude (**patients n°1, n°4, n°6, n°8 et n°9**).

**Le patient n°1** – Monsieur A, a reçu 6 cures de chimiothérapie systémique de type **CISPLATYL – MITOMYCINE**.

**Le patient n°4** – Monsieur F, a reçu un traitement par **GEMZAR** au décours d'une pleurectomie – décortication.

**Le patient n°6** – Monsieur G, a reçu 4 cures de chimiothérapie systémique de type 8 **CISPLATINE – NAVELBINE** suivie d'une pleurectomie – décortication.

**Le patient n°8** – Monsieur L, a reçu de façon concomitante une irradiation thoracique associée à une séance de chimiothérapie de type **CARBOPLATINE**.

**Le patient n°9** – Monsieur R, a reçu 2 cures de chimiothérapie de type **MITOMYCINE – HOLOXAN – CISPLATYL**, avant d'être traité par une chirurgie radicale qui sera suivie d'une irradiation.

D'après la revue des traitements des différents patients de notre travail, on constate que la chimiothérapie accompagnait soit un traitement chirurgical (**patient n°4, 6 et 9**), soit un traitement par radiothérapie (**patient n°8**).

Seul le **patient n°1 – Monsieur A**, a été traité par **chimiothérapie seule (CISPLATYL – MITOMYCINE)**.

Nous avons étudié dans la première partie de notre travail l'efficacité des mono chimiothérapies dans le MPM. Certaines permettent une réponse objective dépassant les 20% mais sans efficacité sur la survie. (cf chapitre de notre travail sur les chimiothérapies).

Citons cet exemple à propos d'un cas unique : rémission complète à 1 an d'un patient atteint de MPM de la plèvre gauche traitée par thoracoscopie – talcage et par 4 séances de chimiothérapie type **CISPLATINE** de type cisplatine à très forte dose (138) (1999 par **O. MENARD et al**).

En ce qui concerne la polychimiothérapie, il faut constater qu'à ce jour, **aucune association thérapeutique n'a permis d'obtenir sur une population importante de patients, des taux de réponses objectives dépassant les 35%** et il n'existe **aucun intérêt sur la survie**. (139, 140)

Nous rappelons ainsi l'impact fondamental de la publication de **N.J. VOGELZANG et al** expliquée à l'ASCO 2003 (1). Celle-ci a démontré une augmentation du taux de réponses objectives, de la survie, de l'amélioration des signes cliniques et de la qualité de vie par rapport au bras contrôle (cisplatine seul).de l'association

chimiothérapique cisplatine et pemetrexed (ALIMTA) et conclut à l'utilisation de cette association comme traitement de référence dans le traitement du MPM. Le pemetrexed est un nouveau médicament de la classe des antifolates.

Cependant, en ce qui concerne l'**association CISPLATYL – MITOMYCINE C** (cas de notre **patient n°1** : Monsieur A) une étude de **1993** réalisée par **CHAHINIAN et al** montre une supériorité de cette association thérapeutique en terme de réponse objective mais pas en terme de survie par rapport à l'association CISPLATYL – DOXORUBICINE. (141)

En ce qui concerne les perspectives d'avenir, elles sont encourageantes pour l'association CISPLATYL – GEMZAR, démontrées par plusieurs séries publiées mais sans confirmation dans des études randomisées. (145, 146, 147)

#### **D. CHIRURGIE :**

5 patients de notre étude ont bénéficié d'une chirurgie (que ce soit une pleurectomie - décortication ou une pleuropneumonectomie totale élargie).

Ainsi, le **patient n°2** – Monsieur C, a subi une **PPE** suivie d'une radiothérapie post-opératoire.

Monsieur CH – **patient n°3**, a bénéficié d'une **pleurectomie–décortication** suivie d'une radiothérapie post-opératoire.

**Le patient n°4** – Monsieur F, a bénéficié d'une **pleurectomie–décortication** avec irradiation du trajet de ponction et chimiothérapie.

Monsieur R – **patient n°9**, a bénéficié d'une **PPE** suivie d'une radiothérapie post-opératoire.

Différentes études ont montré une efficacité des traitements adjuvants à la chirurgie. (annexe1, 142, 102, 103, 143, 144)

Il faut bien spécifier que les quelques survies prolongées décrites font intervenir des groupes de patients ayant des facteurs de bons pronostics.

D'après **L. LAMPL et R. JAKOB**, on constate l'efficacité de la chirurgie seule avec une moyenne de survie équivalente pour la pleurectomie–décortication ou pour la PPE mais avec une survie atteignant jusqu'à 68 mois pour un patient ayant subi une PPE. (129)

En 1997, **H. NOMORI, H. HORIO, R. KABAYASHI et al** rapportent le cas de cette patiente atteinte d'un MPM avec métastase infra diaphragmatique et qui a survécu au-delà de 63 mois suite à une PPE. (130)

Dans cet article de **D.H. ZHANG et al** de 1993 a été mis en évidence une survie au-delà de 3 ans pour 8,8% des 42 patients d'une étude avec un traitement par chirurgie et chimiothérapie pour 31 malades. (148)

De même en 1990, **S. GEROULANOS et al** ont décrit une survie de 13 ans chez un patient atteint de MPM après traitement par PPE (moyenne de survie allant de 0,2 à 54 mois). (131)

En 1986, **M.J. DAVALLE et al** décrivent des survies prolongées dans une étude de 33 patients ayant subi une PPE (8 patients : 24 mois, 5 patients : 36mois, 1 patient : 59 mois, 1 patient : 60 mois et 1 patient : 82 mois). (149)

Dans l'article de 1991 de **D.J. SUGARBAKER et al**, il a été remarqué une augmentation de la survie des patients si leur traitement par chirurgie était complété par une chimiothérapie (CYCLOPHOSPHAMIDE, DOXORUBICINE et CISPLATINE) plus ou moins associée à la radiothérapie. (150)

### III. SURVIE PROLONGEE ET FACTEURS PRONOSTIQUES :

#### A. GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE :

Plusieurs articles ont montré l'importance des facteurs pronostiques. (151, 152, 153, 154)

Ceux-ci ont été exposés dans notre première partie. Ainsi, certains facteurs restent évidents (que ce soit en analyse univariée ou multivariée), il s'agit :

- De l'âge inférieur à 65 ans
- De la conservation d'un bon état général
- D'une extension pleurale limitée sans envahissement ganglionnaire ainsi les stades I selon la classification de BUTCHART modifiée.
- Du type histologique épithélial.
- De la présence d'un épanchement pleural
- De l'absence de douleur thoracique
- De l'absence de dyspnée

D'autres facteurs sont trouvés simplement en analyse univariée comme :

- Le sexe féminin
- Un délai d'évolution supérieur à 10 mois.

De même, en analyse univariée, on remarque dans la biologie des facteurs de mauvais pronostics tels que :

- Thrombocytose (plaquettes supérieures à 400 000)
- Anémie (taux non précisé)
- Hyperleucocytose (limite supérieure non précisée)
- Elévation des LDH sériques (limite supérieure non précisée)

**En 1990, J.R. VIALLAT et al** appuient sur le caractère essentiel du type histologique épithélial (ou mixte) mais montre l'influence du sexe féminin dans le pronostic ainsi qu'un âge inférieur à 50 ans, un bon état général et une absence de douleur thoracique. (117)

**En 2001, A.E. MARTIN UCAR et al** montrent que la chirurgie sera bénéfique sur la survie si elle est pratiquée chez des patients ayant un mésothéliome malin de type épithélial et un bon état général. (115)

**En 2000**, dans l'article de **DIENEMANN et al**, les stades I et II (selon IMIG) apparaissent comme meilleurs pour la survie d'autant plus s'ils sont associés à une chimiothérapie ou à une radiothérapie (à noter également le type épithélial, l'âge en dessous de 50 ans et le sexe féminin). (118)

**En 1999, V.W. RUSCH et al** dans une étude multivariée montrent que le stade, l'histologie, le sexe, la thérapie adjuvante mais non le type de chirurgie (PPE ou PD) sont significatifs dans la survie. (119)

**DE PANGHER et al**, dans un article de **1993**, montrent que les facteurs pronostiques sont plus importants que le traitement dans la survie. (120)

**C. BOUTIN et al**, démontrent en 1993 une différence importante dans la survie entre le stade IA et IB selon la classification de BUTCHART modifiée. (122)

Il en est de même de **J.R. VIALLAT en 1993** (sur une série de 188 patients, selon que le stade était à IA ou IB, la survie moyenne était respectivement de 32 et 7 mois). (123)

## **B. APPLICATION AUX PATIENTS DE NOTRE ETUDE:**

**Le patient n°1** – Monsieur A, rassemble des facteurs de bon pronostic : âge inférieur à 62 ans, absence d'altération de l'état général lors du diagnostic, un type histologique **épithélial** avec une survie totale très élevée à 84 mois (stade bas : IA).

**Le patient n°2** – Monsieur C, était âgé de 48 ans lors du diagnostic, il n'existait pas d'altération de l'état général, pas de dyspnée ni de douleur thoracique.

Le type histologique était **épithélial tubulo-papillaire**.

Le patient a pu bénéficier d'une PPE. Le stade était bas (IB).

**Le patient n°3** – Monsieur CH, était plus âgé lors du diagnostic (76 ans) mais ne présentait pas d'altération de l'état général ni de douleur thoracique, ni de dyspnée. L'histologie était favorable avec un type **épithélial tubulo-papillaire bien différencié dans sa forme débutante**.

Le traitement a été chirurgical. Le stade était bas (IB).

Monsieur F – **Patient n°4**, était âgé de 62 ans lors du diagnostic.

On ne notait pas d'altération de l'état général, ni de dyspnée, ni de douleur thoracique.

Le type histologique était **épithélial**.

Le traitement a été chirurgical. Le stade était IB.

Monsieur G – **patient n°5**, était âgé de moins de 65 ans lors du diagnostic.

La biologie initiale était normale.

Par contre, on notait une altération de l'état général avec douleur thoracique et dyspnée.

Le traitement a été uniquement symptomatique.

On notait une histologie de type **épithélial papillaire bien différencié** pour un stade initial IB

Monsieur GR – **patient n°6**, était âgé de 71 ans lors du diagnostic.

Il n'existait pas d'altération de l'état général, pas de douleur thoracique ni de dyspnée.

Le type histologique de la tumeur était **épithélial papillaire bien différencié**.

Il a bénéficié d'un traitement chirurgical précédé d'une chimiothérapie.

Le stade initial de la maladie était IB.

**Le patient n°7** – Monsieur I, présentait un âge limite (68 ans lors du diagnostic) sans altération de l'état général ni douleur thoracique, ni dyspnée.

Le stade était élevé (stade IIA).

L'histologie du mésothéliome était **épithélial papillaire superficiel bien différencié**.

**Le patient n°8** – Monsieur L, était âgé de 48 ans lors du diagnostic.

Il n'existait pas d'altération de l'état général, ni de douleur thoracique, ni de dyspnée.

Le stade de la maladie était IB selon la classification de BUTHCART modifiée.  
L'histologie de la tumeur était de type **épithéliale**.

**Le patient n°9** – Monsieur R, était jeune et en bon état général lors du diagnostic.  
La maladie a été découverte à un stade initial IB.  
Il a pu bénéficier d'une chirurgie radicale avec un traitement adjuvant.  
L'histologie était de type **épithélial bien différencié**.

**La patiente n°10** – Madame S, était âgée de 67 ans lors du diagnostic.  
Le sexe féminin apparaît comme facteur de bon pronostic dans l'article de **J.R. VIALLAT et al en 1990**. (117)  
Il s'agissait d'un stade IIA selon BUTCHART modifiée et le type histologique était **épithélial avec invasion minime**. La patiente a pu bénéficier d'une pleurectomie – décortication.

### C. RESUME DES FACTEURS PRONOSTIQUES DES 10 CAS ETUDIES:

Dans le tableau qui suit, nous avons comptabilisé le nombre de facteurs de bons pronostics de chaque patient.

| P \ FP | FP  |     |     |     |     |     |     |     |     | EPB | RE   |
|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
|        | FP1 | FP2 | FP3 | FP4 | FP5 | FP6 | FP7 | FP8 | FP9 |     |      |
| N°1    | -   | +   | +   | +   | +   | +   | +   | +   | -   | -   | 7+/9 |
| N°2    | -   | +   | +   | +   | +   | +   | +   | +   | -   | -   | 7+/9 |
| N°3    | -   | -   | +   | +   | -   | +   | +   | +   | -   | +   | 5+/9 |
| N°4    | -   | +   | +   | +   | -   | +   | +   | +   | -   | -   | 6+/9 |
| N°5    | -   | +   | -   | -   | -   | +   | +   | +   | -   | +   | 4+/9 |
| N°6    | -   | -   | +   | +   | -   | +   | +   | +   | +   | +   | 6+/9 |
| N°7    | -   | -   | +   | +   | -   | +   | -   | +   | -   | +   | 4+/9 |
| N°8    | -   | +   | +   | +   | -   | +   | +   | +   | -   | -   | 6+/9 |
| N°9    | -   | +   | -   | +   | -   | +   | +   | +   | -   | -   | 5+/9 |
| N°10   | +   | -   | +   | -   | -   | +   | -   | +   | -   | -   | 4+/9 |

#### LEGENDE :

FP = Facteurs de Bon Pronostic

P = Patients

« + » = Présent

« - » = Absent

RE = résultats

EPB = épithélial papillaire bien différencié

FP1 = sexe féminin

FP2 = âge inférieur à 65 ans lors du diagnostic

FP3 = absence d'altération de l'état général

FP4 = absence de douleur thoracique

FP5 = absence de dyspnée

FP6 = présence d'un épanchement pleural

FP7 = stade bas (stade I selon la classification de BUTCHART modifiée)

FP8 = histologie épithéliale

FP9 = délai d'évolution de la maladie supérieur à 10 mois

Si on rapporte le nombre de facteurs de bons pronostics par patient par rapport à la survie en mois, on remarque qu'il n'y a pas de lien proportionnel entre les deux. Les survies les plus longues sont en rapport avec le type épithélial papillaire bien différencié.

#### **D. DISCUSSION ET REVUE DE LA LITTÉRATURE CONCERNANT LE MPM EPITHELIAL :**

L'observation de ces différents cas montre un point commun essentiel qu'est l'histologie.

En effet, les 10 patients longs survivants présentent **une histologie épithéliale**.

Ainsi **en 1996, ADAM VI et al** montrent l'augmentation de la survie pour des mésothéliomes malins diffus de type épithélial sur une observation de 92 patients (de 1950 à 1980). (155)

Parmi ces 10 patients, on en recense **7 étant épithéliaux papillaires et 6 épithéliaux papillaires bien différenciés**.

Le point essentiel de notre travail repose sur cette donnée.

En effet, **E.J. MARK et al en 1993** dans Arch A Pathol (156) mettent en évidence les longues survies observées pour les patients atteints d'un mésothéliome épithélial papillaire bien différencié (forme rare et d'autant plus si elle est située au niveau pleural).

**En 1981, A. FOYLE et al** (157) avaient déjà mis en évidence une longue latence d'évolution des mésothéliomes de type papillaire bien différencié.

**En 1997, R.L. ATTANOOS et A.R. GIBBS** décrivent le mésothéliome papillaire bien différencié comme tumeur maligne « border line » au même titre que les mésothéliomes multicystiques. (158)

**En 2000, K. SHUKUNAMI et al** mettent également en évidence cette latence du mésothéliome papillaire bien différencié en insistant sur l'absence de traitement

standart et les rares localisations pleurales existantes de ce type histologique (il existerait quand même un succès des carboplatines dans ces formes). (159) .

**En 2001, K.J. BUTNOR et al** affirment l'évidence d'un meilleur pronostic des formes rares papillaires de mésothéliome malin, sous groupe des mésothéliomes épithéliaux. Ils les considèrent comme ayant un bas pouvoir malin et une longue latence d'évolution. (160)

#### **IV. PERSPECTIVES:**

1. Recherche de marqueurs de biologie moléculaire de bon pronostic.

2. Rôle pronostique du PET-SCAN à préciser.

3. Conduite à tenir devant les patients à risque ayant présenté une exposition à l'amiante (nombre en augmentation croissante).

4. Pourquoi le MPM de type épithélial papillaire bien différencié est-il associé à de longues survies? Pas de réponses pour le moment.

Les caractéristiques génétiques et de biologie moléculaire de ces sous-groupes aboutissent-ils à des clones de cellules tumorales d'agressivité moindre?

5. A propos de la prévention :

Quelle conduite à tenir devant des lésions histologiques minimales, des images scanographiques, des aspects thoracoscopiques ?

Faut-il prendre pour modèle les lésions précancéreuses bronchiques ?

En effet, à chaque lésion correspond une attitude particulière.

# CONCLUSION

**A.**

Les MPM à survie prolongée existent.

Sur la liste obtenue, comportant 180 patients, nous avons obtenu 10 patients présentant des MPM associés à une survie prolongée (survie strictement supérieure à 30 mois) soit 5,5%.

**B.**

Il s'agit de types épithéliaux dans 100% des cas.

Le type épithélial papillaire bien différencié représente 4cas sur 10 soit 40% des MPM à survie prolongée de notre série et 2,2% de la liste complète des MPM répertoriés.

**C.**

Chaque patient rassemble au moins 4 facteurs de bon pronostic reconnu dans la littérature (minimum de 4 et maximum de 7).

**D.**

Chaque patient a bénéficié d'un traitement spécifique mais l'hétérogénéité des traitements, le nombre limité de cas et l'absence de population témoin sans aucun traitement ne permet de tirer aucune conclusion sur l'efficacité de ces traitements quant à la survie.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Vogelzang NO, Rusthoven J, Paoletti P et al. Phase III single-blinded study of pemetrexed + cisplatin vs cisplatin alone in chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma. *Proceedings of the American society of clinical oncology* 2002; 21; 2a: 5.
2. Boutin C, Nussbaum E, Monnet I et al. Intrapleural treatment with recombinant gamma-interferon in early stage malignant pleural mesothelioma. *Cancer* 1994;74:2460-7.
3. Iwatsubo Y, Pairon J.C, Boutin C et al. Pleural Mesothelioma: Dose-Response Relation at low levels of asbestos exposure in a french population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;148:133-42.
4. Wolff. *Die Lehre von der Krebkrank* 1911;ii:834.
5. Wagner E. Das tuberkelähnliche Lymphadenom. *Arch Heilk* 1870; 11: 495-525.
6. Klemperer P, Rabin C. Primary neoplasms of the pleura. A report of five cases. *Arch Pathol* 1931;11:385-412.
7. Cases records of the Massachusetts General Hospital (case 33111). *N Engl J Med* 1947;236:406-412
8. Mark EJ, Yokoi T. Absence of evidence for a significant background incidence of malignant mesothelioma apart from asbestos exposure. *Ann NY Acad Sci* 1991;643:196-204.
9. Wagner J, Sleggs C, Marchand P. Diffuse pleura mesothelioma and asbestose exposure in the North Western Cape Province. *Ind Med* 1960;17:260-7.
10. Suzuki Y. Pathology of human malignant mesothelioma - preliminary analysis of 1,517 mesothelioma cases. *Ind Health* 2001;39:183-5.

11. Neumann V, Gunthe S, Mülle KM et al. Malignant mesothelioma - German mesothelioma register 1987-1999. *Int Arch Occup Environ Health* 2001;74:383-95.
12. Zellos LS, Sugarbaker DJ. Diffuse malignant mesothelioma of the pleural space and its management. *Oncology (Huntingt)* 2002;16:907-13; discussion 916-7,919-20,925.
13. Neumeister W, Gillissen A, Rasche K et al .Pleural mesothelioma.1: History, epidemiology, clinical aspects( symptoms, diagnosis). *Med Klin* 2001;96:722-9.
14. Wagner J, Sleggs C, Marchand P. Diffuse pleura mesothelioma and asbestose exposure in the North Western Cape Province. *Ind Med* 1960;17:260-7.
15. Bianchi C, Ramani L, Bianchi T. Concurrent malignant mesothelioma of the pleura and hepatocellular carcinoma in the same patient: a report of five cases. *Ind Health* 2002;40:383-7.
16. Bianchi C, Brollo A, Ramani L et al. Asbestos exposure in malignant mesothelioma of the pleural: a survey of 557 cases. *Ind Health* 2001;39:161-7.
17. Sahin AA, Coplu L, Selcuk ZT et al.Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT findings in 84 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:533-7.
18. Iwatsubo Y, Pairon J.C, Boutin C et al. Pleural Mesothelioma: Dose-Response Relation at low levels of asbestos exposure in a french population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1998;148:133-42.
19. Sluis-Kremer GK: Asbestos disease at low exposure after long residence times. *Ann NY Acad Sci* 1991;643:182-193.
20. Mossman BT, Bignon M, Corn M et al. Asbestos: Scientific developments and implication for public policy. *Science* 1990;247:294-301.

21. Yazicioglu S, Ilcayto R, Balci K et al. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial caused by tremolite dust. *Thorax* 1980;35:564-569.
22. Nicholson WJ. Comparative dose response relationship of asbestos fiber types: magnitudes and uncertainties. *Ann NY Acad Sci* 1991;643:74-84.
23. Wagner JC, Berry G, Pooley FD. Mesotheliomas and asbestos type in asbestos textile workers study of lung contents. *Br Med J* 1982;285:603-606.
24. Yano E, Wang M, Wang XR et al. Cancer mortality among workers to amphibole-free chrysotile asbestos. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 538-543.
25. Epler GR, Fitz Gerald MX, Gaensler EA et al. Asbestos-related disease from household exposure. *Respiration* 1980;39:229-240.
26. Vianna NJ, Polan AK. Non-occupational exposure to asbestos and malignant mesothelioma in females. *Lancet* 1978;1:1061-1063.
27. IARC (International Agency for Research on Cancer). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: man made vitreous fibres. 2002; vol 81. Lyon, France.
28. Stanton MF, Wrench C. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:797-821.
29. Suzuki Y. Carcinogenic and fibrogenic, effects of zeolites: preliminary observations. *Environ Res* 1982;27:433-445.
30. Lili R. Fibrous zeolites and endemic mesothelioma in Cappadocian, Turkey. *J Occup Med* 1981;23:548-550.
31. Leineweber JP. Dust chemistry and physics: mineral and vitreous fibres. *IARC Sci Publ* 1980; 30:881-990.

32. Baris I, Artvinli M, Sahin A et al. Occurrence of pleural mesothelioma. Chronic fibrosing pleural and calcified ppleural plaques in Turkey in relation with environmental pollution by mineral fibers. *Rev Fr Mal Respir* 1979;7:687-694.
33. Artvinli M, Baris YI. Malignant mesotheliomas in a small village in the Anatolian of Turkey: an epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 1979;63:17-22.
34. Bignon J, Brochard P, Sebastien P. Asbestos pathology: clinical aspects epidemiological data and prevention. *Schweiz Med Wochenschr* 1982;112:177-185.
35. Boman G, Schubert V, Svane B et al. Malignant mesothelioma in Turksh immigrants residing in Sweden. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:108-112.
36. Sebastien P, Gaudichet A, Bignon J et al. Zeolite bodies in human lungs from Turkey. *Lab Invest* 1981;44 :420-425.
37. Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA. Non asbestos related malignant mesothelioma. *Cancer* 1984;54:351-360.
38. Meyniard O, Boissonnas A, Laisne MJ et al. Chronic pneumonia caused by parffin oil and pleural modifications : mesothelial hyperplasia and mesothelioma. *Rev Fr Mal Respir* 1980;8:259-263.
39. Anderson KA, Hurley WC, Hurley BT et al. Malignant pleural mesothelioma following radiotherapy in a 16-year-old boy. *Cancer* 1985;56:273-6.
40. Lerman Y, Learman Y, Schachter P et al. Radiation associated malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 1991;46:463-4.
41. Brochard P. Epidemiological approach to mesothelioma. *Rev Prat* 1997;47:1326-32.
42. Cavazza A, Travis LB, Travis WD et al. Post-irradiation malignant mesothelioma. *Cancer* 1996;77:1379-85.

43. Mizuki M, Yukishige K, Abe Y et al. A case of malignant pleural mesothelioma following exposure to atomic radiation in Nagasaki. *Respirology* 1997 ;2:201-5.
44. Falchero L, Coiffier B, Guibert B et al. Malignant mesothelioma of the pleura following radiotherapy of Hodgkin disease . *Bull Cancer* 1996;83:964-8.
45. Hahn FF, Lundgren DL. Pulmonary neoplasms in rats that inhaled cerium-dioxide. *Toxicol Pathol* 1992;20:169-78.
46. Carbone M. Simian virus 40 and human tumors: It is time to study mechanisms. *Cell Biochem* 1999;76:189-93.
47. Gibbs AR, Jasani B, Pepper C et al. SV 40 DNA sequences in mesotheliomas. *Dev Biol Stand* 1998;94:41-5.
48. Brochard P. Epidemiological approach to mesothelioma. *Rev Prat* 1997;47:1326-32.
49. Carbone M, Kratzke RA, Testa JR. The pathogenesis of mesothelioma. *Semin Oncol*,29;2002.
50. Testa JR, Carbone M, Hirvonen A et al. A multi institutional study confirms the presence and expression of Simian Virus 40 in human pleural mesothelioma. *Oncogene* 1994;9:1781-1790.
51. Roviario GC, Sartori F, Calabro F et al. The association of pleura mesothelioma and tuberculosis. *Am Rev Resp Dis* 1982;126:569-571.
52. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S et al. Genetic susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian Region of Turkey. *Lancet* 2001;357:444-5.
53. Ascoli V, Scalzo CC, Bruno C et al. Familial pleural malignant mesothelioma : clustering in three sisters and one cousin. *Cancer Lett* 1998;130:203-7.

55. Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale et clinique des personnes exposés à l'amiante. Rev Mal Respi.1999;16:1356-62.
56. De Vuyst P. Physiopathology of pleural diseases. Rev Prat 1997;47:1249-7.
57. Furalev VA, Kravchenko IV, Vasil'eva LA et al. Cytotoxic effects of macrophages and asbestos on transformed rat mesothelial cells. Bull Exp Biol Med 2002;133:71-3.
58. Fung H, Kow YW, Van Houten B. Asbestos increases mammalian AP-endonuclease gene expression, protein levels, and enzyme activity in mesothelioma cells;Cancer Res 1998 15;58:189-94.
59. Wylie AG, Skinner HC, Marsh J et al. Mineralogical features associated with cytotoxic and proliferative effects of fibrous talc and asbestos on rodent tracheal epithelial and pleural mesothelial cells. Toxicol Appl Pharmacol 1997;147:143-50.
63. Strickler HD, Rosenberg PS, Devesa SS et al. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. Jama 1998;279:292-295.
65. Galateau-Sallé F. Anatomie pathologique et génétique moléculaire des mésothéliome malins; In Oncology thoracique. Synthèse et perspectives. Paris ; Margaux Orange Editions,2002;p 73-92.
66. Bénard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission. Chest 1998;114:713-22.
67. Benard F, Sterman D, Smith RJ et al. Metabolic imaging of malignant pleural mesothelioma with fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Chest 1998;114:713-722.

68. Flores RM, Akhurst T, Gonen M et al. FDG-PET predicts survival in patients with malignant pleural mesothelioma. *Proceeding of the American society of clinical oncology*. 2003;21;620:2495.
69. International mesothelioma interest group. A proposed of new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1995;108:1122-8.
70. Blanc FX, Atassi K, Bignon J et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy in pleural disease: a 6-year retrospective study. *Chest* 2002;121:1677-83.
71. Boutin C, Rey F. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 1: Diagnosis. *Cancer* 1993 15;72:389-93.
72. Voloshin IaM, Opanasenko NS. Clinical course, diagnosis and treatment of mesothelioma of the pleura. *Klin Khir* 1998; (4):35-6.
73. Ruffié P, Lehmann M, Galateau-Salle F et al. Standarts , options et recommandations pour les patients atteints de mésothéliome malin de la plèvre. *Bull Cancer* 1998;85:545-61.
74. Robinsin BWS et Chahinian AP. Mesothelioma. Londres. Dunitz,2002:359 p.
75. Galateau-Salle F. Données récentes dans le diagnostic des mésothéliomes pleuraux , un spectre lésionnel qui n'a pas fini de nous etonner. *Ann Pathol* 2000;20:545-50.
76. Betta PG. The role of immunohistochemistry in the diagosis of malignant mesothelioma *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:186-7.
77. Moran CA, Wick MR, Suster S. The role of immunohistochemistry in the diagnosis of malignant mesothelioma. *Sem Diag path* 2000;17:178-83.

78. Ordonez NG, Tornos C. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the pleura with epithelial and rhabdomyoblastic differentiation: report of a case clinically simulating mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1515-21.

79. Kaiser K, Bohm G, Blum S et al. Glyco- and immunohistochemical refinement of the differential diagnosis between mesothelioma and metastatic carcinoma and survival analysis of patients. *J Pathol* 2001;175-80.

80. Tot T. The value of cytokeratins 20 and 7 in discriminating metastatic adenocarcinomas from pleural mesotheliomas. *Cancer* 2001;(10):2727-32.

81. Gonzalez-Lois C, Ballestin C, Sotelo MT et al. Combined use of novel epithelial (MOC-31) and mesothelial (HBME-1) immunohistochemical markers for optimal first line diagnostic distinction between mesothelioma and metastatic carcinoma in pleura. *Histopathology* 2001;38:528-34.

82. Han AC, Peralta-Soler A, Knudsen KA et al. Differential expression of N-cadherin in pleural mesothelioma and E-cadherin in lung adenocarcinomas in formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *Hum Pathol* 1997;28:641-5.

83. Mayall FG, Gibbs AR. The histology and immunohistochemistry of small cell mesothelioma. *Histopathology* 1992;20:47-51.

84. Bard M, Ruffié P. Malignant pleural mesothelioma . Present data and perspectives for treatment. *Presse Med* 2002;31:412-9.

85. 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.

86. Davis SR, Tan L, Ball DL. Radiotherapy in the treatment of malignant mesothelioma of the pleura, with special reference to its use in palliative. *Australas Radiol* 1994;38:212-214.

87. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13:4-9.
88. Kamiya I, Umeda T, Kako T. A case of panpleuropneumectomy for diffuse pleural mesothelioma. *Kyobu Geka* 1998;51:793-6.
89. Rusch VW, Vankatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma managed surgically. *Ann Thrac Surg* 1999;68:1799-800.
90. Fry WA, Khandekar JD. Parietal pleurectomy for malignant pleural effusion. *Ann Surg Oncol* 1995;2:160-4.
91. *Sculier Lung Cancer* 2002;38:111-121.
92. Grondin SC, Sugarbaker DJ. Pleuropneumectomy in the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1999;6:450S-454S.
93. Evrard C, Icard P, Le Rochais JP. Pleural mesothelioma ; current knowledge. *Ann Chir* 1999;53:314-23.
94. Colleoni M, Sartori F, Calabro F et al. Surgery followed by intracavitary plus systemic chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *Tumori* 1996;82:53-6.
95. Baas. *Semin oncol* 2002;29:62-69.
97. Kasseyet 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;85:1790-9.
98. Goey SH, Eggermont AM, Punt CJ et al. Intrapleural administration of interleukin in pleural mesothelioma: a phase I-II study. *Br J Cancer* 1995;72:1283-8.

99. Bard M, Ruffié P. Mesotheliome pleural malin : données actuelles et perspectives pour le traitement. *Press Med* 2003;31:412-419.
100. Sexl V, Wagner L, Wiesholzer M et al. Treatment of a patient with malignant mesothelioma with interferon-alpha 2 based on in vitro sensitivity tests. *Clin Investig* 1994;72:317-20.
101. Astoul P, Bertault-pres P, Durand A et al. Pharmacokinetics of intrapleural recombinant interleukin-2 in immunotherapy for malignant pleural effusion. *Cancer* 1994;73:308-13.
102. Takagi K, Tsuchiya K, Watanabe Y. Surgical approach to pleural diffuse mesothelioma in Japan. *Lung Cancer* 2001;31:57-65.
103. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine post operative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma : results in 183 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;117:54-65.
104. Schwarzenberg P, Harrisson L, Weinacker A et al. The treatment of malignant mesothelioma with a gene modified cancer cell line: A phase I study. *Hum Gene Ther* 1998;9:2641-9.
105. Schwarzenberg P, Harrisson L, Weinacker et al. Gene therapy for malignant mesothelioma: a novel approach for an incurable cancer with increased incidence in Louisiana. *J La Staate Med Soc* 1998;150:168-74.
106. Hegmans JPJJ, Knipers H, Radosevic K et al. Isolation of antibodies from a semi synthetic phage-antibody display library to mesothelioma specific cell surface molecules. *Grantham* 1999.
107. Yang CT, You L, Yeh CC et al. Adenovirus-mediated p14 arf gene transfer in human mesothelioma cells. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:636-641.

108. Pataer A, Smythe WR, Yur et al. Adenovirus-mediated Bak gene transfer induces apoptosis in mesothelioma cell lines. *J Thrac Cardiovasc Surg* 2001;121:61-67.
109. Giulano M, Catalano A, Strizzi L et al. Adenovirus-mediated wild type p53 overexpression reverts tumorigenicity of mesothelioma cells. *Int J Mal Med* 2000;5:591-596.
110. Frizdle SP, Erim J, Zhou J et al. Reexpression of P16 INK 4a in mesothelioma cells results in cell cycle arrest, cell death, tumor suppression and tumor regression. *Oncogene* 1998;16:3087-3095.
111. Pass HI, Mew DJY, Carbone M et al. Inhibition of hamster mesothelioma tumorigenesis by an antisense expression plasmid to the insulin like growth factor-1 receptor. *Cancer Res* 1996;56:4044-4048.
112. Marzo AL, Fitz Patrick DR, Robinson BW et al. Antisense oligonucleotide specific for transforming growth factor beta 2 inhibit the growth of malignant mesothelioma in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1997;57:3200-3207.
113. Waheed I, Guo ZS, Chan GA et al. Antisense to SV 40 early gene region induces growth arrest and apoptosis in T-antigen-positive human pleural mesothelioma cells. *Cancer Research* 1999;59:6068-6073.
114. Boutin C, Viallat JR, Van Zindwijk et al. Activity of intrapleural recombinant gamma-interferon in malignant mesothelioma. *Cancer* 1991;67:2033-7.
115. Martin-Ucar AE, Edwards JG, Rengajaran A et al. Palliative surgical debulking in malignant mesothelioma. Predictors of survival and symptom control. *Eur J Cardiothoracic Surg* 2001;20:1117-21.
116. Pisani RJ, Colby TV, Williams DE. Malignant mesothelioma of the pleura. *Mayo Clin Proc* 1988;63:1234-44.

117. Viallat JR, Farisse P, Rey F et al. Epidemiology and etiology of mesothelioma. *Rev Prat* 1990;41:1842-5.
118. Dieneman H, Trainer C. Mesothelioma of the pleura and peritoneum. Diagnosis and therapeutic sequelae. *Chirurg* 2000;887-93.
119. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999;68:1799-804.
120. De Pangher Manzini V, Brollo A, Franceschi S et al. Prognostic factors of malignant mesothelioma of the pleura. *Cancer* 1993;72:410-7.
121. Antman KH, Blum RH, Greenberger JS et al. Multimodality therapy for malignant mesothelioma based on a study of natural history. *Am J Med* 1980;68:356-362.
122. Boutin C, Rey F, Gouvernet J et al. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. *Cancer* 1993;72:394-404.
123. Viallat JR, Boutin C, Rey F et al. Malignant mesothelioma : study of prognostic factors in a series of 188 cases. *Arch Anat Cytol Pathol* 1993;41:205-11.
124. Ruffié P, Feld R, Minkin S et al. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1157-68.
125. Gregor A, Parkes RW, Du Bois R et al. Radiographic progression of asbestosis : preliminary report. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:147-56.
126. Fischbein A, Suzuki Y, Selikoff IJ et al. Unexpected longevity of a patient with malignant pleural mesothelioma: report of a case.

127. Klima M, Spjut HJ, Bossart MI et al. Malignant pleural mesothelioma with 14-year survival : a case report and electronmicroscopic study. *J Surg Oncol* 1982; 20:253-9.
128. Brenoe J, Engel PJ. Malignant mesothelioma of the pleura with an unusual course. *Ugeskr Laeger* 1993; 155:2815-7.
129. Lampl L, Jakob R. How should we treat malignant pleural mesothelioma? *Acta Chir Hung* 1999;38:87-90.
130. Nomori H, Horio H, Kobayashi R et al. Long survival after extrapleural pneumonectomy for pleural malignant mesothelioma with metastasis to infradiaphragmatic lymph node. *Scand Cardiovasc J* 1997;31:237-9.
131. Geroulanos S, Lampe P, Hafner F et al. Malignant pleural mesothelioma: diagnosis, therapy and prognosis. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1990 20 ;79:361-7.
134. Ruffié P. Treatment of pleural tumors. *Rev Prat* 1990;40:185-3.
135. Boutin C, Viallat JR, Astoul P. Treatment of mesothelioma with interferon gamma and interleukin 2. *Rev Pneumol Clin* 1990;46:211-5.
136. Astoul P, Viallat JR, Laurent JC et al. Intrapleural recombinant IL-2 in passive immunotherapy for malignant pleural effusion. *Chest* 1993;103:209-13.
137. Castagneto B, Zai S, Mutti L et al. 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.
138. Ménard O, Seigneur J, Lamy P. Remission of malignant pleural mesothelioma using high-dose cisplatin in monochemotherapy. *Rev Mal Respir* 1991;8:413-7.
139. Aisner J. Current approach to malignant mesothelioma of the pleura. *Chest* 1995;107:5332-44.

140. Ryan CW, Herndon J, Vogelzang NJ. A review of chemotherapy trials for malignant mesothelioma. *Chest* 1998;113:566-73.
141. Chahinian AP, Antman K, Goutsou M et al. 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.
143. Sugarbaker DJ, Norberto JJ. Multimodality management of malignant pleural mesothelioma. *Chest* 1998;113:561-5.
144. Allen KB, Faber LP, Warren WH. Malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy and pleurectomy. *Chest Surg Clin Nam* 1994;4:113-26.
145. Byrne MJ, Davidson JA, Musk AW et al. Cisplatin and gemcitabine treatment for malignant mesothelioma: a phase II study. *J Clin Oncol* 1999;17:25-30.
146. Nowak A, Byrne M, Williamson R et al. Multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine in malignant mesothelioma. *Ann Oncol* 2000;1154:109A.
147. Van Haarst JW, Burgers JA, Manegold CH et al. Multicenter phase II study of gemcitabine et cisplatin in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2000;2952:18A.
148. Zhang DH, Chou DH, Pan WS. Pleural mesothelioma: a clinicopathologic study of 42 cases. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 1993 ;32:587-90.
149. DaValle MJ, Faber LP, Kittle CF et al. Extrapleural pneumonectomy for diffuse, malignant mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 1986 ;42:612-8.
150. Sugarbaker DJ, Heher EC, Lee TH et al. Extrapleural pneumonectomy, chemotherapy, and radiotherapy in the treatment of diffuse malignant pleural mesothelioma. *J thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:10-4.

151. Ruffié P, Lehmann M, Galateau-Salle F et al. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de mésothéliome malin de la plèvre. *Bull Cancer* 1998 ;85 :545-61.

152. Edwards JG, Abrams KR, Lovement JN et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax* 2000;55:731-5.

153. Curran D, Sahmond T, Therasse P et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Experience (EORTC). *J Clin Oncol* 1998;6:145-5.

154. Hemdon JE, Green MR, Chahinian AP et al. Factos predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113:72-31.

155. Adams VI, Unni KK, Muhm JR et al. Diffuse malignant mesothelioma of pleura. diagnosis and survival in 92 cases. *Cancer* 1986;58:1540-51.

156. Mark EJ, Shin DH. Diffuse malignant mesothelioma of the pleura: a clinicopathological study of 6 patients with a prolonged symptom-free interval or extended survival after biopsy and a review of the literature of long-term survival. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1993;422:445-51.

157. Foyle A, Al-Jabi M, McCaughey Wt et al. Papillary peritoneal tumors in women. *Am J Surg Pathol* 1981;5:241-9.

158. Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1997;30:403-18.

159. Shukunami K, Hirabuki S, Kaneshima M et al. Well-differentiated papillary mesothelioma involving the peritoneal and pleural cavities: successful treatment by local and systemic administration of carboplatin. *Tumori* 2000;86:419-21.

160. Butnor KJ, Sporn TA, Hammar SP et al. Well-differentiated papillary mesothelioma. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1304-9.

# ANNEXES

**EFFICACITE DES TRAITEMENTS COMBINES DANS LE MESOTHELIOME  
PLEURAL MALIN. DIVERSES THERAPIES ADJUVANTES A UNE CHIRURGIE  
RADICALE ONT ETE EVALUEES.**

L'analyse en sous-groupe montre un bénéfice de ces thérapies chez des patients regroupant des facteurs de bon pronostic (stade précoce, mésothéliome épithélial)

| <b>Protocole</b>       | <b>n</b>    | <b>Mortalité /<br/>morbidité (%)</b> | <b>MS<br/>(sem)</b> | <b>Survie<br/>1an</b> | <b>Survie<br/>2ans</b> | <b>Survie<br/>5ans</b> |
|------------------------|-------------|--------------------------------------|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|
| PEP+RT+CT<br>stade I   | 183<br>(31) | 3,8 / 50                             | 72<br>(204)         | 68<br>(85)            | 38<br>(68)             | 14<br>(46)             |
| PEP/PD+CT<br>(stade I) | 142<br>(21) | 5,2                                  | 67<br>(120)         | 65<br>(85)            | 35<br>(60)             | 10<br>(25)             |
| PEP/PD+RT              | 57          | 8/.                                  | 88                  | -                     | -                      | -                      |
| PEP+RT+CT              | 83          | 6/-                                  | 48                  | -                     | 30                     | 9                      |
| PEP+RT+CT              | 11          | 0/-                                  | 52                  | 68                    | 33                     | -                      |
| PEP+RT+CT              | 40          | 7,5/30                               | 53                  | 53                    | 22                     | 10                     |
| PD+Ipct+CT             | 28          | 4/8                                  | 68                  | 68                    | 40                     | -                      |
| PD+iPCT+CT             | 13          | 8/-                                  | 36                  | 40                    | 15                     | 0                      |
| EPP+iPDT               | 25          | 12/-                                 | 41                  | -                     | -                      | -                      |
| EPP/PD+iPDT            | 25          | 4/-                                  | 56                  | -                     | -                      | -                      |
| EPP/PD+Ipdt            | 31          | 3,3/-                                | 48                  | -                     | -                      | -                      |

n: nombre de patients, MS: médiane de survie (en semaines), PEP: pneumonectomie extra pleurale, PD: pleurectomie décortication, RT: radiothérapie, CT: chimiothérapie, iPCT: chimiothérapie intra pleurale, iPDT : photothérapie dynamique intra pleurale.

**RESULTAT DE LA PRATIQUE ISOLEE (SANS TRAITEMENT ADJUVANT) DES 2 PROCEDURES CHIRURGICALES  
CURATRICES DU MPM**

On n'observe pas d'effet franc en terme de survie pour aucune de deux procédures chirurgicales. La pneumonectomie extra-pleurale (PEP) se caractérise par une mortalité et une morbidité plus importante que la pleurectomie-décortication (PD).

Récemment, une mortalité inférieure à 5% a été rapportée par une équipe chirurgicale pratiquant la PEP dans le cadre d'association thérapeutique chez des patients sélectionnés.

| Procédure | Auteurs             | n   | Mortalité (%) | Morbidité (sem) | MS (%) | Survie 1 an (%) | Survie 2 ans |
|-----------|---------------------|-----|---------------|-----------------|--------|-----------------|--------------|
| PEP       | Butchart (1976)     | 29  | 31            | 45              | -      | -               | 10           |
|           | De Laria (1978)     | 11  | 0             | -               | 60     | 36              | 18           |
|           | Da Valle (1986)     | 33  | 9             | 24              | 54     | 48              | 24           |
|           | Branscheid (1991)   | 76  | 12            | -               | 41     | 45              | 11           |
|           | Rusch (1991)        | 20  | 15            | 40              | -      | 50              | 30           |
| PD        | Martini (1975)      | 14  | 0             | -               | 64     | 75              | 40           |
|           | Achatzy (1989)      | 118 | 6             | -               | 40     | 30              | 10           |
|           | Brancatisano (1991) | 45  | 2             | 18              | 64     | 58              | 21           |
|           | Soysal (1997)       | 100 | 1             | 22              | 68     | -               | -            |

n : nombre de patients, MS : médiane de survie (en semaines).

VU

NANCY, le 5 **juin** 2003  
Le Président de Thèse

Professeur Y. **MARTINET**

NANCY, le 6 **juin** 2003  
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J. **ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 19 **JUIN** 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. **BURLET**

---

## RESUME DE LA THESE

Notre travail, a porté sur l'étude d'une série de 10 patients présentant un Mésothéliome Pleural Malin et ayant survécu au-delà de 30 mois (médiane de survie allant de 4 à 12 mois dans cette pathologie).

Nous avons recherché les facteurs pouvant intervenir dans ces survies prolongées. Les facteurs de bons pronostics ainsi que la forme rare histologique épithéliale papillaire bien différenciée décrits dans la littérature comme ayant un impact positif pour une survie prolongée sont retrouvés fréquemment parmi les patients de notre travail.

Les traitements réalisés chez nos patients ne sont pas interprétables pour conclure à un impact positif sur la survie.

L'avenir repose sur un éventuel consensus de traitement préventif devant des lésions pré-cancéreuses.

---

## TITRE EN ANGLAIS

### **PLEURAL MALIGNANT MESOTHELIOMA WITH LONG – SURVIVAL : STUDY OF TEN CASES**

---

THESE: MEDECINE GENERALE: ANNEE 2003

---

MOTS CLES: MESOTHELIOME PLEURAL MALIN – SURVIE PROLONGEE -  
FACTEURS DE BONS PRONOSTICS MESOTHELIOME EPITHELIAL PAPILLAIRE  
BIEN DIFFERENCIE

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R.:

Faculté de Médecine de NANCY  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDŒUVRE LES NANCY Cedex

---