



**HAL**  
open science

# La prise en charge du mésothéliome pleural malin : stratégies et perspectives thérapeutiques

Nina Hulin

► **To cite this version:**

Nina Hulin. La prise en charge du mésothéliome pleural malin : stratégies et perspectives thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2018. hal-03297566

**HAL Id: hal-03297566**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297566>**

Submitted on 23 Jul 2021

**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-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-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.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

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

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2018**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**THESE**

Présentée et soutenue publiquement

Le 10 juillet 2018 sur un sujet dédié à :

**LA PRISE EN CHARGE DU MESOTHELIOME PLEURAL MALIN : STRATEGIES  
ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

**par Nina Hulin**

née à Laxou le 09 mai 1990

**Membres du Jury**

Président et directeur de thèse : Monsieur RIHN Bertrand, Professeur en Biochimie et Biologie Moléculaire

Juges :  
Monsieur FERRARI Luc, Professeur en Toxicologie  
Monsieur HARLE Alexandre, Maître de Conférence en Biologie Cellulaire Oncologique  
Monsieur SCHNEEBERGER Dominique, Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2017-2018**

**DOYEN**

Raphaël DUVAL

**Vice-Doyen**

Julien PERRIN

**Directrice des études**

Marie SOCHA

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Présidente, Caroline GAUCHER

**Chargés de Mission**

**Communication**

**Innovation pédagogique**

**Référente ADE**

**Référent dotation sur projet (DSP)**

Marie-Paule SAUDER

Alexandrine LAMBERT

Virginie PICHON

Dominique DECOLIN

**Responsabilités**

**Filière Officine**

**Filière Industrie**

**Filière Hôpital**

**Pharma Plus ENSIC**

**Pharma Plus ENSAIA**

**Pharma Plus ENSGSI**

**Cellule de Formation Continue et Individuelle**

**Commission d'agrément des maîtres de stage**

**ERASMUS**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Xavier BELLANGER

Igor CLAROT

Béatrice FAIVRE

François DUPUIS

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Francine PAULUS

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Chantal FINANCE

Marie-Madeleine GALTEAU

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

François BONNEAUX

Thérèse GIRARD  
 Michel JACQUE  
 Pierre LABRUDE  
 Vincent LOPPINET  
 Alain NICOLAS  
 Janine SCHWARTZBROD  
 Louis SCHWARTZBROD

Gérald CATAU  
 Jean-Claude CHEVIN  
 Jocelyne COLLOMB  
 Bernard DANGIEN  
 Marie-Claude FUZELLIER  
 Françoise HINZELIN  
 Marie-Hélène LIVERTOUX  
 Bernard MIGNOT  
 Blandine MOREAU  
 Dominique NOTTER  
 Francine PAULUS  
 Christine PERDICAKIS  
 Marie-France POCHON  
 Anne ROVEL  
 Gabriel TROCKLE  
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
 Colette ZINUTTI

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
 Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

*Section  
 GNU\**

*Discipline d'enseignement*

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Hématologie, Biologie cellulaire</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Loïc REPPPEL	82	<i>Biothérapie</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

**ENSEIGNANTS (suite)**Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

**PROFESSEUR AGREGE**

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Bertrand RIHN, qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail ainsi que de présider mon jury. Vos travaux sur le mésothéliome sont la raison qui me ravit de vous avoir comme directeur de thèse et président du jury. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis d'effectuer ce travail.

A Monsieur le Professeur Luc FERRARI, pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur Alexandre HARLE, pour avoir accepté de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde sympathie.

A Monsieur Dominique SCHNEEBERGER, pour avoir accepté de juger ce travail. Grâce à cette thèse, nous serons confrères.

A mes parents, sans qui je ne serais pas la personne que je suis aujourd'hui. Pour leur soutien et amour inconditionnel.

A mes amis de la faculté, particulièrement à Ninon, Guillaume et Marie-Eugénie, nous avons partagé tellement plus que nos années de faculté et nous avons encore la vie devant nous.

A mes amis parisiens et nancéens, la vie est plus belle grâce à vous.

A l'AAEPN, qui m'a permis d'être investie dans l'associatif et ma faculté et de passer de sacrées belles années et soirées.

Aux amis de ma mère, qui lors d'un week-end ont testé ma volonté de commencer des études de pharmacie, cette thèse n'aurait jamais pu être écrite sans votre féroce volonté de m'amener sur le « droit chemin ».

## Table des matières

Table des figures :.....	4
Table des tableaux :.....	5
Liste des acronymes : .....	6
1. Introduction.....	7
2. Anatomie et fonction de la plèvre.....	8
3. L’amiante : profil toxicologique.....	10
3.1. Les différents types de fibres .....	10
3.2. Histoire de l’amiante et utilisation.....	11
3.3. Sources d’exposition.....	14
3.4. Profil toxicologique.....	16
3.4.1. Toxicocinétique et métabolisme .....	16
3.4.2. Effets sur la santé par exposition simple ou aiguë.....	17
3.4.2.1. Données animales.....	17
3.4.2.1.1. Inhalation : .....	17
3.4.2.1.2. Ingestion : .....	17
3.4.2.2. Données humaines .....	17
3.4.2.2.1. Toxicité générale :.....	17
3.4.2.2.2. Inhalation : .....	18
3.4.2.2.3. Ingestion : .....	18
3.4.2.2.4. Exposition cutanée/oculaire : .....	19
3.4.3. Effets sur la santé d’une exposition chronique et répétée .....	19
3.4.3.1. Données in vitro et animales .....	19
3.4.3.1.1. Inhalation : .....	19
3.4.3.1.2. Ingestion : .....	20
3.4.3.1.3. Génotoxicité :.....	21
3.4.3.1.4. Cancérogénicité :.....	22
3.4.3.1.5. Toxicité de la reproduction et du développement .....	23
3.4.3.2. Données humaines .....	23

3.4.3.2.1.	Inhalation :	23
3.4.3.2.2.	Ingestion :	24
3.4.3.2.3.	Exposition cutanée/oculaire :	25
3.4.3.2.4.	Génotoxicité :	25
3.4.3.2.5.	Cancérogénicité :	25
3.4.3.2.6.	Toxicité de la reproduction et sur le développement :	26
3.5.	Physiopathologie des fibres d'amiantes	27
4.	Le mésothéliome pleural malin	29
4.1.	Epidémiologie	29
4.2.	Situation française	31
4.3.	Diagnostic	33
4.3.1.	Imagerie	33
4.3.2.	Cytologie	34
4.4.	Physiopathologie	35
4.4.1.	Macroscopie et localisation	35
4.4.2.	Histopathologie	37
4.4.2.1.	Mésothéliome épithélioïde	37
4.4.2.2.	Mésothéliome sarcomatoïde	38
4.4.2.2.1.	Le mésothéliome sarcomatoïde de type « classique »	38
4.4.2.2.2.	Le mésothéliome sarcomatoïde desmoplastique	39
4.4.2.3.	Mésothéliome biphasique ou mixte	41
4.4.3.	Mécanismes de protection, de résistance et d'invasivité	42
4.5.	Classification des mésothéliomes	43
5.	Stratégies thérapeutiques actuelles	46
5.1.	La chirurgie	46
5.2.	La radiothérapie	47
5.3.	La chimiothérapie	49
5.3.1.	Traitements	49
5.3.2.	Molécules et mécanismes d'actions	50

5.3.2.1.	Pémétréxed .....	50
5.3.2.2.	Les sels de platines : cisplatine et carboplatine .....	51
5.3.2.3.	Vinorelbine .....	51
5.3.2.4.	Gemcitabine .....	52
5.4.	Soins palliatifs.....	52
5.5.	Résumé des stratégies thérapeutiques.....	53
6.	Stratégies thérapeutiques en développement.....	54
6.1.	Agents ciblant la mésothéline .....	54
6.1.1.	Expression de la mésothéline .....	54
6.1.2.	Les produits en développement .....	55
6.1.2.1.	Immunotoxine anti-mésothéline (SS1P).....	56
6.1.2.2.	Amatuximab (MORAb-009) .....	56
6.1.2.3.	Vaccins ciblant la mésothéline : CRS-207 .....	57
6.1.2.4.	Immunothérapie par cellules présentant les <i>Chimeric Antigen Receptors-T</i> (CAR-T).....	58
6.1.2.4.1.	Structure d'un « CAR » .....	58
6.1.2.4.2.	Mécanisme d'action .....	59
6.1.2.4.3.	Résultats d'essais cliniques précoces .....	60
6.1.2.4.4.	Perspectives .....	61
6.2.	Agent ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire : bevacizumab .....	62
6.3.	Agent ciblant le <i>Programmed cell Death 1</i> (PD-1) : pembrolizumab.....	65
6.4.	Virus Oncolytique – Galinpepimut-S .....	66
6.1.	Comparatif des produits en développement.....	67
6.1.	Autres exemples de produits en développement .....	67
6.2.	Les échecs .....	70
7.	Conclusion.....	71
	Bibliographie : .....	72

## Table des figures :

Figure 1 : Anatomie de la plèvre et du poumon .....	9
Figure 2 : Importations d'amiante en France en milliers de tonnes (1937-1995).....	13
Figure 3 : Mécanisme et métabolisme des fibres d'amiantes .....	27
Figure 4 : Physiopathologie des fibres d'amiantes .....	28
Figure 5: Distribution des cas incidents de mésothéliome pleural recueillis au sein du PNSM, par âge et par sexe, période 1998-2006.....	30
Figure 6 : Radiographie thoracique.....	34
Figure 7 : Autopsie du poumon d'un homme décédé suite à un mésothéliome.....	36
Figure 8 : Mésothéliome pleural malin présentant une différenciation tubulopapillaire.....	37
Figure 9 : Mésothéliome avec papilles et corps psammomateux .....	38
Figure 10 : Mésothéliome pleural sarcomatoïde présentant des fascicules de cellules atypiques en forme de fuseau avec des noyaux hyperchromatiques .....	39
Figure 11 : Mésothéliome malin desmoplastique .....	40
Figure 12 : Mésothéliome malin desmoplastique .....	40
Figure 13 : Mésothéliome biphasique .....	41
Figure 14 : Formule développée du pémétréxed .....	50
Figure 15 : Formules développées : cisplatine et carboplatine.....	51
Figure 16 : Formule développée de la vinorelbine .....	51
Figure 17 : Formule développée de la gemcitabine .....	52
Figure 18 : Arbre décisionnel pour les stades I à III opérables.....	53
Figure 19 : Arbre décisionnel pour les stades IV ou histologie sarcomatoïde ou inopérables .....	53
Figure 20 : Fréquence et distribution de la mésothéline.....	54
Figure 21 : Stratégies thérapeutiques ciblant la mésothéline .....	55
Figure 22 : Structure d'une cellule CAR-T .....	58
Figure 23 : Différentes générations de CAR .....	59
Figure 24 : Profil de l'étude MAPS .....	63
Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier : Survie globale en fonction du temps depuis randomisation.....	64

## Table des tableaux :

Tableau I : Classification des amiantes .....	11
Tableau II : Consommation d'amiante brut en France par secteurs d'activité - Moyennes quinquennales en tonnes (1951-1975) .....	12
Tableau III: Effet de la taille des fibres d'amiante par inhalation.....	18
Tableau IV : Régime générale tableau 30 : Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante .....	31
Tableau V : Classification TNM-UICC Mésothéliome pleural malin.....	44
Tableau VI : Groupement par stades.....	45
Tableau VII : Doses recommandées pour une radiothérapie conventionnelle fractionnée ....	48
Tableau VIII : CART-meso : Essais cliniques .....	61
Tableau IX : Comparatif des produits en développement .....	67
Tableau X : Liste non-exhaustive des produits en développement .....	68

## Liste des acronymes :

ADN : Acide Désoxyribonucléique  
dNTP : Désoxyribonucléotides  
CAR : *Chimeric Antigen Receptor*  
CAR-T : *Chimeric Antigen Receptor T*  
CART-meso : CAR-T présentant la mésothéline  
CAS : *Chemical Abstracts Service*  
CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire  
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité  
CTLA-4 : *Cytotoxic-T-Lymphocyte associated Antigen 4*  
EGF : *Epithelial Growth Factor*  
FDA : *Food and Drug Administration*  
Gy : Gray  
Ig : Immunoglobuline  
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité  
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique  
mARN : Acide RiboNucléique messenger  
NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*  
NTP : *National Toxicology Program*  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
PC : Pémétréxed/Cisplatine  
PCB : Pémétréxed/Cisplatine/Bevacizumab  
PD-1 : *Programmed cell Death 1*  
PD-L1 : *Programmed cell Death Ligand 1*  
PD-L2 : *Programmed cell Death Ligand 2*  
PNSM : Programme National de Surveillance du Mésothéliome  
REACH : *Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*  
TGF $\beta$  : *Transforming Growth Factor  $\beta$*   
TNF- $\alpha$  : *Tumor Necrosis Factor  $\alpha$*   
Treg : Lymphocyte T régulateur  
UICC : *Union for International Cancer Control*  
VEGF : *Vascular Epithelial Growth Factor*  
WT-1 : *Wilms Tumor 1*

## 1. Introduction

Le mésothéliome est une tumeur rare qui se développe principalement dans la plèvre (environ 90% des cas), le péritoine (environ 10%) et dans une très faible proportion dans le péricarde et la *tunica vaginalis*. Dans cette thèse, nous nous intéresserons surtout au mésothéliome pleural malin dont l'incidence est la plus importante. Le pronostic du mésothéliome pleural est parmi les plus sombres de tous les cancers. Le taux de survie relative à 5 ans des patients diagnostiqués entre 1989 et 1997 était de 7 %. La survie diminue fortement avec l'âge au moment du diagnostic chez les hommes comme chez les femmes (Institut National du Cancer, 2012).

Il est attendu un pic de l'incidence du mésothéliome un pic dans les années à venir du fait de :

- l'utilisation généralisée et répandue de l'amiante depuis la seconde guerre mondiale,
- du temps de latence entre la première exposition et le diagnostic qui est approximativement de 30 à 50 ans.

Des projections récentes suggèrent qu'environ 250 000 décès seront imputables au mésothéliome pleural malin à l'horizon 2040 en Europe (Mohr, 2004b). L'intérêt des firmes pharmaceutiques est donc grandissant pour ce cancer au pronostic redoutable dont les options thérapeutiques sont rares. Mais en 2018, quel est l'état des connaissances ? Quelles sont les orientations thérapeutiques possibles avec l'avènement de la biotechnologie et de la thérapie ciblée et personnalisée ? Peut-on espérer aujourd'hui un traitement curatif pour le mésothéliome pleural malin ?

Seront évoqués dans ce travail :

- la physiologie normale de la plèvre,
- le profil toxicologique de l'amiante,
- la caractérisation du mésothéliome pleural malin,
- les stratégies thérapeutiques actuelles et celles en développement.

## 2. Anatomie et fonction de la plèvre

La plèvre est une membrane séreuse qui forme un sac invaginé et une structure membranaire à deux couches. Le fin espace situé entre les deux plèvres (viscérale et pariétale) correspond à la cavité pleurale, c'est un espace virtuel qui contient une petite quantité de fluide pleural (quelques millilitres chez l'humain), permettant une lubrification utile dans les mouvements viscéraux.

La plèvre viscérale couvre la totalité de la surface du poumon et s'enfonce dans les fissures qui séparent les lobes pulmonaires. La plèvre pariétale correspond à la membrane extérieure qui est attachée à la cage thoracique et recouvre sa surface interne, la surface supérieure du diaphragme et toutes les structures situées au milieu du thorax. La plèvre pariétale sépare la cavité pleurale du médiastin (région située entre les deux poumons contenant notamment le cœur) (Yalcin, 2013).

La plèvre pariétale se différencie en différentes régions correspondant à sa localisation dans le thorax. La « plèvre cervicale » est la région qui s'étend des vertèbres cervicales jusqu'à l'apex du poumon et dans le cou. La « plèvre costale » suit la surface intérieure des côtes et des muscles intercostaux et est séparée de celles-ci par le fascia endothoracique. Une extension de ce fascia, connue comme la membrane supra pleurale, couvre l'apex de chaque poumon en une couche fine de tissu connectif. La « plèvre diaphragmatique » couvre la surface supérieure du diaphragme et la « plèvre médiastinale » s'attache aux autres organes contenus dans le médiastin et forme un mur latéral de séparation (Yalcin, 2013).

La figure 1 présente l'anatomie des poumons et de la plèvre ainsi que les différentes parties virtuelles de la plèvre pariétale.

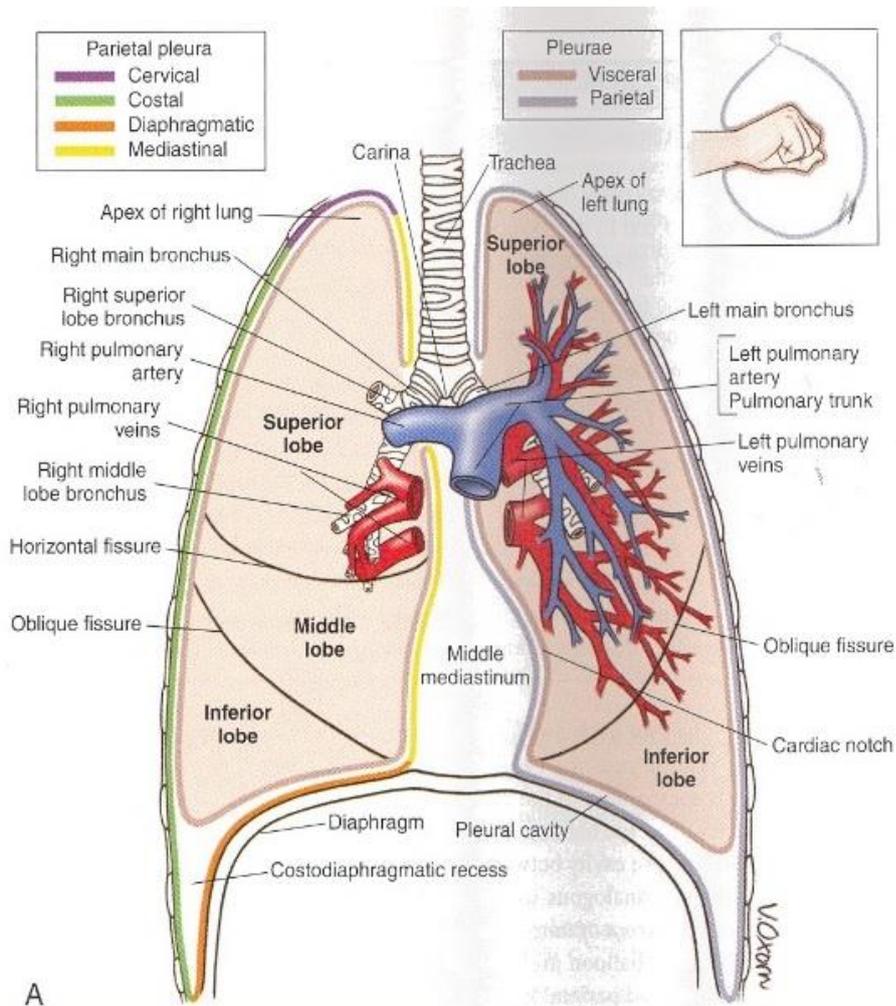


Figure 1 : Anatomie de la plèvre et du poumon

(Moore, 2011)

La cavité pleurale a pour fonction lors de la respiration de transmettre le mouvement de la cage thoracique vers les poumons, particulièrement durant une inspiration profonde. La contraction du diaphragme crée une pression négative au sein de la cavité pleurale qui force les poumons à se dilater. Il en résulte une expiration passive et une inhalation active. Le processus de respiration peut être amplifié grâce à la contraction des muscles intercostaux qui force la cage thoracique à s'étendre et augmente la pression négative au sein de la cavité pleurale, permettant ainsi aux poumons de se remplir d'air. Le fluide contenu dans la cavité pleurale permet la lubrification et l'amortissement entre les deux feuillets (Yalcin, 2013).

### 3. L'amiante : profil toxicologique

Le terme « amiante » qui vient du grec *amiantos* signifiant incorruptible ou « asbeste » recouvre une série de fibres minérales naturelles, appartenant aux groupes minéralogiques des serpentines ou des amphiboles. L'amiante est sous toutes ses formes est classé par le Centre International de Recherche sur le Cancer de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans le groupe 1 des substances cancérigènes pour l'Homme.

Jusqu'à son interdiction en 1997 en France par Martine Aubry, l'amiante a été très largement utilisé en raison de ses propriétés physiques et chimiques spécifiques : l'amiante est incombustible, est un bon isolant thermique et électrique, il résiste à la traction et à l'action corrosive des produits chimiques. Le chrysotile est stable jusqu'à environ 550°C tandis que les fibres d'amphiboles vont commencer à se dégrader vers 900-1000°C (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2009).

Les principales voies d'exposition aux fibres d'amiante sont l'inhalation et d'une manière moins importante l'ingestion. La taille et la forme des fibres d'amiante peuvent déterminer l'effet qui sera causé par leur inhalation.

Parce que peu d'effets immédiats sont observés après l'exposition, l'amiante n'est généralement pas considéré comme entraînant une toxicité aiguë. L'exposition aiguë et surtout chronique par inhalation d'une dose importante de fibres d'amiantes est associée à des cancers du poumon, mésothéliomes et à la formation de plaques pleurales qui correspondent à une réaction fibrocytaire localisée. Cependant, ces effets sont observés après une période de latence d'environ 30 à 50 ans (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2001).

#### 3.1. Les différents types de fibres

Le chrysotile (ou amiante blanc) est la variété la plus courante, la seule du groupe des serpentines. Les gisements de chrysotile les plus importants sont situés en Russie et au Canada. D'autres gisements existent au Brésil, au Zimbabwe, en Chine et en Afrique du sud. La mine française de chrysotile située en Corse, quant à elle, n'est plus exploitée depuis 1965.

Le groupe des amphiboles comprend cinq variétés : la crocidolite (amiante bleu ou riebeckite), l'amosite (amiante brun), la trémolite, l'actinolite et l'anthophyllite. Les amphiboles ayant donné lieu à exploitation industrielle sont l'amosite et la crocidolite. Extraites en Afrique du Sud, l'amosite et la crocidolite ne représentent pas plus de 5% de la production mondiale d'amiante (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2009).

Du point de vue de composition élémentaire, le chrysotile est un silicate de magnésium hydraté tandis que les amphiboles sont des silicates hydratés de fer, magnésium, sodium et/ou calcium (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2009). La composition chimique de chaque type d'amiante est présentée dans le tableau I.

Tableau I : Classification des amiantes  
(Institut National de Recherche et de Sécurité, 2009)

Groupe	Nom	Substances	Composition chimique
Serpentine	Chrysotile	Numéro CAS : 12001-29-5 Numéro index : 650-013-00-6	$Mg_3Si_2O_5(OH)_4$
Amphiboles	Amosite	Numéro CAS : 12172-73-5 Numéro index : 650-013-00-6	$(Fe, Mg)_7Si_8O_{22}(OH)_2$
	Crocidolite	Numéro CAS : 12001-28-4 Numéro index : 650-013-00-6	$Na_2Fe_5Si_8O_{22}(OH)_2$
	Trémolite	Numéro CAS : 77536-68-6 Numéro index : 650-013-00-6	$Ca_2Mg_5Si_8O_{22}(OH)_2$
	Actinolite	Numéro CAS : 77536-66-4 Numéro index : 650-013-00-6	$Ca_2(Mg, Fe)_5Si_8O_{22}(OH)_2$
	Anthophyllite	Numéro CAS : 77536-67-5 Numéro index : 650-013-00-6	$(Mg, Fe)_7Si_8O_{22}(OH)_2$

### 3.2. Histoire de l'amiante et utilisation.

La production et l'utilisation de l'amiante ont augmenté dès le début du XXe siècle. Aux États-Unis, sa consommation a atteint son pic dans les années 1950 à 1970. En France, il existait encore 8 usines en 1991 qui produisaient 540 000 tonnes d'amiante-ciment.

C'est dans le domaine du bâtiment (gros-œuvre et second œuvre) que l'amiante a été le plus largement utilisé à diverses fins. Le matériau à base d'amiante le plus courant est l'amiante-ciment. Ce matériau est le plus employé en France dans le second œuvre depuis la fin des années 1960, composé d'un mélange de ciment et de fibres (environ 10 % de fibres et 90 % de ciment). D'autres produits manufacturés contenant de l'amiante ont été consommés

dans le secteur de la construction. Il s'agit principalement de dalles de revêtement de sol utilisées depuis la guerre jusqu'à la fin des années 1980, de textiles pour joints d'étanchéité, de produits isolants ou ignifuges pour le calorifugeage des chaudières, de tuyaux et autres installations thermiques, de carreaux de feutre, de feutres bituminés, de cartons servant au remplissage de plafonds, de produits d'étanchéité dont les joints d'amiante élastomères, les garnitures spéciales, de cloisons et portes coupe-feu, de revêtements en vinyle expansé en relief sur carton d'amiante en vogue dans les années 1970, de certains enduits ou colles pour revêtements céramiques et de produits isolants divers.

En complément de ces produits industriels utilisés dans la construction des bâtiments, l'amiante a été également utilisé sous la forme de flocages destinés à accroître la résistance au feu des structures bâties ou encore à améliorer leur isolation phonique et/ou acoustique. La technique de flocage conduit à la réalisation *in situ* d'un revêtement par projection et collage, sur un support donné, d'un enchevêtrement de fibres agglomérées par un liant comme le ciment ou le plâtre. Du fait de leur mode de mise en œuvre, dépendant étroitement des conditions d'application et des techniques utilisées, les caractéristiques de durabilité de ces matériaux qui en résultent sont fort diverses et rendent aujourd'hui difficile l'évaluation a priori de leur état de dégradation (Programme National de Surveillance du Mésothéliome, 2006).

Le tableau II et la figure 2 présentent l'évolution de la consommation d'amiante en France :

Tableau II : Consommation d'amiante brut en France par secteurs d'activité - Moyennes quinquennales en tonnes (1951-1975)

(Programme National de Surveillance du Mésothéliome, 2006)

	1951-55	1956-60	1961-65	1966-70	1971-75
Amiante-ciment	38 450	59 320	78 030	93 600	103 900
Revêtement de sol	1 830	5 060	8 060	9 190	12 140
Filature	1 970	3 440	3 060	3 670	4 160
Cartons/papiers	2 360	3 485	6 265	7 560	10 103
Joints	790	995	1 160	1 560	1 935
Garnitures de friction	645	1 175	2 055	2 970	4 180
Objets moulés et calorifuges	2 260	2 180	2 730	2 790	2 715
Autres	1 150	1 680	1 915	2 450	3 600

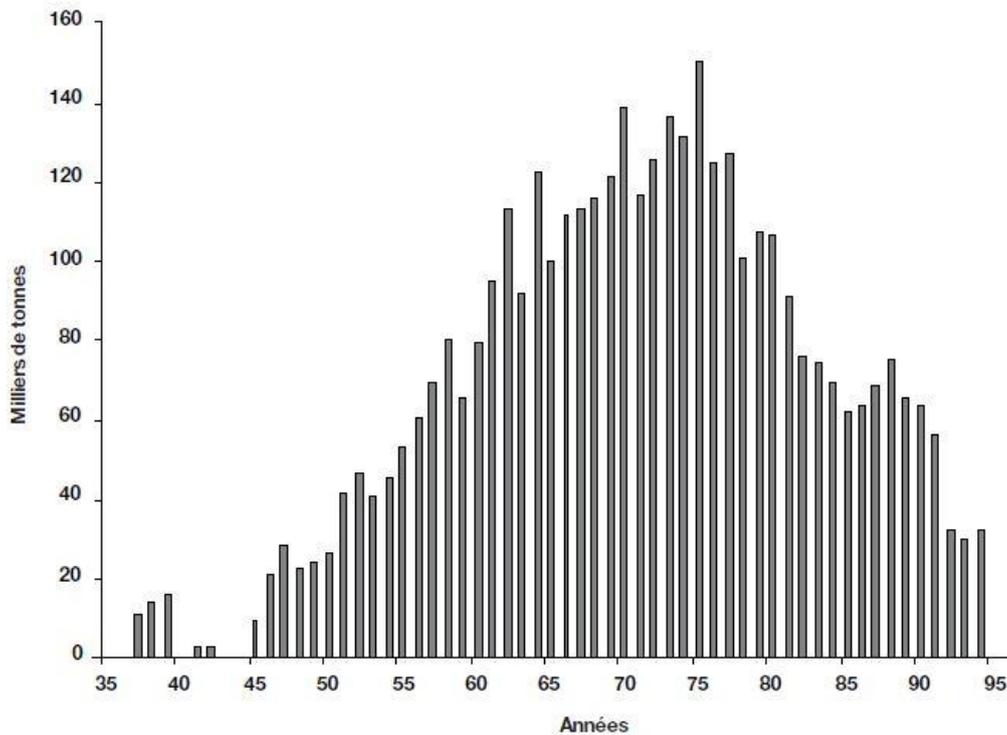


Figure 2 : Importations d'amiante en France en milliers de tonnes (1937-1995)  
(Programme National de Surveillance du Mésothéliome, 2006)

En France, l'utilisation d'amiante, quelle que soit la variété considérée de fibres, et des produits en contenant est interdit depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1997 par le décret n° 96-1133 du 24 décembre 1996 pris en application du code du travail et du code de la consommation. AU 1er janvier 2005, l'Union Européenne a eu recours à la même interdiction pour l'ensemble des pays membres (Programme National de Surveillance du Mésothéliome, 2006).

Cette interdiction souffrait de dérogations avec l'annexe XVII du règlement REACH qui autorisait l'utilisation et la mise sur le marché de diaphragmes contenant du chrysotile dans les cellules d'électrolyses existantes. La Bulgarie, l'Allemagne, la Pologne et la Suède sur les 27 états membres en jouissaient. De cette manière, il a été importé 60 tonnes d'amiante brute en Allemagne en 2010 au profit de multinationales comme « Dow Chemical » et « Solvay ». L'amiante n'est interdit aujourd'hui que dans 52 pays dans le monde et 2,5 millions de tonnes sont encore produites chaque année dans le monde (Sénat, 2012). Cependant la modification du 23 juin 2016 de l'annexe XVII du règlement REACH interdit toute exemption à l'utilisation des diaphragmes contenant du chrysotile pour des cellules d'électrolyses, à compter du 13 juillet 2016. Les exemptions accordées avant cette date pour leur utilisation et entretien restent valables jusqu'au 30 juin 2025. Aujourd'hui, seuls 2 sites sont concernés par cette exemption : l'Allemagne et la Suède (Commission Européenne, 2016).

### 3.3. Sources d'exposition

L'amiante peut être présent dans les 3 principaux milieux environnementaux : l'air, l'eau et le sol. La majorité des expositions à l'amiante proviennent de l'air en raison de l'altération naturelle de l'amiante contenue dans les matériaux amiantés, généralement par érosion, et aussi des mines. Il a été suggéré, notamment pour la mine à ciel ouvert de Corse, que la quantité émise par les sources naturelles puisse être plus importante que celle émise par des sources industrielles. Cependant les quantités libérées par les formes naturelles de l'amiante sont restées évaluées (*International Program on Chemical Safety, 1998a*).

Les situations génératrices d'émissions d'amiante provenant de l'activité humaine par le passé dont il résulte une potentielle exposition, peuvent être séparées en trois catégories principales : (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997*)

- La fabrication de produits : amiante-ciment, isolation thermique ou patins de frein,
- Les activités de construction : maintenance ou enlèvement d'amiante déjà présent dans un bâtiment et démolition de ces-dits bâtiments,
- Le transport, l'usage et l'élimination de produits contenant de l'amiante.

L'air intérieur peut-être contaminé par les fibres d'amiante provenant des matériaux du bâtiment, surtout s'ils sont endommagés comme par exemple les isolants pour tuyaux, les revêtements pour plafond et sol. En règle générale, les mesures des concentrations dans l'air des fibres d'amiantes rapportent des concentrations pour différents environnements de l'ordre de : (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997*)

- Moins de 0.0001 fibres/mL pour les zones rurales en extérieur loin des sources d'émissions,
- Environ 0.0001 fibres/mL pour les zones urbaines en extérieur,
- Généralement en dessous de 0.001 fibres/mL dans les bâtiments sans sources spécifiques d'amiante.

L'eau potable peut être contaminée par l'amiante provenant de sources naturelles comme celles dues à l'érosion des roches amiantifères, ou de sources résultant de l'activité humaine comme les effluents industriels, la pollution atmosphérique, la désintégration de produits contenant de l'amiante ou de l'amiante des tuyaux en amiante-ciment du système de distribution (*World Health Organization, 2003*). L'exfoliation de l'amiante des tuyaux d'amiante-ciment est liée au débit de l'approvisionnement en eau qui le traverse. Des mesures de concentration en fibres d'amiante de l'eau traitée et non-traitée effectuées au Royaume-Uni suggèrent que la quasi-totalité de l'eau potable contient des fibres dont la concentration peut varier d'indétectable à 1 million de fibres/L (*World Health Organization, 2004*). Le peu de

données disponibles suggère que l'exposition aux fibres d'amiante transportées par l'air et libérées par l'eau du robinet durant la douche ou le bain est négligeable (*World Health Organization*, 2004). Le sol peut aussi être contaminé par l'amiante par l'érosion de ces dépôts naturels ou par l'enfouissement de déchets en contenant, même si les réglementations restreignent aujourd'hui l'élimination par enfouissement. Une fois libéré dans l'environnement, l'amiante y persiste pendant une durée de temps indéterminée (*International Program on Chemical Safety*, 1998a).

En France, le décret n° 96-98 du 7 février 1996 modifié par le décret du 24 décembre 1996, prescrit les valeurs limites d'exposition suivantes : (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2009)

- « Pour les activités de fabrication et de transformation de matériaux contenant de l'amiante :
  - Lorsque le chrysotile est la seule variété d'amiante présent ; 0,1 fibre/cm<sup>3</sup> sur 8 heures de travail ;
  - Dans les situations résiduelles ou d'autres variétés sont présentes, sous forme isolée ou en mélange, y compris lorsqu'il s'agit d'un mélange contenant du chrysotile : 0,1 fibre/cm<sup>3</sup> sur 1 heure de travail
- Pour les activités de confinement et de retrait de l'amiante et pour les interventions sur des matériaux ou appareils susceptibles d'émettre des fibres d'amiante, la concentration moyenne en fibres d'amiante dans l'air ne doit pas dépasser 0,1 fibre/cm<sup>3</sup> sur 1 heure de travail.
- Pour l'application de ces dispositions, seules sont prises en compte les fibres de plus de 5 µm de longueur, de 3 µm au plus de largeur et dont le rapport longueur/largeur excède 3, critères de l'OMS. »

## 3.4. Profil toxicologique

### 3.4.1. Toxicocinétique et métabolisme

Les fibres d'amiantes sont généralement insolubles et n'ont pas de profil d'absorption, de distribution et de métabolisme comme la plupart des produits chimiques non-fibreux. La voie d'exposition principale est la voie inhalée et à moindre importance par l'ingestion. Il est improbable que les fibres d'amiantes soient absorbées au niveau cutané après exposition.

Les fibres courtes et épaisses ( $> 3 \mu\text{m}$ ) se déposent dans les voies respiratoires supérieures et sont déplacées grâce à l'action mucociliaire vers le pharynx où elles peuvent être avalées (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*). Les fibres plus longues et plus fines sont emportées plus profondément vers les voies aériennes distales et les régions alvéolaires et sont évacuées de manière beaucoup plus lente, ce qui entraîne une persistance plus longue dans les poumons. Les fibres qui sont suffisamment fines et courtes sont ensuite éliminées par phagocytose grâce aux macrophages. Les fibres retrouvées dans les alvéoles sont transportées par les macrophages jusqu'aux bronchioles. Elles produisent ensuite des foyers inflammatoires, vers l'épithélium cilié des bronchioles terminales ou vers la plèvre (*The Risk Assessment Information System, 1995*). Les macrophages dans le cas de fibres de plus grande taille peuvent fusionner afin de former des cellules géantes et qui aboutit à une phagocytose frustrée.

Les fibres longues peuvent subir des actions de fragmentation, séparation et dissolution. Une importante proportion de ces fibres se retrouve ainsi retenue dans les poumons. Par ses différences de structures et la longueur des fibres plus importante, le chrysotile sera plus déposé dans les voies aériennes supérieures et sera plus efficacement évacuée des poumons contrairement aux fibres d'amphiboles plus courtes (*International Program on Chemical Safety, 1986*). Les fibres les plus longues peuvent être encapsulées par des dépôts de fer et former ce qu'on appelle des corps asbestosiques, visibles du fait de leur persistance, encore 20 à 30 ans après l'exposition (*The Risk Assessment Information System, 1995*).

Une petite fraction de fibres plus courtes peut être retenue dans les poumons pendant une longue période et atteindre via les couches épithéliales et atteindre le système lymphatique ou le système sanguin (*The Risk Assessment Information System, 1995*). Les fibres qui rejoignent le système lymphatique peuvent alors atteindre d'autres parties du corps. Celles qui entrent par ingestion dans les voies gastro-intestinales suivant l'inhalation ou par transport mucociliaire sont principalement excrétées dans les selles (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*).

On considère que la demi-vie moyenne du crocidolite dans les poumons chez le rat est de 301 jours si 10 % des fibres inhalées sont d'une longueur >5 µm ; chez le singe la demi-vie est d'environ 1530 jours et celle de l'amosite de 540 jours (Institut National de Recherche et de Sécurité, 2009). Les amiantes sont donc très persistants, ce qui participe à l'inflammation chronique dans le poumon ou la plèvre.

### 3.4.2. Effets sur la santé par exposition simple ou aiguë

#### 3.4.2.1. Données animales

##### 3.4.2.1.1. Inhalation :

Les rats exposés à l'amiante pendant 14 jours ont développé des lésions locales inflammatoires au niveau des bronchioles terminales et une fibrose progressive qui est apparue quelques semaines après l'exposition (*The Risk Assessment Information System*, 1995).

Dans l'étude de Rihn *et al.* (1996) des souris ont été exposé au crocidolite grâce à une chambre permettant l'inhalation uniquement par le nez de l'animal spécialement conçue pour les souris. La dose administrée fut de 13,6 mg/m<sup>3</sup>, 6 heures par jour pendant 5 jours. Un mois après exposition, les souris ont présenté des fluides bronchoalvéolaires inflammatoires typiques avec beaucoup de polynucléaires ou des macrophages activés ainsi que des corps asbestosiques. La charge de crocidolite retrouvée était de 345.000 à 1.300.000 fibres par milligramme de poumon séché. Cette étude a permis de démontrer que durant le mois suivant l'exposition aiguë à la crocidolite, la réponse inflammatoire était toujours persistante (Rihn, 1996).

##### 3.4.2.1.2. Ingestion :

Une seule exposition par voie orale de chrysolite aux rats (5 – 100 mg/kg) a produit une augmentation de thymidine dans l'estomac, jéjunum et le duodénum suggérant une réponse immédiate de la prolifération cellulaire et de la néosynthèse d'ADN (*The Risk Assessment Information System*, 1995).

#### 3.4.2.2. Données humaines

##### 3.4.2.2.1. Toxicité générale :

La taille et la forme des fibres d'amiante jouent un rôle majeur dans la toxicité, parce qu'elles affectent la capacité des poumons à efficacement l'éliminer du corps. L'asbestose est

associée au nombre de fibres courtes et épaisses alors que le mésothéliome et le cancer du poumon sont associés à des fibres plutôt longues et fines, voir tableau III ; (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2001). Les fibres de chrysolite ou amiante blanc sont généralement inférieures à 5 µm alors que les fibres de crocidolite (amiante bleu), amosite, anthophyllite et trémolites possèdent une longueur approximative entre 5 et 10 µm (*International Program on Chemical Safety*, 1986). Il est reconnu que le chrysotile est généralement moins toxique que l'amosite ou le crocidolite (*International Agency for the Research on Cancer*, 1998b).

Tableau III: Effet de la taille des fibres d'amiante par inhalation

(*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2001)

Effet induit par l'amiante	Longueur de fibre (µm)	Largeur de fibre (µm)
Asbestose	>2	>0,15
Mésothéliome	>5	>0,1
Cancer du poumon	>10	>0,15

Une exposition aiguë et de concentration importante en fibres d'amiante peut provoquer des troubles pleuraux, des mésothéliomes et cancer du poumon après une longue période de latence qui dure en général entre 20 et 40 ans alors qu'une exposition chronique sera plutôt associée à une asbestose parenchymateuse (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 1997).

#### 3.4.2.2.2. Inhalation :

Une exposition aiguë aux fibres d'amiante avec de fortes concentrations ne produit généralement pas d'effets aigus immédiats autres que l'irritation de la peau, des yeux et des poumons. Des difficultés temporaires à respirer ont été cependant rapportées chez des individus exposés à de fortes concentrations de poussières d'amiante. Les hauts niveaux d'expositions à court terme ont été associés avec le cancer du poumon, le mésothéliome et des troubles pleuraux comme les plaques pleurales. Cependant les risques sont très faibles pour une exposition aiguë (*The Risk Assessment Information System*, 1995).

#### 3.4.2.2.3. Ingestion :

Actuellement, aucune donnée sur la toxicité aiguë chez l'homme suivant une ingestion n'est disponible.

#### 3.4.2.2.4. Exposition cutanée/oculaire :

Les fibres d'amiantes peuvent pénétrer la peau et causer des lésions bénignes autour de la fibre implantée, comme des verrues ou durillons, connus sous le nom de « durillons d'amiante ». Sans protection, approximativement 60% des travailleurs qui installent une isolation thermique à base d'amosite ont rapporté des lésions sur les mains sous 10 jours (*The Risk Assessment Information System*, 1995).

### 3.4.3. Effets sur la santé d'une exposition chronique et répétée

#### 3.4.3.1. *Données in vitro et animales*

##### 3.4.3.1.1. Inhalation :

De nombreuses études d'inhalation chroniques ont été effectuées chez l'animal afin d'étudier la toxicité des différentes fibres d'amiante. Plusieurs espèces de rats, hamsters, cochons d'Inde et singes ont développé des fibroses suivant l'exposition au chrysotile et les amphiboles pour lesquels l'incidence et la sévérité de chacun sont liés à la dose administrée. En général, il a été observé que les fibres dites courtes sont généralement moins fibrogéniques (*International Program on Chemical Safety*, 1986).

Des cochons d'Indes et singes ont été exposés à la poussière de chrysotile et d'amosite (30 000 particules/mL), 8 heures par jour, 5 jours par semaines pendant 49 semaines par an. Le chrysotile comme l'amosite ont tous les deux entraîné une fibrose pulmonaire, une pneumonie interstitielle, une métaplasie de l'épithélium des voies alvéolaires et un cœur pulmonaire chez les cochons d'Inde. Trois des singes sont morts après exposition aux fibres de chrysotile et d'amosite. Dans une autre étude, des rats furent exposés aux poussières d'amosite, d'anthophyllite, de crocidolite et de chrysotile (9,7 – 14,7 mg/m<sup>3</sup>) pendant 7 heures par jour, 5 jours par semaines pendant 3, 6, 12 ou 24 mois. Les résultats ont montré une augmentation de la sévérité de l'asbestose corrélée à l'augmentation de la dose (*The Risk Assessment Information System*, 1995).

D'autres études, dans lesquelles les rats étaient exposés à du chrysotile, du crocidolite ou de l'amosite à 2 ou 10 mg/m<sup>3</sup> pendant 12 mois rapportent que les tumeurs malignes qui se sont développées étaient dues aux fibres de chrysotile et de manière plus importante pour celles dont la taille dépassait les 20 µm (*International Program on Chemical Safety*, 1986).

Plusieurs études ont montré que les fibres de chrysotile, d'amosite, d'anthophyllite, de crocidolite ou de trémolite induisent des fibroses chez l'animal par inhalation ou exposition intratrachéale. Les résultats montrent que le crocidolite cause des inflammations beaucoup

plus sévères que le chrysotile et que les fibres sont retenues dans les poumons durant une période beaucoup plus longue. Même si la fibrose a été documentée chez plusieurs espèces animales, seule une augmentation de l'incidence de carcinome bronchique et de mésothéliome a été documentée chez le rat (*International Program on Chemical Safety*, 1986).

En règle générale, les données montrent que la fibrose, le carcinome bronchique et le mésothéliome pleural malin proviennent de l'inhalation de fibres de chrysotile et d'amphiboles, mais il n'y a pas de preuve présentant une augmentation des tumeurs à d'autres sites (*International Program on Chemical Safety*, 1986).

#### 3.4.3.1.2. Ingestion :

Dans une étude du *National Toxicology Program* (NTP), des rats mâles et femelles et des hamsters de la race *Syrian Golden* se sont vu ajouter dans leur nourriture durant toute leur vie, 1% de fibres de chrysotile de longueurs courte ou intermédiaire ; ce qui équivalait à approximativement 500 à 830 mg/kg/jour respectivement pour les rats et hamsters. Une étude similaire a été menée en exposant les mâles et les femelles rats à 1% de crocidolite, d'amosite ou de trémolite durant toute leur vie. Aucune de ces formes d'amiante n'a affecté la survie ou montré un signe de toxicité (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2001).

De la même manière, des rats ont reçu une dose de 0,5 ou 50 mg pendant 14 mois. Au terme de cette période, aucun effet indésirable n'a été observé dans les voies intestinales, même si certains changements structurels dans les villosités de l'iléum ont été observés. De plus, en suivant les effets d'une augmentation significative de l'incorporation de [<sup>3</sup>H] thymidine dans les voies gastro-intestinales, il a été suggéré que l'amiante interférait avec le métabolisme de l'ADN du rat (*The Risk Assessment Information System*, 1995). Des rats nourris avec de la margarine contenant 5 mg/g d'amosite, de crocidolite ou de chrysotile (250 mg/semaine) durant 25 mois n'ont pas montré de signes de dommages gastro-intestinaux, même si certaines fibres d'amiante furent retrouvées dans différents tissus (*The Risk Assessment Information System*, 1995).

La plupart des fibres d'amiantes ingérées ne sont pas absorbées dans le corps via l'épithélium gastro-intestinal bien qu'il soit le plus exposé. Quelques études chez le rat ont montré des changements biochimiques dans les cellules suite à une exposition orale chronique de 20 à 140 mg/kg/jour de chrysotile. Toutefois, aucune zone néoplasique n'a été identifiée dans les études animales, ni même dans les études du NTP sur l'exposition durant toute la vie du rat et du hamster (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2001).

En règle générale, il n'y a pas de preuves concluantes qui indiquent que l'amiante est carcinogénique par ingestion.

#### 3.4.3.1.3. Génotoxicité :

De nombreuses d'études ont été effectuées afin d'étudier les interactions des fibres d'amiante et de l'ADN par action directe ou par induction de stress oxydatif. Des essais *in vitro* ont montré que le chrysotile, l'amosite et le crocidolite causent une peroxydation lipidique. De plus, le chrysotile entraîne la cassure de l'ADN isolé mais il a été émis l'hypothèse que cela soit dû à la génération d'espèces réactives de l'oxygène à la surface des fibres d'amiante (*International Program on Chemical Safety*, 1998a).

Les données de plusieurs tests *in vitro* ont démontré des échanges entre chromatides sœurs, des aberrations chromosomales et des anomalies d'anaphases chez les cellules du hamster chinois. Il est par conséquent rapporté que le chrysotile, l'amosite et le crocidolite sont faiblement mutagéniques. Par contraste, le chrysotile et le crocidolite n'ont pas causé de cassures de l'ADN dans des cellules épithéliales de la trachée (*International Program on Chemical Safety*, 1998a).

Les études de mutagénicité *in vivo* et *in vitro* ont donné des résultats ambigus. L'amiante n'était pas mutagénique chez la *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, mais a fourni une réponse mutagénique chez la *Salmonella typhimurium* de souche TA 102 qui est sensible aux espèces réactives de l'oxygène. De manière similaire, les tests de génotoxicité *in vitro* utilisant des cellules de mammifères ont rapporté des résultats positifs et négatifs. D'ailleurs, l'*Union for International Cancer Control* (UICC) référence des échantillons qui n'ont pas montré d'activité mutagène (*International Program on Chemical Safety*, 1986). En règle générale, les données suggèrent toutefois que l'amiante possède un potentiel mutagénique (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry*, 2001).

L'amiante a été étudié par l'OMS dans le cadre de leurs études sur la qualité de l'air. Il a été noté qu'il faut rester prudent et considérer qu'il n'existe pas de limites en dessous desquelles les effets indésirables ne sont pas observés. De ce fait, l'OMS recommande que l'exposition à l'amiante soit, dans la pratique, la plus faible possible (*World Health Organization*, 2000). La génotoxicité est résumée dans la figure 3.

#### 3.4.3.1.4. Cancérogénicité :

Dans l'étude du NTP, une augmentation de la fréquence des tumeurs a été observée au niveau du gros intestin chez certains rats mâles exposés aux fibres de taille moyenne de chrysotile (500 mg/kg/jour). Cependant, la significativité de ces résultats reste incertaine (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*).

Le mécanisme de cancérogénicité induit par l'amiante n'est pas entièrement compris. Les fibres peuvent induire la libération d'espèces réactives de l'oxygène qui peuvent abîmer l'ADN. Les fibres induisent la prolifération cellulaire suite à une induction de réaction inflammatoire chronique faisant le lit du cancer. Plusieurs mécanismes entrent en jeu pour contribuer au mécanisme de cancérogénicité (*International Program on Chemical Safety, 1998a*).

Rihn et al. ont utilisé des souris transgéniques afin d'étudier le potentiel mutagénique *in vivo* du crocidolite. Les animaux ont été exposés par inhalation uniquement à un aérosol contenant 5,75 mg/m<sup>3</sup> de poussière de crocidolite pendant 6 heures par jour durant 5 jours consécutifs pendant 12 semaines. Il est apparu que dans le groupe traité, la fréquence des mutations de l'ADN du poumon était deux fois plus élevée que dans le groupe contrôle non-exposé aux poussières (Rihn et al, 2000a).

En règle générale, les données des études d'inhalation produisent des résultats qui prouvent que les fibres d'amiante sont des produits cancérogéniques pour l'Homme. Cependant, les données ne permettent pas de donner des estimations quantitatives sur le risque pour l'humain (*International Program on Chemical Safety, 1998a*). Néanmoins, il est clairement montré que le risque cancérogène est lié à la biopersistance des fibres provoquant une réaction inflammatoire, la génération d'espèces réactives de l'oxygène et la mutation de l'ADN.

La pathogénie de la transformation maligne est résumée dans la figure 3 :

- phagocytose frustrée,
- inflammation profonde et continue avec formation d'espèces réactives de l'oxygène provoquant des mutations de l'ADN,
- induction de facteurs de croissance et multiplication cellulaire,
- transformation cellulaire.

#### 3.4.3.1.5. Toxicité de la reproduction et du développement

Dans l'étude précédemment citée où il était administré *per os* 500 mg/kg/jour d'amiante, aucune fibre n'a affecté la fertilité des animaux ou la taille des portées (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*). Dans une étude similaire, les rats mâles et femelles étaient nourris avec 1% de crocidolite contenue dans leur nourriture, commençant avant et pendant la gestation (*The Risk Assessment Information System, 1995*). L'exposition au crocidolite n'a pas affecté la fertilité ou la taille des portées, mais la prise de poids moyenne chez les petits au sevrage était plus faible comparé aux rats non-exposés. Des résultats similaires furent observés dans d'autres études du NTP avec le trémolite et l'amosite (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*). Pendant la gestation, où les animaux ont été soumis jusqu'à 33 mg/kg/jour de chrysotile, aucune anomalie tératogénique n'a été observée (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*). L'amiante donnée aux rats dans l'eau potable n'a pas causé d'effets indésirables sur la survie de l'embryon ou des effets tératogènes pourtant il a été montré que l'amiante traversait la barrière placentaire chez le rat après injection intraveineuse. Les souris auxquelles il a été administré de l'amiante dans l'eau potable (20 mg/kg/jour) n'ont pas présenté d'anomalies du sperme (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*).

#### 3.4.3.2. *Données humaines*

##### 3.4.3.2.1. Inhalation :

Une inhalation chronique de tous les types de fibres d'amiante peut causer de nombreuses anomalies comme :

- Asbestose pleurale, reprenant 4 types de lésions : plaques pleurales, fibrose pleurale, épaississement pleural ou pleurésie
- Asbestose parenchymateuse ou fibrose pulmonaire
- Mésothéliome de la plèvre et du péritoine
- Carcinome bronchique.

La majorité des cas de mésothéliome proviennent d'une exposition au crocidolite et moins fréquemment à l'amosite. Le chrysotile provoque plus rarement un mésothéliome car les fibres sont plus petites et se scindent longitudinalement : leur diamètre est donc fréquemment inférieur à celui des amphiboles. Quand elles sont inhalées, les amphiboles sont plus biopersistantes à cause de leur propriétés physico-chimiques : taille et composition (*International Agency for the Research on Cancer, 1987*).

Le mésothéliome, en général, peut se développer lors d'exposition chronique à l'amiante, et le mésothéliome péritonéal est associé à des expositions à des concentrations beaucoup plus importantes que pour le mésothéliome pleural. Dans certains cas, une période d'exposition très courte peut être suffisante pour initier le développement de la tumeur. Initialement, les symptômes causés par les mésothéliome pleural malin sont non-spécifiques comme de la fièvre et une perte de poids. Alors que la maladie progresse des douleurs de poitrine, une dyspnée ainsi qu'une pleurésie peuvent survenir. Le mésothéliome péritonéal peut causer des douleurs abdominales, perte de poids et un changement des habitudes intestinales. Le mésothéliome péricardique est rare. Lorsqu'un mésothéliome malin est diagnostiqué il est considéré comme incurable d'où la nécessité de développer de nouvelles thérapeutiques (*Health and Safety Executive, 2005*).

Le mésothéliome a une longue période de latence. Dans la plupart des cas, cette période est d'environ 30 ans, même si les expositions à concentrations importantes ont tendances à réduire cette période de latence. Rappelons que les voies gastro-intestinales sont directement exposées à l'amiante, comme certaines fibres sont déposées sur les voies respiratoires après inhalation, elles peuvent être ingérées. Cependant il n'existe pas de preuves qui indiquent une augmentation du risque cancérigène sur le système gastro-intestinal après ingestion (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*).

#### 3.4.3.2.2. Ingestion :

Plusieurs études chez l'homme ont rapporté que l'ingestion d'amiante ne cause que peu voire aucun risque de maladies non-cancéreuse (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*). Des données contradictoires ont été rapportées concernant la cancérigénicité des fibres d'amiantes ingérées. Des études de mortalité chez les travailleurs de l'amiante ont montré une augmentation de l'incidence du cancer du larynx, des reins et du système gastro-intestinal, incluant l'œsophage, l'estomac, le colon et le rectum. L'hypothèse posée est que cette augmentation serait due à l'ingestion de fibres. Afin de contraster ces propos, d'autres études épidémiologiques n'ont cependant pas réussi à montrer une association significative entre l'exposition à l'amiante et les tumeurs extra-thoraciques (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1997*).

De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées sur des populations buvant de l'eau ayant de hautes concentrations en fibres d'amiante. Globalement, il y a eu peu de preuves convaincantes de la cancérigénicité des fibres d'amiantes ingérées. L'OMS a statué sur le fait qu'il n'y a pas de preuves suffisantes indiquant que l'amiante ingérée pose un problème de santé et n'a donc pas publié de recommandations sur les concentrations de fibres

d'amiantes dans l'eau potable (*World Health Organization, 2004*). Le fait qu'une fibre peut induire des tumeurs pulmonaires sans induire de tumeurs intestinales vient du fait que l'intestin est un milieu ouvert à l'épuration naturelle des fibres alors que l'épuration est très difficile dans le poumon où la fibre d'amiante est sanctuarisée.

#### 3.4.3.2.3. Exposition cutanée/oculaire :

Comme pour l'exposition aiguë, de petites verrues et durillons peuvent se former sur la peau suivant un contact répété (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*).

#### 3.4.3.2.4. Génotoxicité :

Des études épidémiologiques sur les travailleurs de l'amiante, sur les résidents de zones riches en amiante et les patients avec un mésothéliome ou un cancer du poumon suggèrent que l'amiante est génotoxique car les aberrations chromosomales et les échanges entre chromatides sœurs sont significativement plus élevés dans les lymphocytes du sang (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*).

De manière à mieux comprendre le processus de transformation des cellules pleurales, il a été effectué le profilage de l'expression génétique des cellules de mésothéliome en utilisant des puces à ADN (6.969 gènes) et les technologies de réseaux de filtres à haute densité (588 gènes). Cette étude a représenté la première étude de transcriptomique au monde appliquée à un cancer. Cette comparaison a permis la classification hiérarchique des gènes afin de caractériser les phénotypes normaux et malins. La comparaison a mis en évidence de nouveaux marqueurs pouvant être utiles pour le diagnostic, le pronostic ou encore les traitements (Mohr, 2001). En 2004, une nouvelle étude met en évidence, grâce à la microdissection, l'amplification de mARN et la technologie des biopuces, 302 gènes surexprimant un phénotype de résistance au stress oxydant, à la chimiothérapie et aux rayons X et 160 gènes dont l'expression est diminuée en comparant des cellules de mésothéliome aux cellules pleurales normales du même malade (Mohr, 2004a). Cette surexpression du « phénotype de défense » explique la résistance de ce cancer aux traitements classiques et devrait stimuler la recherche de nouveaux agents anti-cancéreux.

#### 3.4.3.2.5. Cancérogénicité :

Le Centre International de Recherche sur le Cancer a effectué une revue des données disponibles et a conclu qu'il existait suffisamment de preuves du pouvoir carcinogène de l'amiante qui se retrouve classé dans le groupe 1 : « L'agent est cancérogène pour l'Homme » (*International Agency for the Research on Cancer, 1998c*). L'OMS a exprimé son inquiétude

concernant la fiabilité de l'estimation du risque pour la santé humaine de l'exposition à l'amiante dans l'environnement. Les estimations du risque sont basées sur un large ensemble d'études de données épidémiologiques sur les personnes exposées professionnellement à l'amiante. Ces données n'ont jamais été extrapolées aux concentrations que l'on retrouve dans l'environnement. Ces estimations du risque sont proposées uniquement afin d'obtenir une approximation du risque de cancer du poumon et de mésothéliome lié aux expositions environnementales à l'amiante (*World Health Organization, 2000*).

Même s'il est prouvé que le chrysotile est moins « dangereux » que les amphiboles, il lui a été attribué par mesure de précaution les mêmes estimations du risque. Il n'a pas été identifié de limite au risque cancérigène des fibres de chrysotile (*World Health Organization, 2000*).

#### 3.4.3.2.6. Toxicité de la reproduction et sur le développement :

Les femmes qui ont été professionnellement exposées aux poussières d'amiante-ciment par inhalation ont développé des troubles de la reproduction. Il a été constaté par ailleurs que les constructeurs masculins de rails qui ont inhalé de l'amiante ont présenté des anomalies des organes sexuels. Cependant, ces types de travailleurs sont aussi exposés en plus de l'amiante à d'autres substances pouvant avoir des effets sur la reproduction et le développement fœtal comme le monoxyde de carbone, le dioxyde d'azote, l'acroléine et le formaldéhyde. Peu d'études ont identifiées les effets sur la reproduction suivant une exposition orale à l'amiante (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2001*).

### 3.5. Physiopathologie des fibres d'amiantes

Les figures 3 et 4 reprennent les différents mécanismes intervenant dans l'inflammation chronique induite par les fibres d'amiantes pouvant mener au développement d'un mésothéliome pleural malin et montrent la complexité de la pathogénèse tumorale.

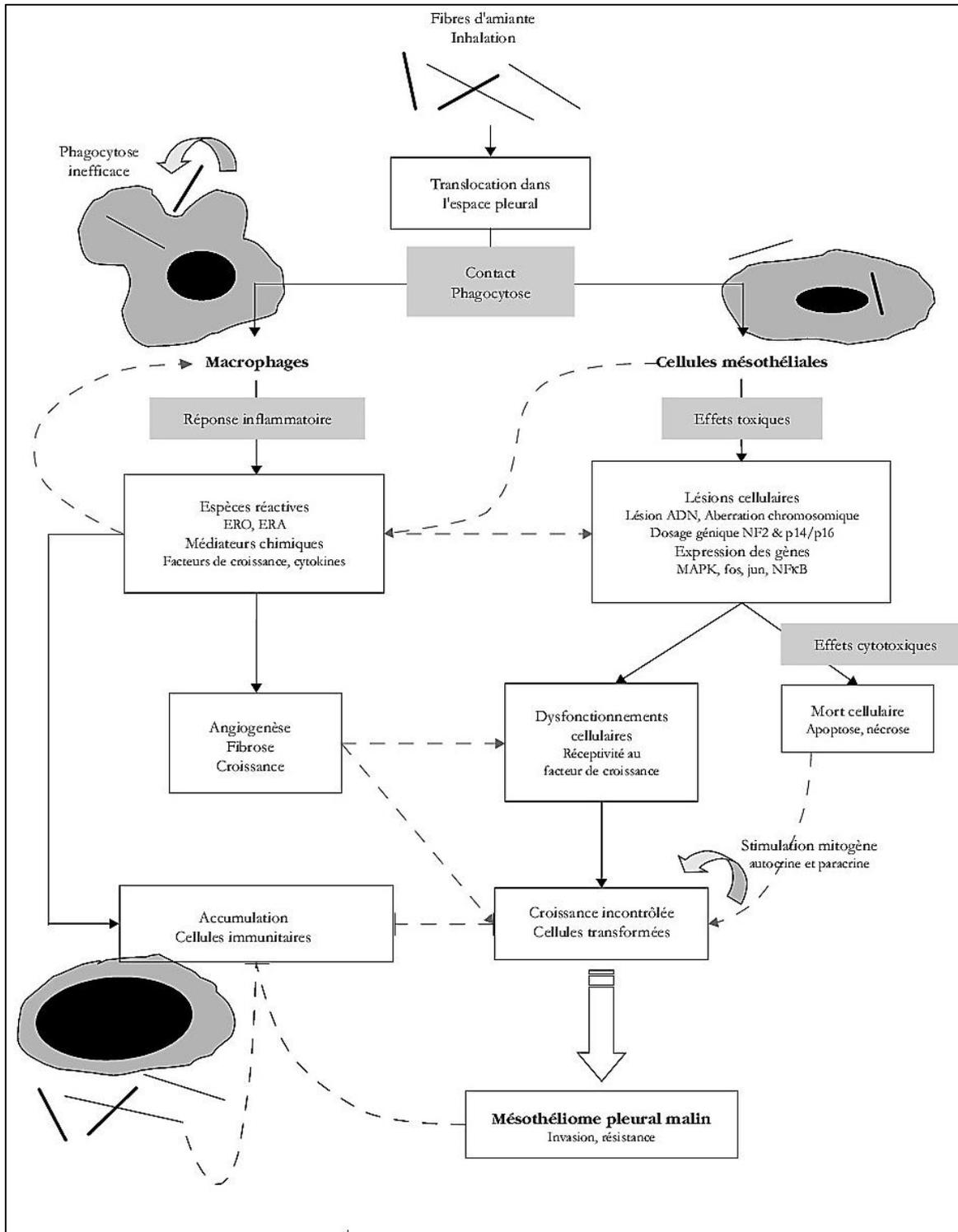


Figure 3 : Mécanisme et métabolisme des fibres d'amiantes

(Mohr, 2005)

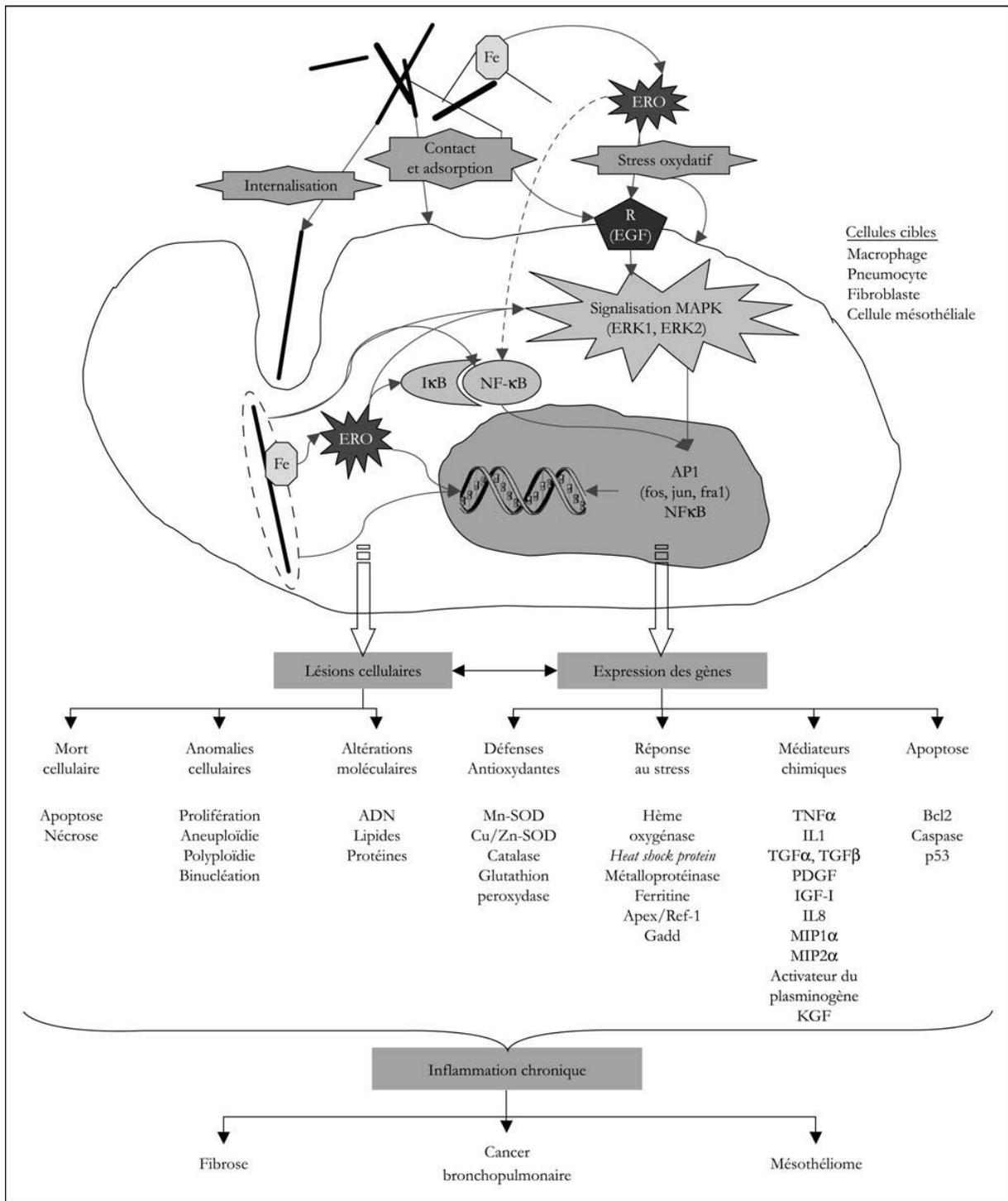


Figure 4 : Physiopathologie des fibres d'amiantes

(Mohr, 2005)

## 4. Le mésothéliome pleural malin

Le mésothéliome est une tumeur rare et localement agressive qui se développe à partir des cellules mésothéliales et dont l'origine est quasiment exclusivement attribuée à l'exposition à l'amiante. Le pronostic vital est très souvent mauvais. La médiane de survie est de 9 à 12 mois alors que la survie relative à 5 ans est de 7%. (Haute Autorité de la Santé, 2013) L'incidence du mésothéliome pleural malin a augmenté depuis les années 1950 coïncidant avec l'augmentation de l'utilisation industrielle de l'amiante dans les pays développés.

### 4.1. Epidémiologie

Le mésothéliome pleural malin est considéré comme une tumeur rare. En Grande-Bretagne, l'incidence chez les hommes est de 3,4 pour 100.000, en France de 2,3 pour 100.000 et en Hollande de 3,2 pour 100.000. Ces 10 dernières années, l'incidence a augmenté, principalement dû au temps de latence nécessaire entre l'exposition aux fibres d'amiante et le développement d'un mésothéliome. L'OMS rapporte que sur la période entre 1994 et 2008, le mésothéliome est responsable de 92.253 décès dans le monde. Le taux de mortalité a augmenté de 5,37% et a plus que doublé durant leur période d'étude (Organisation Mondiale de la Santé, 2011). L'exposition professionnelle est responsable de plus de 80% des cas. De fait, le mésothéliome est une maladie dont la prévention est possible.

Selon le Programme national de surveillance du mésothéliome pleural (PNSM), l'incidence des mésothéliomes de la plèvre continue d'augmenter chez les hommes et encore plus chez les femmes en France (figure 5). Les dernières analyses montrent une augmentation de l'incidence observée du mésothéliome pleural entre les périodes 1998-2000 et 2009-2011 de +15% chez l'homme et de +69% chez la femme pour atteindre sur la période 2009-2011 un nombre de cas annuels compris entre 695 et 789 chez l'homme, et entre 245 et 283 chez la femme. Ainsi, sur la période 2009-2011, le nombre total annuel moyen de mésothéliomes pleuraux en France varie entre 940 et 1072. En considérant que la plèvre représente entre 85 et 90% de l'ensemble des sites de mésothéliomes, on peut considérer que le nombre total de ces cancers -toutes localisations confondues- survenant annuellement en France est actuellement compris entre 1000 et 1200 cas (Santé Publique France, 2017a).

On observe dans la figure 5 que le nombre de cas reste beaucoup plus important chez les hommes que chez les femmes. Cela peut être expliqué par le fait que les emplois qui exposent les professionnels à l'amiante étaient le plus souvent occupés par des hommes. De plus, l'incidence du mésothéliome est beaucoup plus importante dans les tranches d'âge 60-80 ans, car durant leur vie active, peu utilisaient des protections respiratoires.

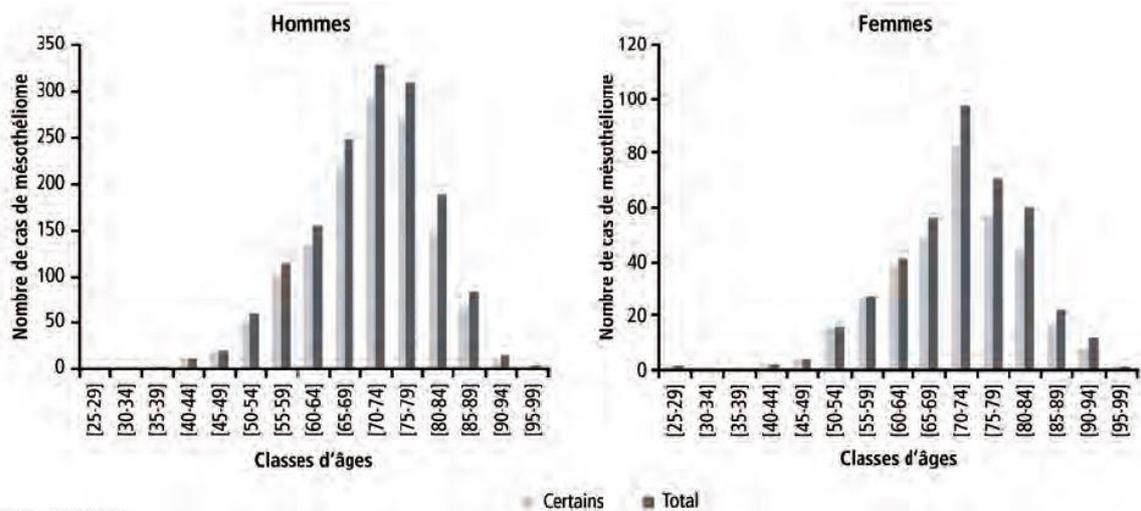


Figure 5: Distribution des cas incidents de mésothéliome pleural recueillis au sein du PNSM, par âge et par sexe, période 1998-2006

(Institut National du Cancer, 2012)

En effet, la plupart des cas de mésothéliomes rencontrés pendant le début du 21<sup>ème</sup> siècle sont les conséquences d'une précédente exposition à l'amiante estimée entre les années 1940 jusqu'à 1990. La relation entre l'inhalation des fibres d'amiantes et le mésothéliome est acceptée par la plupart des autorités comme ayant une influence décisive car la cohérence et la spécificité de la relation amiante-mésothéliome est en général considérée comme un indicateur de l'utilisation de l'amiante dans les pays industrialisés.

## 4.2. Situation française

Un réseau de centres d'experts spécialisés a été mis en place dans le cadre du Plan Cancer 2009-2013 dont l'objectif principal est de garantir aux patients présentant un mésothéliome pleural malin une égalité de chances pour une prise en charge optimale de leur cancer au plus près de leur domicile. C'est un réseau collaboratif nommé « réseau MESOCLIN » qui permet, en adéquation avec les équipes de professionnels de santé, de mettre en place une stratégie de traitement optimisée. Un centre expert du réseau MESOCLIN est disponible au Centre Hospitalier Universitaire de Nancy. (CHRU de Lille. Réseau MESOCLIN.) Il existe aussi un réseau d'anatomopathologistes spécialisés dans le diagnostic du mésothéliome pleural malin appelé « réseau MESOPATH » qui complète toujours le diagnostic par une relecture des lames de biopsies.

En France, depuis le 16 janvier 2012, le mésothéliome est la 31ème maladie à déclaration obligatoire. Cette disposition permet de renforcer la surveillance épidémiologique ainsi que d'améliorer la connaissance des facteurs professionnels et environnementaux. (Santé Publique France, 2017b) Il est depuis 1950 inscrit au tableau 30 du régime général l'inscrivant comme maladie professionnelle (tableau IV).

Tableau IV : Régime générale tableau 30 : Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante

(Institut Nationale de Recherche et de Sécurité, 2000)

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies <i>Cette liste est commune à l'ensemble des affections désignées aux paragraphes A,B,C,D et E</i>
A. Asbestose : fibrose pulmonaire diagnostiquée sur des signes radiologiques spécifiques, qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. Complications : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance ventriculaire droite.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 2 ans)	Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante, notamment : - extraction, manipulation et traitement de minerais et roches amiantifères.  Manipulation et utilisation de l'amiante brut dans les opérations de fabrication suivantes : - amiante-ciment ; amiante-plastique ; amiante-textile ; amiante-caoutchouc ; carton, papier et feutre d'amiante enduit ; feuilles et joints en amiante ; garnitures de friction contenant de l'amiante ; produits moulés ou en
B. Lésions pleurales bénignes avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires :		

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies <i>Cette liste est commune à l'ensemble des affections désignées aux paragraphes A,B,C,D et E</i>
- plaques calcifiées ou non péricardiques ou pleurales, unilatérales ou bilatérales, lorsqu'elles sont confirmées par un examen tomodensitométrique ;	40 ans	matériaux à base d'amiante et isolants ;  Travaux de cardage, filage, tissage d'amiante et confection de produits contenant de l'amiante.
- pleurésie exsudative ;	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Application, destruction et élimination de produits à base d'amiante : - amiante projeté ; calorifugeage au moyen de produits contenant de l'amiante ; démolition d'appareils et de matériaux contenant de l'amiante, déflocage.
- épaissement de la plèvre viscérale, soit diffus soit localisé lorsqu'il est associé à des bandes parenchymateuses ou à une atélectasie par enroulement. Ces anomalies devront être confirmées par un examen tomodensitométrique.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux de pose et de dépose de calorifugeage contenant de l'amiante.
C. Dégénérescence maligne broncho-pulmonaire compliquant les lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux d'équipement, d'entretien ou de maintenance effectués sur des matériels ou dans des locaux et annexes revêtus ou contenant des matériaux à base d'amiante.  Conduite de four.
D. Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péritoine, du péricarde.	40 ans	Travaux nécessitant le port habituel de vêtements contenant de l'amiante.
E. Autres tumeurs pleurales primitives.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	
* L'indemnisation de certaines maladies consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante remonte en réalité au 3 août 1945, avec la création du tableau intitulé "Maladies consécutives à l'inhalation de poussières siliceuses et amiantifères".		

### 4.3. Diagnostic

L'âge médian du diagnostic est de 70 ans chez les hommes (67 ans chez les femmes). Les symptômes du mésothéliome pleural malin sont non-spécifiques et peuvent apparaître sur une période de plusieurs mois. Les patients se plaignent principalement de douleurs thoraciques ou de l'épaule signe d'un envahissement local, de toux sèche, de dyspnées ainsi qu'une altération de l'état général avec une perte de poids. Lors de l'examen physique il est souvent observé des effusions pleurales unilatérales. Il est très important d'obtenir l'histoire professionnelle détaillée du patient afin de pouvoir poser son diagnostic (Baas, 2015).

Le diagnostic standard comprend :

- Une radiographie du thorax
- Un scanner thoracique avec injection de produit de contraste iodé
- Une thoracentèse avec examen des effusions pleurales
- Des tests sanguins

#### 4.3.1. Imagerie

L'aspect typique au scanner est celui d'un épaississement pleural circonférentiel (notamment de la plèvre médiastinale) avec rétraction de l'hémithorax mais peut prendre la forme d'une simple pleurésie (inflammation de la plèvre) (Haute Autorité de la Santé, 2013).

La radiographie pulmonaire n'est pas suffisamment sensible pour définir le stade d'évolution du mésothéliome pleural malin. Des volumes significatifs de liquide pleural peuvent masquer les lésions de la plèvre et rendre les effusions pleurales malignes indétectables. Lorsque l'historique professionnel du patient indique une exposition à l'amiante, ou que la radiologie suggère une mésothéliome, la cytologie peut être utilisée afin de mettre en évidence des cellules malignes mais des échantillons histologiques doivent être obtenus.

La thoracoscopie est recommandée pour obtenir des échantillons histologiques adéquats afin d'établir le stade de la maladie et de permettre l'évacuation du liquide pleural. Ceci peut être fait par pleuroscopie ou par chirurgie thoracique vidéo-assistée. Le mésothéliome pleural malin peut être difficile à identifier et il est recommandé d'obtenir des biopsies de tissus anormaux et d'apparence normale. Lorsque la thoracoscopie n'est pas faisable ou contre-indiquée, la biopsie guidée par ultrasons est une bonne alternative. En plus des raisons cliniques d'obtenir un diagnostic, il est obligatoire de confirmer le diagnostic pour des raisons médico-légales expliquées précédemment (Baas, 2015).

Il n'y a pas de marqueurs tumoraux circulants spécifiques au mésothéliome, le diagnostic ne peut donc pas reposer sur leur détermination par analyse sanguine.

La figure 6 présente deux radiographies, de face et de profil du même patient souffrant d'un mésothéliome pleural malin. Sur les deux radiographies, il est possible d'observer un épaississement de la plèvre en forme de nodules en regard du poumon droit, indiqués par les flèches.

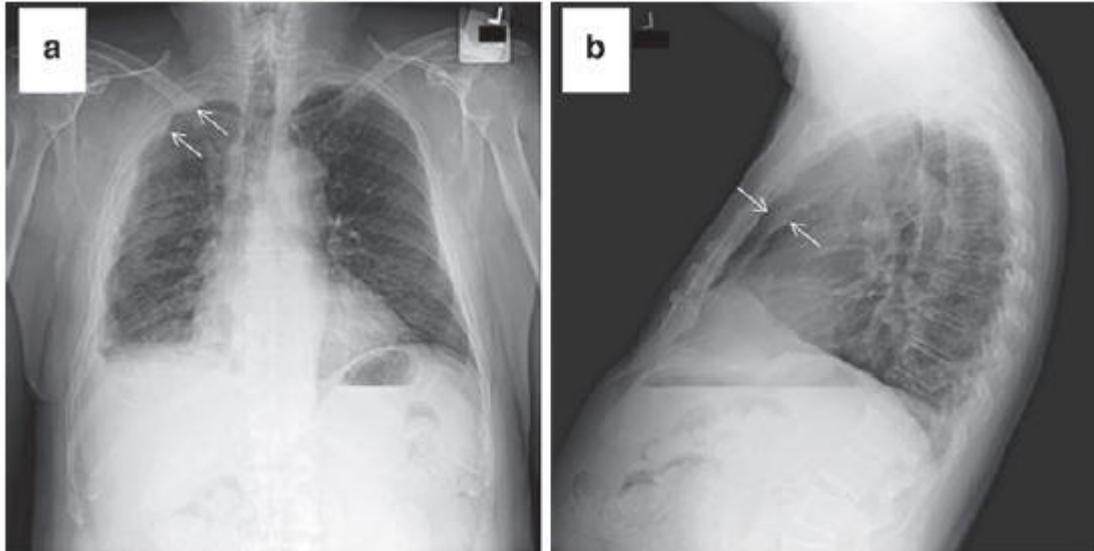


Figure 6 : Radiographie thoracique

(Allen, 2016)

Le scanner représente le standard en matière d'imagerie pour déterminer un premier stade de mésothéliome. Cependant, il ne peut pas prédire de manière totalement certaine la présence ou l'absence d'invasion de la paroi thoracique notamment son extension dans le fascia endothoracique et les muscles intercostaux ou dans le diaphragme. L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) peut être plus précise que le scanner pour ces zones : elle est utilisée en seconde intention pour le diagnostic. Si une extension de la tumeur sur le diaphragme est suspectée par scanner ou IRM, il est indispensable de le confirmer par laparoscopie (Churg, 2004).

#### 4.3.2. Cytologie

Dans les pays industrialisés, environ 1% des effusions pleurales malignes sont causées par le mésothéliome pleural malin. Les cellules mésothéliales présentes dans les pleurésies sont toujours des cellules de type épithélioïde, tandis que les cellules de type sarcomatoïde sont rarement versées dans le liquide pleural (Churg, 2004).

Les cellules du mésothéliome présentes dans les effusions pleurales peuvent être arrangées sous formes de feuillets, d'agrégats, de morula ou de papilles, parfois avec des corps psammomateux (agrégat de forme ronde composé de calcium). Ces cellules présentent

un éventail d'aspect cytologiques. D'autre part, les cellules bénignes peuvent présenter des caractéristiques associées à la malignité, comme une augmentation de la cellularité, du pléomorphisme et de l'activité mitotique. Par conséquent, les cellules de mésothéliome sont mal ou pas différenciées des cellules mésothéliales bénignes hyperplasiques. En règle générale, le diagnostic de la ponction pleurale doit être confirmé par l'immunocoloration de coupes de cellules incluses dans la paraffine (Churg, 2004).

## **4.4. Physiopathologie**

### **4.4.1. Macroscopie et localisation**

Dans son stade précoce, le mésothéliome montre de multiples nodules sur la plèvre pariétale et parfois sur la plèvre viscérale. Avec la progression, les nodules deviennent confluents avec la fusion de la plèvre pariétale et pleurale, le recouvrement et la contraction du poumon. La tumeur peut atteindre plusieurs centimètres d'épaisseur et sa consistance peut être de ferme à gélatineuse. Des accumulations de fluide peuvent se former au sein même de celle-ci. La diffusion du cancer a souvent lieu le long des fissures interlobaires, dans les tissus pulmonaires sous-jacents à travers le diaphragme et à travers la paroi thoracique. L'implication médiastinale avec l'invasion du péricarde et l'encerclement d'autres structures de moyenne importance est aussi commune, comme l'extension à la cavité pleurale opposée. Le mésothéliome pleural malin peut envahir le parenchyme pulmonaire et les ganglions lymphatiques hilaires et médiastinaux ainsi que les côtes et les vertèbres. Ce développement n'est cependant pas caractéristique du mésothéliome car un certain nombre d'affections pleurales malignes (primaires ou secondaires) peuvent se propager de la même manière entraînant un recouvrement du poumon.

La figure 7 présente pour la partie A l'apparence typique du mésothéliome (partie blanche) qui encadre et recouvre le poumon et dans cet exemple le péricarde ; et pour la partie B un mésothéliome étendu compressant le tissu pulmonaire résiduel.

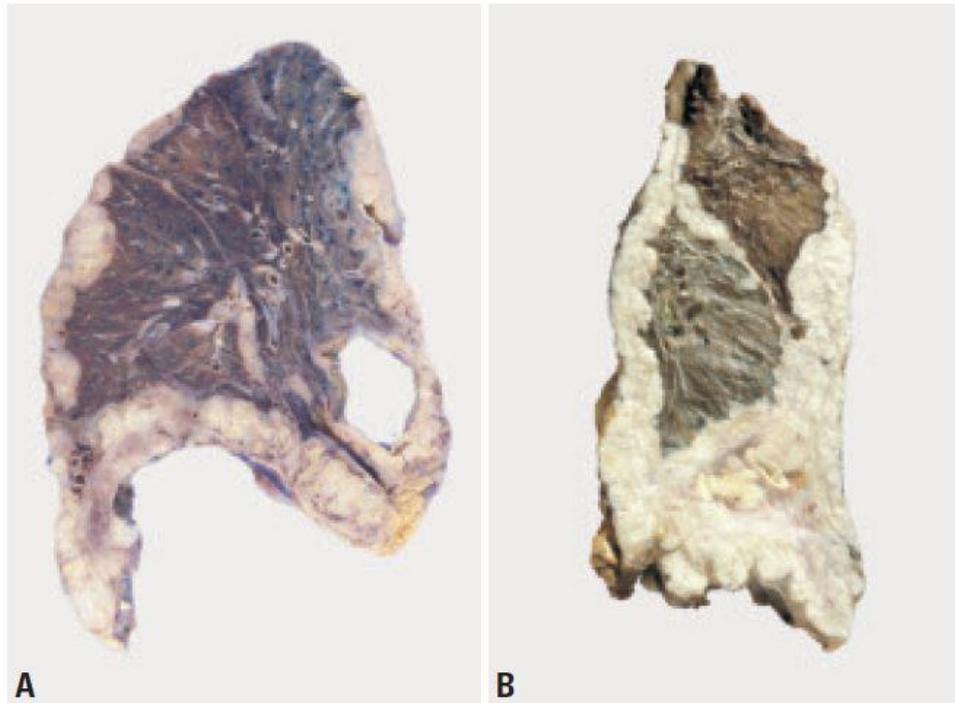


Figure 7 : Autopsie du poumon d'un homme décédé suite à un mésothéliome  
(Churg, 2004)

L'invasion de la cage thoracique est caractéristique le long des sites chirurgicaux. Un déplacement substantiel du médiastin vers l'hémithorax controlatéral peut se produire. La propagation par le diaphragme peut ensemercer le péritoine et les ascites, ce qui est fréquemment identifié lors des autopsies et ne génère que peu d'incertitudes relatives au site primaire de développement du mésothéliome. L'infiltration via les espaces alvéolaires peut produire un modèle histologique qui ressemble à une pneumonie, une pneumonie desquamative interstitielle ou un carcinome broncho-alvéolaire. Si l'envahissement ganglionnaire est fréquent, à l'autopsie cependant des métastases peuvent être détectées dans le foie, les os, le cerveau ou les reins, mais celles-ci sont très rares (Churg, 2004).

#### 4.4.2. Histopathologie

Selon la classification de 2004 de l'OMS, il existe 3 structures histologiques majeures ou sous-types du mésothéliome pleural malin : épithélioïde, sarcomatoïde (incluant le desmoplastique) et biphasique (ou mixte). A l'intérieur de ces sous-types, il existe une myriade de sous-structures, dont il est important d'avoir connaissance en termes d'histopathologie diagnostique même s'ils ne recouvrent pas d'entités cliniques.

##### 4.4.2.1. Mésothéliome épithélioïde

Le mésothéliome épithélioïde ou épithélial représente entre 50 - 70% des mésothéliomes diagnostiqués et se présente sous forme de tubules, d'acini, de papilles ou de feuillets de cellules mésothéliales atypiques. Comme les adénocarcinomes pulmonaires primaires, les structures épithélioïdes montrent un large éventail de différenciations cellulaires. Par exemple, les mésothéliomes tubulopapillaires sont formés de cellules cuboïdes possédant un nucléole de petite à moyenne taille (figure 8).

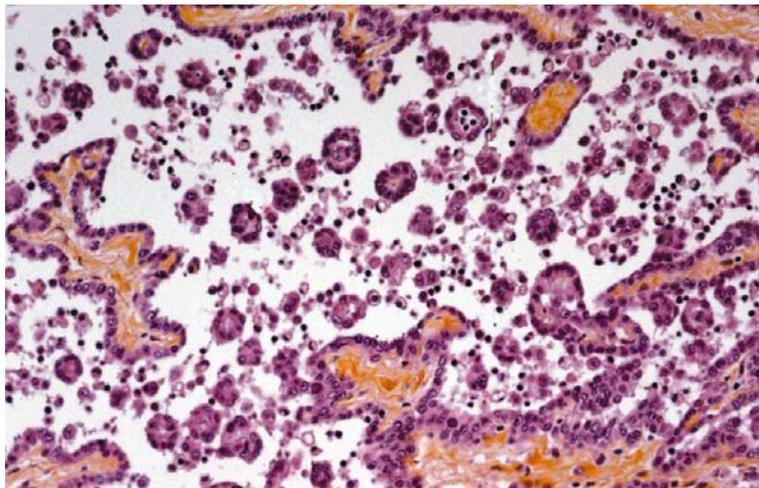


Figure 8 : Mésothéliome pleural malin présentant une différenciation tubulopapillaire

(Galateau-Sallé, 2006)

Les structures papillaires possèdent habituellement des cœurs fibrovasculaires. La plupart des mésothéliomes tubulopapillaires sont différenciés bien qu'ils puissent être formés de cellules anaplasiques, cellules ayant perdu les caractéristiques de celles dont elles proviennent. Les corps psammomateux sont occasionnellement retrouvés dans les mésothéliomes tubulopapillaires (figure 9).

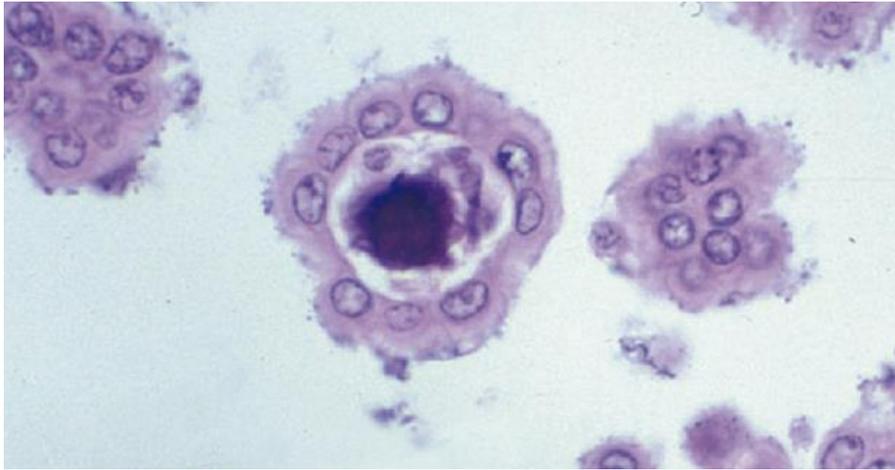


Figure 9 : Mésothéliome avec papilles et corps psammomateux  
(Galateau-Sallé, 2006)

Les mésothéliomes glandulaires (adénomatoïde) peuvent être confondus avec des adénocarcinomes pulmonaires primaires ou des adénocarcinomes acinaires métastatiques. Il existe beaucoup de sous-types de mésothéliomes épithélioïdes qui ne seront pas traités dans cette partie mais développés par Galateau-Sallé (2006).

#### **4.4.2.2. Mésothéliome sarcomatoïde**

##### **4.4.2.2.1. Le mésothéliome sarcomatoïde de type « classique »**

Le variant sarcomatoïde représente environ 10 à 20 % des mésothéliomes pleuraux malins et moins de 4% des cas péritonéaux. Ces tumeurs peuvent se présenter sous forme de nodules ou de lésions confluentes sans épanchement pleural. Ils sont rarement sous forme de masse pleurale localisée. La dissection chirurgicale est extrêmement difficile du fait de l'invasion de la cage thoracique et de la nature rigide de la tumeur. Dans la figure 10, on peut observer une coupe d'un mésothéliome pleural sarcomatoïde (Galateau-Sallé, 2006).

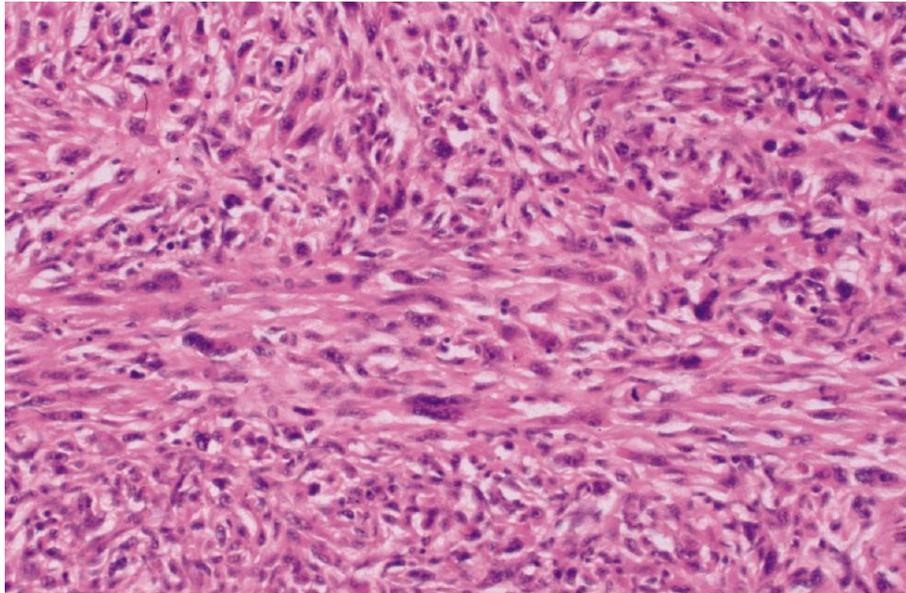


Figure 10 : Mésothéliome pleural sarcomatoïde présentant des fascicules de cellules atypiques en forme de fuseau avec des noyaux hyperchromatiques

(Galateau-Sallé, 2006)

#### 4.4.2.2.2. Le mésothéliome sarcomatoïde desmoplastique

Selon la classification de l'OMS de 2004, les mésothéliomes desmoplastiques sont des mésothéliomes sarcomatoïdes avec une prédominance (> 50%) d'un stroma dense de collagène et accidentellement arrangé en espaces en forme de fentes formés de cellules avec un noyau atypique. La plupart de ces tumeurs proviennent de la plèvre mais certains provenant du péritoine ont été décrites. Ces tumeurs sont principalement de type sarcomatoïdes mais il a été rapporté que certaines possèdent des composants biphasiques ou encore épithélioïdes. En France entre 1998 et 2002, le programme national de surveillance des mésothéliomes et l'institut de veille sanitaire ont publié un rapport annuel d'activité reprenant 709 mésothéliomes surveillés, les variants desmoplastique représentaient environ 2% des cas (Programme National de Surveillance du Mésothéliome, 2003).

La figure 11 présente une vue large d'un mésothéliome malin desmoplastique. On peut observer le changement subtil de couleur entre les aires contenant une majorité de collagène en rose et les aires plus « cellularisées » en bleu.

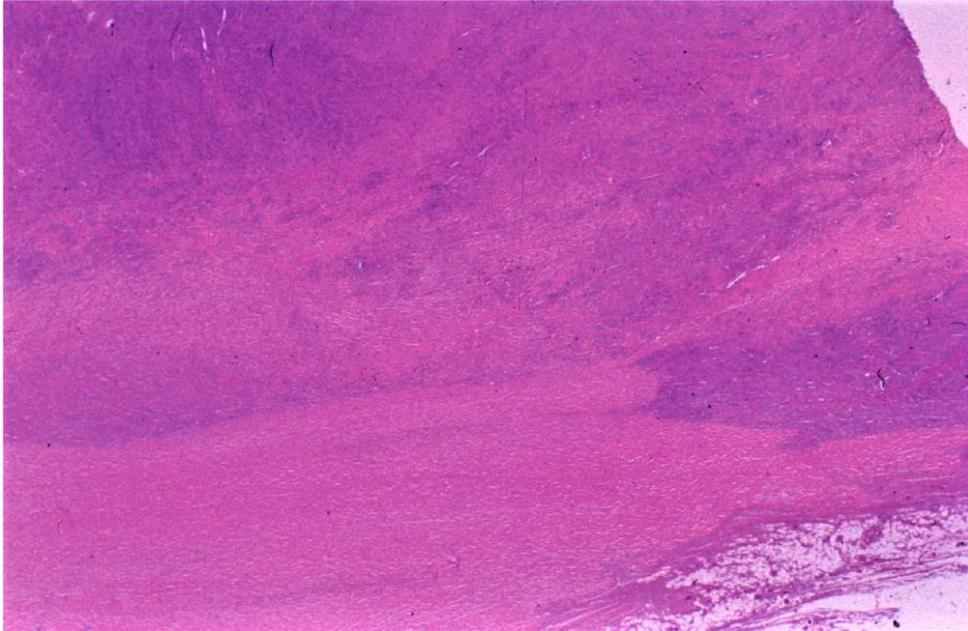


Figure 11 : Mésothéliome malin desmoplastique

(Galateau-Sallé, 2006)

La figure 12 montre de manière plus précise les aires moins cellulaires de la tumeur. On y observe en rose les bandes de collagènes organisées de manière anarchique séparées par des noyaux hyperchromatiques.

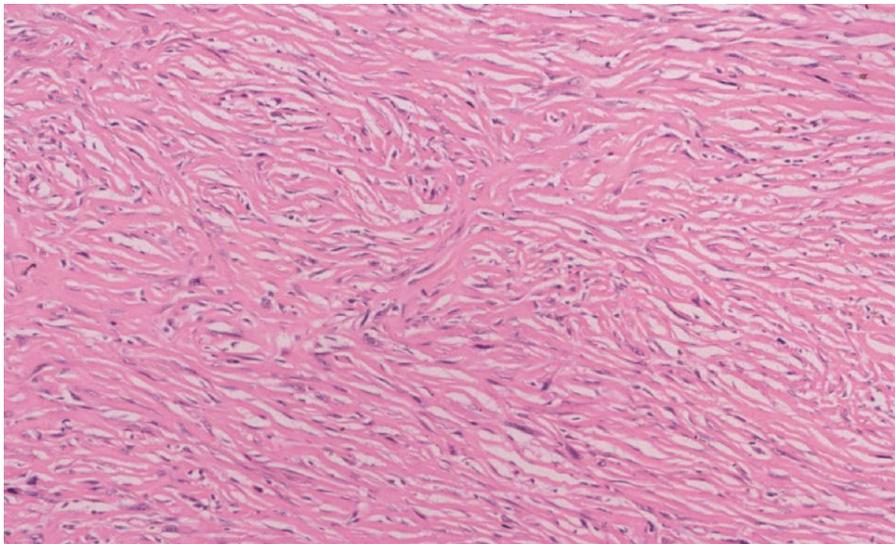


Figure 12 : Mésothéliome malin desmoplastique

(Galateau-Sallé, 2006)

#### 4.4.2.3. Mésothéliome biphasique ou mixte

Le mésothéliome biphasique est constitué d'une combinaison de modèle épithélioïde et sarcomatoïde possédant les mêmes caractéristiques vues dans les composants individuels décrits précédemment. L'OMS recommande arbitrairement que ce sous-type doit présenter au moins 10% d'un des deux sous-types afin d'être diagnostiqué comme biphasique. Toutefois, il n'existe pas de données sur la significativité clinique de cette catégorie ni de consensus sur ces critères. Il n'est pas rare que certains mésothéliomes biphasiques possède une composante desmoplastique (précédemment décrite) de moins de 50% qui peut apparaître bénigne.

Il est difficile pour certains mésothéliomes épithélioïdes de distinguer le stroma réactif d'un composant sarcomatoïde du mésothéliome biphasique. Le pourcentage de mésothéliomes classifiés comme biphasiques varie selon la localisation (péritonéale < pleurale) et l'étendue des échantillons. Les mésothéliomes biphasiques sont présents chez approximativement 30% des patients et sont plutôt fréquents. Tout dépend de la quantité de tissus échantillonnés pour l'évaluation. Il est connu que le mésothéliome présente des degrés variables de différenciation. Il n'est pas rare d'observer des tissus provenant d'autopsies dans lesquels il est retrouvé plusieurs modèles histologiques (Galateau-Sallé, 2006).

Il est clairement possible d'observer sur la figure 13 les différences histologiques d'un mésothéliome biphasique. En haut de la coupe, on peut observer un feuillet de cellules épithélioïdes et en bas de la coupe des cellules en forme de fuseaux caractéristiques des sous-types sarcomatoïdes, de même par la présence de stroma de collagène.

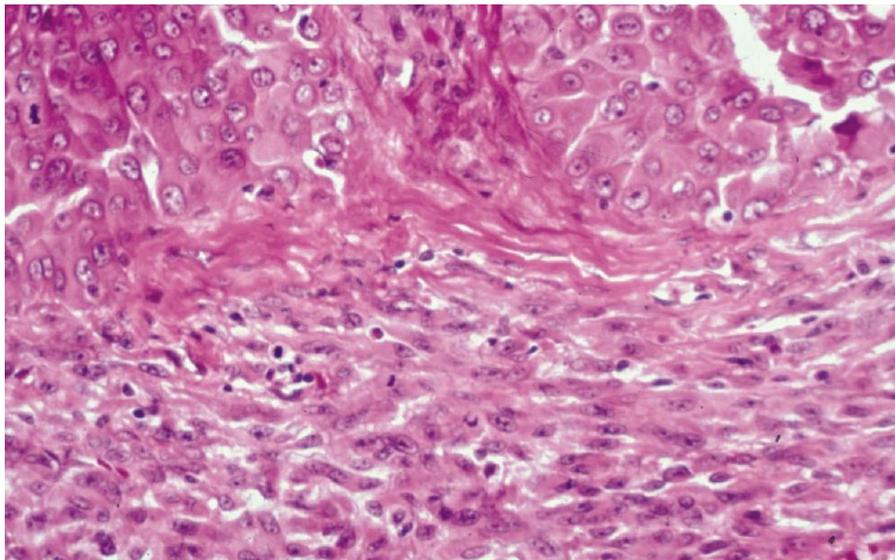


Figure 13 : Mésothéliome biphasique

(Galateau-Sallé, 2006)

#### 4.4.3. Mécanismes de protection, de résistance et d'invasivité

L'amiante agit directement et indirectement via l'induction : (Galateau-Sallé, 2006)

- d'espèces réactives de l'oxygène et de l'azote,
- de facteurs de croissance,
- le maintien d'une inflammation chronique induisant la division cellulaire.

Les cellules du mésothéliome sont extrêmement résistantes à l'apoptose induites par les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et engendrent également une expression anormale d'oncogènes et de facteurs de croissance dont l'*Epithelial Growth Factor* (EGF) et le *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). De plus, les gènes suppresseurs de tumeurs sont la plupart du temps inactivés pour le mésothéliome comme par exemple le gène *P53* (Galateau-Sallé, 2006), mais ceci se retrouve dans 90% des tumeurs cancéreuses avancées.

Les mécanismes de la cancérogénèse pleurale restent largement inconnus. Cependant des méthodes d'analyse simultanée de plusieurs événements moléculaires permettent de mettre en lumière un réseau complexe de voies moléculaires ainsi que leur mode de fonctionnement au sein du phénotype tumoral. La perturbation d'un nombre significatif de gènes (>700) a été observée rendant le phénotype du mésothéliome très complexe (Mohr, 2004b). La comparaison de l'expression des gènes entre les cellules du mésothéliome et les cellules mésothéliales révèle une batterie de protéines permettant la métabolisation et la détoxification de substances dont des molécules utilisées en chimiothérapie et l'augmentation de l'efficacité de la réparation de l'ADN, cible de l'attaque par radiothérapie. La régulation de ces voies confère au mésothéliome des fonctions qui sont reliées à sa résistance bien connue à la chimiothérapie et radiothérapie.

L'expression des gènes liés à la transformation de la cellule montre des clusters de gènes dont l'activité est augmentée comme : (Rihn, 2000b) (Mohr, 2004b)

- une augmentation de la stabilité des macromolécules,
- des changements dans l'adhésion et la reconnaissance des cellules entre elles,
- une division cellulaire continue même lorsque la densité cellulaire est élevée,
- une augmentation de l'anabolisme,
- une augmentation des protéines de transport transmembranaires,
- des propriétés d'invasion limitées ce qui confirme le caractère peu métastatique du mésothéliome.

Ces propriétés peuvent expliquer le changement des cellules mésothéliales en mésothéliome et la capacité du mésothéliome à se développer et à résister aux agressions internes comme l'apoptose et externes comme les chimiothérapies. La connaissance et

l'identification des voies moléculaires et autres biomarqueurs sont des stratégies qui permettront par la suite d'améliorer la capacité diagnostique, le pronostic ainsi que le développement des thérapies ciblées ou des thérapies par modulation de gènes.

Ces résultats concernant l'expression de gène ont été confirmées par l'analyse du profil d'expression des gènes de 1.000 cellules de mésothéliome malin microdisséquées en le comparant à celui de 1.000 cellules pleurales normales microdisséquées sur un prélèvement péri-opératoire d'un même patient (Mohr, 2004b). L'expression du cluster de gènes « Résistance aux attaques oxydantes » de la partie maligne de la plèvre est augmentée de plus de 15 fois par rapport à celle de la partie normale. Le mésothéliome malin acquiert un phénotype de résistance aux attaques oxydantes et un phénotype de réparation de ces attaques par ses défenses antioxydantes et la réparation de l'ADN : ceci explique la résistance du mésothéliome malin aux traitements de chimiothérapie et radiothérapie.

De plus, il a été mis en évidence par Curcio *et al.* que la surexpression d'une sélénoprotéine : la type 2 iodothyronine déiodinase serait responsable de la cachexie induite par le mésothéliome. En effet, cette protéine est connue pour avoir un effet catalytique important sur l'activation de la thyroxine (T4) en triiodothyronine augmentant ainsi le métabolisme (Curcio, 2011).

#### **4.5. Classification des mésothéliomes**

Plusieurs classifications basées sur l'extension locale, régionale ou à distance de la tumeur sont disponibles. Cependant, la Haute Autorité de la Santé recommande en l'absence de classifications validées, d'utiliser la classification la plus récente TNM : T pour tumeur primitive, N pour adénopathie régionale et M pour métastases de l'UICC. La classification TNM-UICC la plus récente date de 2009 pour le mésothéliome pleural malin et est traduite dans le tableau V :

Tableau V : Classification TNM-UICC Mésothéliome pleural malin

(Haute Autorité de la Santé, 2013)

<b>T-Tumeur primitive</b>	
T0	Pas de signe de tumeur primitive
T1	Tumeur envahissant la plèvre pariétale homolatérale, avec ou sans envahissement localisé de la plèvre viscérale
T1a	Tumeur envahissant la plèvre pariétale homolatérale (médiastinale, diaphragmatique). Pas d'envahissement de la plèvre viscérale.
T1b	Tumeur envahissant la plèvre pariétale homolatérale (médiastinale, diaphragmatique) avec envahissement de la plèvre viscérale.
T2	Tumeur envahissant un feuillet pleural homolatéral et au moins une des structures suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur confluyente de la plèvre viscérale (comprenant la fissure)</li> <li>- Invasion du muscle diaphragmatique</li> <li>- Invasion du parenchyme pulmonaire</li> </ul>
T3	Tumeur envahissant un feuillet pleural homolatéral et au moins une des structures suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasion du fascia endothoracique</li> <li>- Invasion de la graisse médiastinale</li> <li>- Un foyer tumoral unique dans le tissu mou de la paroi thoracique</li> <li>- Invasion non transmurale du péricarde</li> </ul>
T4	Tumeur envahissant un feuillet pleural homolatéral et au moins une des structures suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Invasion diffuse ou multifocale des tissus mous de la paroi thoracique</li> <li>- Envahissement costal</li> <li>- Envahissement du péritoine au travers du diaphragme</li> <li>- Envahissement d'un organe médiastinal</li> <li>- Envahissement direct de la plèvre controlatérale</li> <li>- Envahissement du rachis</li> <li>- Extension à la face interne du péricarde</li> <li>- Épanchement péricardique avec cytologie positive</li> <li>- Invasion du myocarde</li> <li>- Invasion du plexus brachial</li> </ul>

<b>N – Adénopathies régionales</b>	
NX	Renseignements insuffisants pour classer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux.
N0	Pas de signe d'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Signes d'envahissements des ganglions homolatéraux broncho-pulmonaires et/ou hilaires homolatéraux
N2	Métastases des ganglions sous-carénaux et/ou mammaires internes homolatéraux et/ou médiastinaux
N3	Métastases ganglionnaires controlatérales médiastinales, mammaires internes ou hilaires et/ou métastases ganglionnaires homo ou controlatérales sus-claviculaires ou scaléniques.
<b>M – Métastases à distance</b>	
MX	La présence de métastases à distance ne peut pas être affirmée
M0	Pas de métastases à distance
M1	Présence de métastases à distance

Grâce à cette classification, il est possible de différencier les stades d'évolution de la maladie que l'on peut lire dans le tableau VI :

Tableau VI : Groupement par stades  
(Haute Autorité de la Santé, 2013)

Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T1, T2	N1	M0
	T1, T2	N2	M0
	T3	N0, N1, N2	M0
Stade IV	T4	Tous N	M0
	Tous T	N3	M0
	Tous T	Tous N	M1

Cette classification au demeurant classique, serait complète avec un abord moléculaire de l'étude des transcriptomes des cellules cancéreuses, en quelque sorte une « nosologie moléculaire » comme cela a été initié par Mohr *et al* (2002) (Mohr, 2002).

## 5. Stratégies thérapeutiques actuelles

Il est recommandé que les patients diagnostiqués avec un mésothéliome malin pleural soient pris en charge par une équipe multidisciplinaire, lors de réunions de concertation pluridisciplinaire organisées dans l'un des centres experts cliniques des mésothéliomes (réseau MESOCLIN) afin de décider la prise en charge. Les options thérapeutiques incluent la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie. Cependant, il n'existe pas, hormis pour de rares cas diagnostiqués à un stade précoce, de traitement curatifs effectifs du mésothéliome pleural malin. Dans la plupart des cas, le souci de la qualité de vie du patient et de sa famille doit être pris en compte afin de définir les choix thérapeutiques. Les soins de support et palliatifs doivent être décidés lors d'un consensus entre les experts et le médecin traitant afin de protéger le patient au mieux contre la douleur et de préserver sa dignité.

### 5.1. La chirurgie

Du fait de sa situation et de sa relation avec les autres tissus et organes, il est virtuellement impossible d'obtenir une résection complète avec des marges acceptables. Par conséquent, en utilisant différentes techniques, le but de la procédure consiste à obtenir une résection macroscopique afin de retirer un maximum de tumeur visible (Baas, 2015). Les différentes techniques sont les suivantes :

- la pneumonectomie extrapleurale qui correspond à retirer en bloc la plèvre impliquée, le poumon et si nécessaire le diaphragme homolatéral et le péricarde,
- la pleurectomie / décortication qui correspond à retirer complètement la plèvre concernée et la plupart de la tumeur sans résection du diaphragme et du péricarde,
- la pleurectomie / décortication élargie correspond à une pleurectomie / décortication mais avec résection du diaphragme et du péricarde en laissant le poumon en place,
- la pleurectomie partielle implique la résection partielle de la plèvre pariétale et/ou viscérale.

Le choix de la chirurgie est assez controversé et doit être défini lors d'un consensus entre professionnels de santé. La chirurgie à visée curative est très peu répandue car elle ne peut être applicable qu'aux mésothéliomes diagnostiqués à des stades précoces.

Ni la pneumonectomie extrapleurale, ni la pleurectomie / décortication ne permettront une résection totale. La pneumonectomie est plutôt effectuée chez des patients en stade II ou III de mésothéliome, et elle est associée à une grande mortalité et morbidité. La pleurectomie décortication avec préservation du poumon est plus sûre que la pneumonectomie. Une analyse rétrospective de 663 patients suggère que la survie après une pleurectomie/décortication était meilleure qu'après une pneumonectomie extrapleurale

(Flores, 2008). Les options permettant de conserver le poumon comme la pleurectomie/décortication diminue le risque de mortalité péri-opératoire et permet une survie à long terme égale ou meilleure que les thérapies sans chirurgie pour les patients ayant des mésothéliomes plus avancés.

## 5.2. La radiothérapie

La radiothérapie est une méthode locorégionale repose sur le principe d'irradiation des cellules cancéreuses par rayonnements ionisants tout en épargnant les tissus périphériques. La dose reçue par les tissus est mesurée en gray (Gy) : 1 Gy correspond à un transfert d'énergie de 1 joule à 1 kilogramme de matière. Les rayonnements vont créer des lésions de l'ADN des cellules tumorales grâce à la formation de radicaux libres. C'est cette propriété qui va être utilisée comme stratégie curative ou palliative contre les tumeurs.

Il existe deux types de radiothérapies :

- la radiothérapie externe (classique) où l'on irradie les cellules cancéreuses de manière locale en utilisant des rayonnements ionisants provenant d'une source à distance du patient,
- la curiethérapie où la source des rayonnements est placée à l'intérieur des tissus du patient.

Dans le cas du mésothéliome et du fait de la promiscuité de tissus et organes majeurs, la radiothérapie conventionnelle est la technique la plus utilisée, même si le recours à la radiothérapie pour traiter durablement la maladie est faible. La radiothérapie sera plus largement utilisée dans une volonté palliative afin de réduire la taille de la tumeur et d'améliorer le confort et la qualité de vie du patient. Néanmoins Rihn *et al.* (2000) et Mohr *et al.* (2004a) ont montré qu'à ce stade avancé de tumeur résécable, par analyse de leur transcriptome, les cellules possédaient un système de défense contre les rayonnements ionisants avec hyper-expression des enzymes de réparation de l'ADN.

Dans le cas du mésothéliome, il n'est pas recommandé d'utiliser la radiothérapie seule. (*National Comprehensive Cancer Network, 2016*) Elle peut être utilisée comme traitement palliatif pour diminuer les douleurs de la poitrine, les obstructions des bronches ou de l'œsophage, ou d'autres sites symptomatiques associés au mésothéliome comme potentielles métastases. La dose de radiation doit-être choisie en fonction du traitement et doit être décidée lors d'un consensus entre professionnels de santé même si idéalement elle devrait être choisie en fonction du phénotype intermédiaire (ARNm) des cellules cancéreuses. Après une pneumonectomie extrapleurale, une radiothérapie adjuvante permet de diminuer le taux de récurrence. Les patients candidats pour la radiothérapie doivent avoir un bon état physique

général, une bonne fonction pulmonaire ainsi que rénale. Cependant, pour les patients dont la résection de la tumeur est nulle ou limitée, une haute dose de radiothérapie à l'hémithorax entier n'a pas montré une augmentation de la survie et elle est par contre associée à une toxicité importante. La radiothérapie peut aussi être utilisée pour limiter l'invasion le long des chemins des instruments chirurgicaux lors d'une intervention pleurale comme une biopsie ou une chirurgie curative (*National Comprehensive Cancer Network, 2016*).

Le tableau VII présente les doses recommandées par le *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) en fonction du type de traitement voulu pour le patient atteint de mésothéliome pleural malin :

Tableau VII : Doses recommandées pour une radiothérapie conventionnelle fractionnée  
(*National Comprehensive Cancer Network, 2016*)

Type de traitement	Dose totale	Dose fractionnée	Durée de traitement
Post-opératoire après une pneumonectomie extrapleurale à marge négative	50 – 54 Gy	1,8 – 2 Gy	4 – 5 semaines
ou à marges positives	54 – 60 Gy	1,8 – 2 Gy	5 – 6 semaines
Palliative	20 – 40 Gy	≥ 4 Gy	1 – 2 semaines
Douleurs de la poitrine provenant de nodules récidivants	Ou 30 Gy	3 Gy	2 semaines
Métastases	30 Gy	3 Gy	2 semaines
Radiation prophylactique pour éviter une récurrence sur les chemins chirurgicaux	21 Gy	7 Gy	1 semaine

## 5.3. La chimiothérapie

### 5.3.1. Traitements

La combinaison de pémétréxed (CAS : 137281-23-3) avec des sels de platines, cisplatine (CAS : 15663-27-1) est le traitement de première ligne instauré en priorité chez les patients atteints d'un mésothéliome pleural malin (Vogelzang, 2003).

Les patients au stade I à III de mésothéliome peuvent recevoir une chimiothérapie avant ou après la chirurgie et la chimiothérapie seule est recommandée chez les patients dont la tumeur n'est pas opérable de stade I à IV ou chez les patients qui refusent la chirurgie ou chez ceux présentant une histologie sarcomatoïde. Un traitement combiné de première ligne utilisant pémétréxed plus cisplatine est considéré comme le traitement de référence pour le mésothéliome et constitue pour le moment le seul traitement autorisé par la *Food and Drug Administration* (FDA).

Un essai clinique randomisé de phase III a évalué la combinaison pémétréxed plus cisplatine vs cisplatine seul chez les patients qui n'étaient pas éligibles à la chirurgie. Au total, 456 patients furent inclus dans cette étude, 226 ont reçu la combinaison pémétréxed plus cisplatine et 222 de la cisplatine seule. Les patients ont été assignés de manière randomisée dans chacun des bras afin de recevoir 500 mg/m<sup>2</sup> de pémétréxed et 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine au jour 1, ou 75 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine au jour 1. Chaque bras a reçu le traitement tous les 21 jours et a été supplémenté en acide folique et vitamine B12 afin de réduire la toxicité. La combinaison des produits a augmenté la survie de 2,8 mois comparée au bras avec la cisplatine seule (12,1 vs 9,3 mois). En conclusion, le traitement combiné a montré un temps de survie, un temps de progression et un taux de réponse supérieur à la cisplatine seule (Vogelzang, 2003) même s'il convient de noter que la survie moyenne dans les deux cas est inférieure à un an.

Il existe d'autres possibilités de traitements acceptables en première ligne recommandés par le NCCN : (*National Comprehensive Cancer Network*, 2016)

- pémétréxed 500 mg/m<sup>2</sup> (jour 1) et carboplatine (CAS : 41575-94-4) (jour 1) administré toutes les 3 semaines,
- gemcitabine (CAS : 95058-81-4) 1000 – 1250 mg/m<sup>2</sup> (jour 1, 8 et 15) et cisplatine 80 – 100 mg/m<sup>2</sup> (jour 1) administré en cycles de 3 à 4 semaines pour les patients qui ne peuvent pas prendre de pémétréxed,
- pémétréxed 500 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines comme agent seul,
- vinorelbine (CAS : 71486-22-1) 25-30 mg/m<sup>2</sup> toutes les semaines comme agent seul.

Rares sont les options thérapeutiques disponibles en deuxième ligne de traitement. Il est possible d'inclure en deuxième ligne le pémétréxed (s'il n'a pas été administré en première ligne), la vinorelbine ou la gemcitabine. Certaines données suggèrent que la réutilisation de pémétréxed en deuxième ligne peut avoir un effet positif s'ils ont bien répondu en première ligne (*National Comprehensive Cancer Network, 2016*).

### 5.3.2. Molécules et mécanismes d'actions

#### 5.3.2.1. Pémétréxed

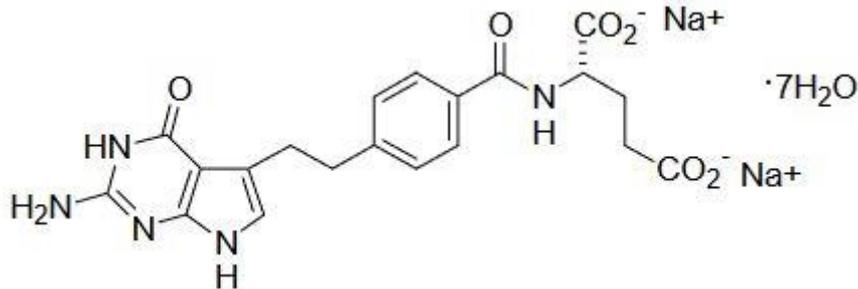


Figure 14 : Formule développée du pémétréxed

(*European Medicines Agency, 2006*)

Autorisé sur le marché européen depuis septembre 2004 pour la spécialité princeps, le pémétréxed est un agent antinéoplasique analogue à l'acide folique qui utilise la même machinerie biochimique que les folates naturels pour le transport membranaire et la polyglutamation.

Il inhibe 3 enzymes dépendantes des folates :

- la thymidilate synthétase,
- l' amino-imidazole carboxamide ribonucléotide formyl-transférase,
- la glycinamide ribonucléotide formyl-transférase.

Comme les folates naturels, les polyglutamates du pémétréxed sont mieux retenus au sein de la cellule et possèdent une meilleure affinité pour certaines enzymes folate-dépendantes. L'inhibition de plusieurs de ces enzymes par le pémétréxed et ses polyglutamates entraîne la déplétion de désoxyribonucléotides (dNTP) qui sont associés avec une inhibition de la croissance et une mort cellulaire (*European Medicines Agency, 2006*).

### 5.3.2.2. Les sels de platines : cisplatine et carboplatine

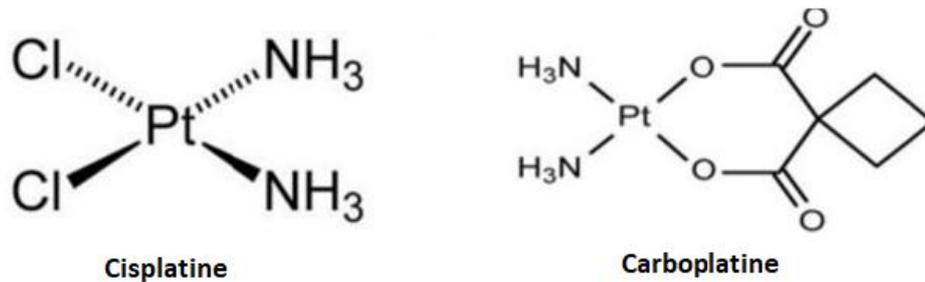


Figure 15 : Formules développées : cisplatine et carboplatine

(Dasari, 2014)

Les sels de platine sont des agents alkylants qui vont être capables d'ajouter des groupements alkyles préférentiellement sur les bases puriques de l'ADN. Ils forment des ponts intra et intercaténaux dans l'ADN. Cette déformation va inhiber la réplication et la transcription de l'ADN en ARN, et induire un processus de mort cellulaire par apoptose dépendant de P53 par impossibilité de réparation des lésions de l'ADN (Dasari, 2014).

### 5.3.2.3. Vinorelbine

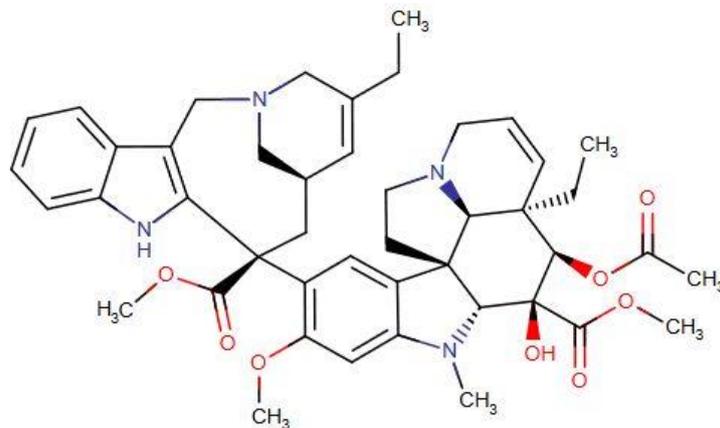


Figure 16 : Formule développée de la vinorelbine

(Drugbank, 2018b)

La vinorelbine, un analogue d'hémisynthèse de la vinblastine, est un cytotoxique antinéoplasique de la famille des vinca-alcaloïdes. Elle agit sur l'équilibre dynamique de la tubuline au cœur de l'appareil des microtubules de la cellule. Elle inhibe la polymérisation de la tubuline et se lie préférentiellement aux microtubules mitotiques, n'affectant les microtubules axonaux qu'à forte concentration. Ce mécanisme bloque la mitose en phase G2-M et provoque la mort cellulaire en interphase ou à la mitose suivante (Drugbank, 2018b).

#### 5.3.2.4. Gemcitabine

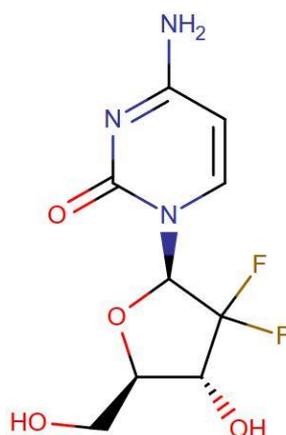


Figure 17 : Formule développée de la gemcitabine

(Drugbank, 2018a)

La gemcitabine, un analogue du nucléotide cytidine fonctionnant comme terminateur de chaîne, est un antimétabolique spécifique de la phase S de synthèse de l'ADN et va s'incorporer dans la chaîne d'ADN en cours d'élongation. Avec cet ajout, elle entraîne une inhibition complète de la synthèse de l'ADN et induit l'apoptose de la cellule (Drugbank, 2018a).

#### 5.4. Soins palliatifs

Les soins palliatifs sont administrés lorsque le patient est atteint d'une maladie grave, chronique dont l'issue est fatale. L'objectif des soins palliatifs est de prendre en charge dans sa globalité la personne souffrant de mésothéliome pleural malin, de manière à soulager la douleur physique, morale, psychologique et d'améliorer sa qualité de vie. Il s'agira de mettre en œuvre les moyens pour maîtriser les épanchements pleuraux, la perte de poids, la douleur thoracique, axillaire ou brachiale liée à la pression de la tumeur sur les organes adjacents par chirurgie par exemple. Un suivi psychologique est aussi recommandé.

## 5.5. Résumé des stratégies thérapeutiques

Comme vu précédemment, les options thérapeutiques pour traiter le mésothéliome pleural malin sont très restreintes et la plupart du temps inefficaces. Les figures 18 et 19 reprennent de manière schématique les logigrammes de décisions inhérentes à chaque stade de la maladie.

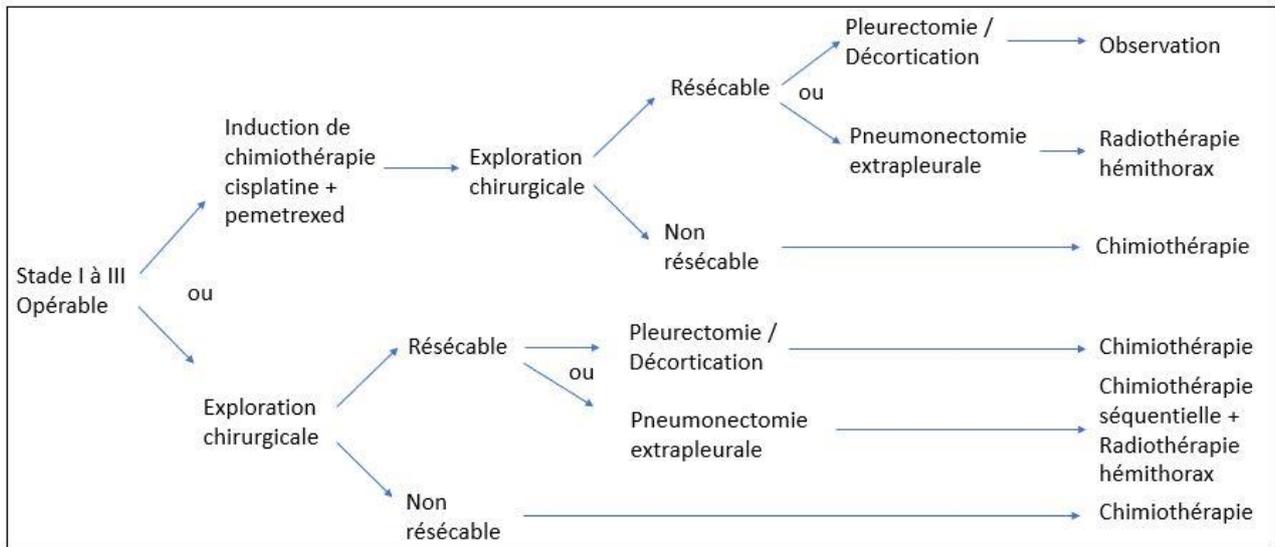


Figure 18 : Arbre décisionnel pour les stades I à III opérables

(National Comprehensive Cancer Network, 2016)

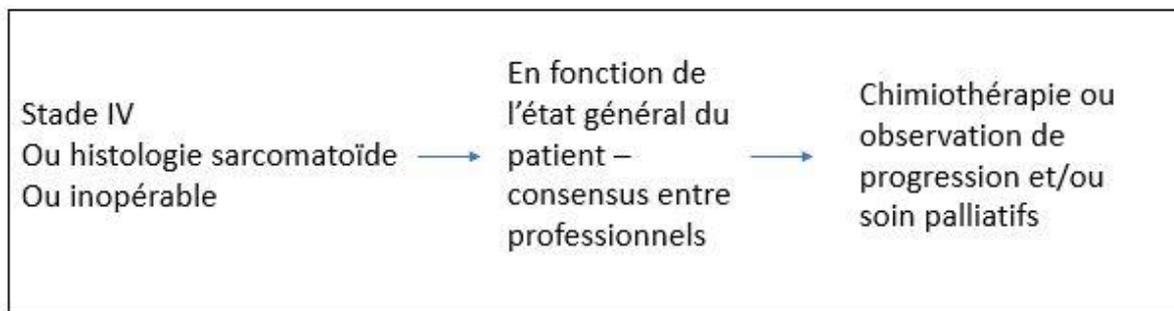


Figure 19 : Arbre décisionnel pour les stades IV ou histologie sarcomatoïde ou inopérables

(National Comprehensive Cancer Network, 2016)

## 6. Stratégies thérapeutiques en développement

Plusieurs traitements sont actuellement en développement. La plupart de ceux qui sont présentés dans cette partie ont dépassé la phase de preuve de concept et sont actuellement en phase I voire phase II d'essais cliniques. Il faut cependant rester vigilant quant à la disponibilité des traitements qui n'interviendra pas avant quelques années. L'agressivité du mésothéliome pleural malin montre que certains de ces traitements n'ont pas réussi à atteindre leurs objectifs.

### 6.1. Agents ciblant la mésothéline

La mésothéline est une cible prometteuse pour les biothérapies et particulièrement pour le mésothéliome qui présente un haut niveau d'expression de cette glycoprotéine. Nous présentons les principales stratégies thérapeutiques ciblant la mésothéline actuellement en développement.

#### 6.1.1. Expression de la mésothéline

La mésothéline est ainsi nommée en raison de son expression préférentielle à la surface des cellules mésothéliales comme celles de la plèvre, du péricarde, du péritoine, des trompes de Fallope, de la trachée, des amygdales et de la cornée. La figure 20 présente la fréquence et la distribution de la mésothéline dans les tumeurs solides.

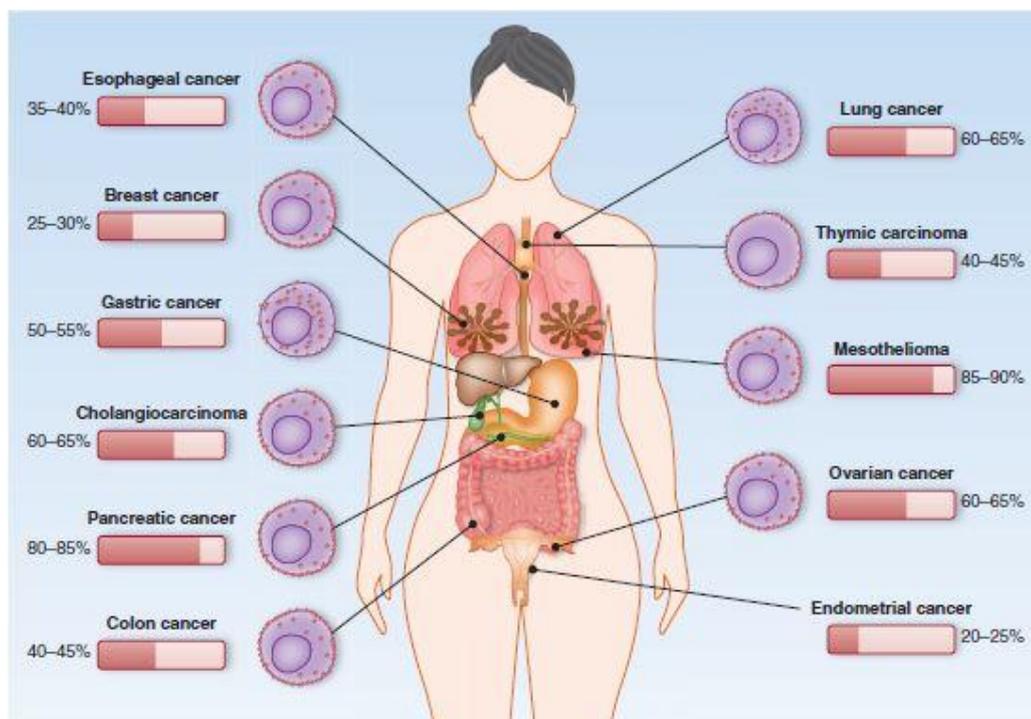


Figure 20 : Fréquence et distribution de la mésothéline

(Morello, 2015)

Cependant sa fonction exacte n'est pas totalement élucidée. Il est émis l'hypothèse qu'elle soit responsable de l'adhésion cellulaire (O'Hara, 2016). Sa fonction biologique apparaît ne pas être essentielle pour les tissus normaux car une étude chez des souris *knock-out* pour la mésothéline a montré un développement, une reproduction ainsi qu'une numération des cellules sanguines normales. Cependant, des études précliniques et cliniques montrent qu'une expression aberrante de la mésothéline joue un rôle actif dans la transformation maligne et l'agressivité des tumeurs en promouvant la prolifération cellulaire, en contribuant à l'invasion locale et au développement de métastases et en conférant aux tumeurs une résistance à l'apoptose induite par les agents cytotoxiques (Vogelzang, 2003). Néanmoins dans deux mésothéliomes analysés par Mohr *et al.* (2004b), le gène codant la mésothéline n'est pas exprimé et dans une comparaison entre la plèvre saine et cancéreuse d'un même malade par une technique de microdissection de 1000 cellules mésothéliales et de 1000 cellules mésothéliomales, il n'y a pas de différences dans l'expression de la mésothéline (Mohr, 2004a).

### 6.1.2. Les produits en développement

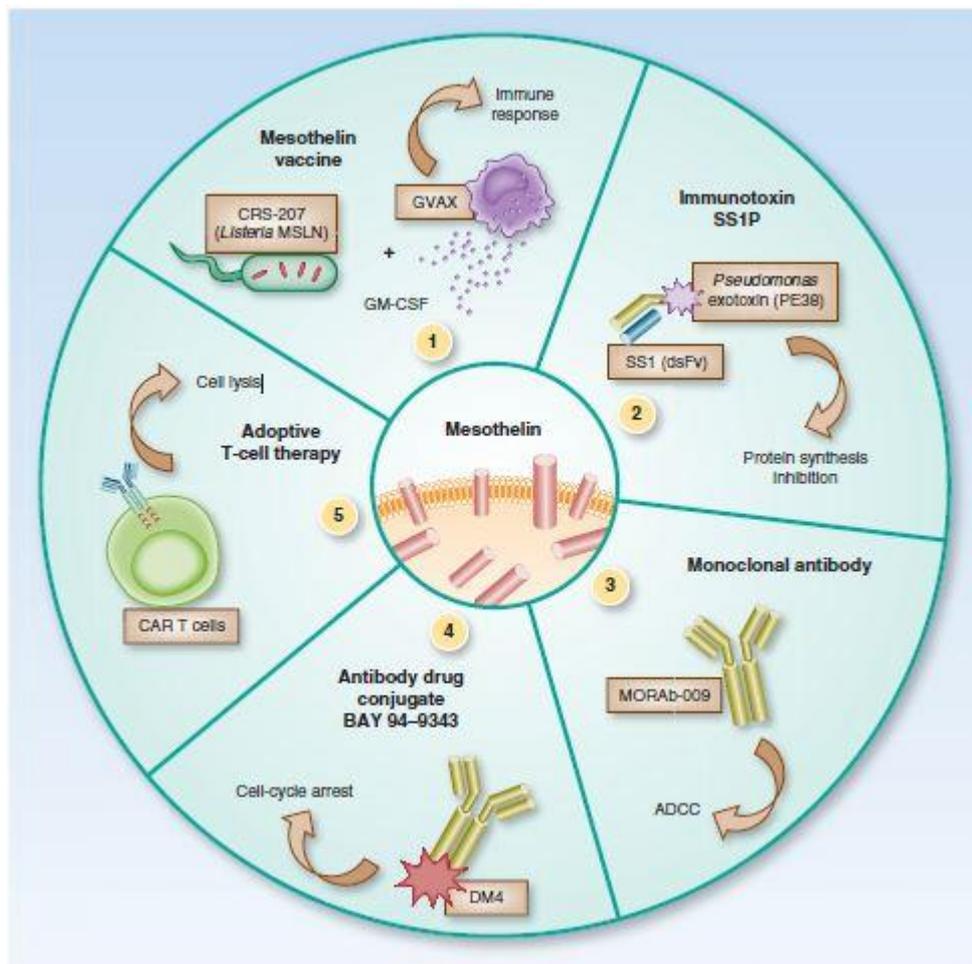


Figure 21 : Stratégies thérapeutiques ciblant la mésothéline

(Morello, 2015)

### 6.1.2.1. *Immunotoxine anti-mésothéline (SS1P)*

SS1P est une immunotoxine composée d'un fragment d'anticorps anti-mésothéline murine (Fv SS1, partie 2 de la figure 21) fusionnée à une portion de l'endotoxine A de *Pseudomonas* (PE38, partie 2 de la figure 21) qui permet de cibler les cellules du mésothéliome. Le mécanisme se réalise par endocytose du complexe SS1P par liaison avec les récepteurs de surface et l'effet cytotoxique de l'endotoxine va induire la destruction de la cellule ciblée (O'Hara, 2016).

Les effets de ce produit ont été étudiés lors de deux études de phase I où le produit a été administré par doses croissantes, soit par bolus ou perfusion continue chez les patients présentant des tumeurs positives à la mésothéline. Le premier essai a évalué le bolus en intra-veineux chez 34 patients avec un mésothéliome avancé, un cancer ovarien ou un cancer pancréatique. En règle générale, le traitement a été bien toléré et 4 patients ont présenté peu ou une réponse mineure au traitement, 19 ont présenté une maladie considérée comme stable (sans évolution de la malignité) et 10 une évolution de la maladie. La deuxième phase I a évalué la réponse par perfusion continue en intra-veineux, comme aucun avantage n'a été démontré, le choix de l'administration par bolus a été retenu (O'Hara, 2016). Néanmoins, la même réserve s'applique à cette thérapie car toutes les cellules n'expriment pas la mésothéline donc tous les patients peuvent ne pas avoir accès à cette thérapie

Une autre étude en combinaison avec de la pentostatine (CAS : 53910-25-1) et cyclophosphamide (CAS : 50-18-0) a été réalisée afin de réduire les lymphocytes B et T, ce qui a permis de diminuer la production d'anticorps anti-SS1P neutralisant l'immunotoxine. Cette stratégie de suppression d'anticorps neutralisant a permis une persistance plus importante du complexe SS1P et une activité en régression plus importante de la tumeur chez 33% des patients (Hassan, 2013). De plus, une autre étude en combinaison avec la cisplatine et le pémétréxed chez les patients n'ayant pas été opérés, a présenté une bonne sécurité du produit ainsi qu'un taux de réponse partiel de 60% (Hassan, 2014b).

Il est nécessaire de mettre en place d'autres études en combinaison afin de confirmer l'activité thérapeutique de ce produit.

### 6.1.2.2. *Amatuximab (MORAb-009)*

L'amatuximab est un anticorps monoclonal anti-mésothéline (figure 21, partie 3), il est actuellement en développement en phase I et II. C'est un anticorps monoclonal chimérique composé d'un fragment variable anti-mésothéline fusionné à un fragment constant d'IgG1 humain qui induit une toxicité cellulaire dépendante des anticorps contre les tumeurs exprimant la mésothéline (O'Hara, 2016). Une première phase I a permis d'étudier la tolérance,

c'est-à-dire d'identifier la dose maximale tolérée ainsi que la dose limite toxique chez 24 patients. Certains effets indésirables ont été identifiés comme une maladie sérique et des thromboses vasculaires. Cependant 11 patients ont présenté une maladie stable sans progression (Hassan, 2010). Même s'il n'y a pas eu de réponses cliniques significatives, une phase II a été initiée avec l'amatuximab administrée aux jours 1 et 8 en combinaison avec la cisplatine et le pémétréxed pendant 6 cycles de chimiothérapies chez les patients avec des mésothéliomes non résécables, afin de déterminer si l'addition de pémétréxed et de cisplatine améliorerait l'efficacité du traitement. Les patients avec une maladie sans progression ou ayant présenté une réponse après l'induction du traitement se sont vus administrer de l'amatuximab jusqu'à ce que le mésothéliome progresse. Il n'y pas eu de chevauchement de toxicité observé avec la thérapie combinée. L'objectif principal de l'étude, la survie sans progression, a été de 51% avec une médiane de survie sans progression de 6 mois. Des réponses partielles ont été observées chez 40% des patients et 51% des patients ont présenté un mésothéliome stable sans progression et une survie globale de 14,8 mois (Hassan, 2014a).

Malgré le peu d'amélioration thérapeutique que présente l'amatuximab en addition avec le traitement de référence, une phase III randomisée, en double-aveugle, placebo contrôlée en combinaison ou non avec la cisplatine et le pémétréxed est en cours afin d'en évaluer correctement son efficacité thérapeutique (étude ARTEMIS).

### 6.1.2.3. Vaccins ciblant la mésothéline : CRS-207

Une nouvelle approche en immunothérapie anti-mésothéline utilise une bactérie modifiée du genre *Listeria* qui va exprimer la mésothéline (partie 1 de la figure 21). *In vivo* l'infection par listéria cible le système réticulo-endothélial hépatique et splénique et stimule l'immunité innée et acquise.

CRS-207 est une souche vivante-atténuée de *Listeria monocytogenes* modifiée qui exprime la mésothéline humaine, la présentant ainsi aux cellules possédant des antigènes de Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I et II afin de générer une réponse immunitaire innée et acquise anti-mésothéline. Dans une première phase I, 17 patients présentant des tumeurs exprimant la mésothéline ont été traités avec 4 perfusions de CRS-207. Même si les meilleures réponses furent une maladie sans progression chez 4 patients sur 13 qui ont pu être évalués, 37% des patients étaient encore en vie après 15 mois et des analyses corrélatives ont mis en évidence une activation immunitaire des lymphocytes *natural killer* et des réponses de lymphocytes T mésothéline spécifiques (Le, 2011). Grâce à ces données, une phase I combinant pémétréxed et cisplatine avec le CRS-207 chez les patients avec un mésothéliome non résécable est en cours (NCT01675765).

Le CRS-207 est aussi étudié en combinaison avec le vaccin GVAX testé dans l'adénocarcinome pancréatique. Même si cette combinaison n'a pas été étudiée pour le mésothéliome, des réponses de lymphocytes T mésothéline spécifiques ont été observées lors d'une étude les combinant avec la cyclophosphamide (O'Hara, 2016).

#### 6.1.2.4. Immunothérapie par cellules présentant les Chimeric Antigen Receptors-T (CAR-T)

Les *Chimeric Antigen Receptors* (CAR) sont des récepteurs synthétiques qui vont permettre aux lymphocytes T de cibler les antigènes et d'augmenter leur fonction immunitaire et la persistance de leur action (partie 5 de la figure 21).

##### 6.1.2.4.1. Structure d'un « CAR »

Un CAR combine la fonction effectrice d'un lymphocyte T avec la capacité de reconnaître d'une manière non CMH-dépendante une surface distincte d'un antigène. La première génération de CARs était composée d'une partie scFv dérivée d'un anticorps lié par un domaine transmembranaire au domaine intracellulaire (TCR) du cluster de différenciation 3 $\zeta$  (CD3 $\zeta$ ) qui médie l'activation du lymphocyte T. Les lymphocytes T des patients vont être prélevés et génétiquement modifiés pour qu'ils présentent le récepteur chimérique. Un vecteur rétroviral est utilisé afin de délivrer le gène qui permettra l'expression du récepteur CAR à leur surface. La figure 22 présente la structure d'une cellule CAR-T.

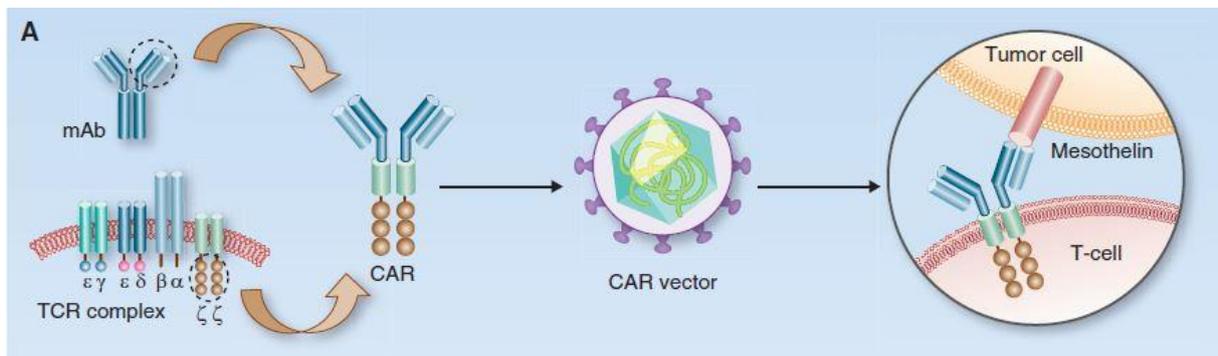


Figure 22 : Structure d'une cellule CAR-T

(Morello, 2015)

D'après les études pré-cliniques et les essais cliniques précoces, les cellules CAR de première génération ont montré qu'elles ciblaient correctement l'antigène et possédaient un profil de sécurité plutôt bien toléré. Cependant la perfusion intraveineuse a montré une efficacité minimale et une faible persistance. En règle générale, l'activité des lymphocytes T nécessite l'interaction du récepteur du lymphocyte avec la cible mais aussi avec des

récepteurs de costimulation afin de permettre la voie de signalisation. C'est pour cette raison que la deuxième génération de CARs a été désignée avec l'addition d'un domaine intracellulaire de costimulation comme CD28 et des récepteurs de la famille du facteur de nécrose tumorale comme CD27, 4-1BB (CD137) ou OX-40 qui résultent en une augmentation de la persistance et de la cytotoxicité des cellules qui les portent. La figure 23 présente les différentes générations de CARs (O'Hara, 2016).

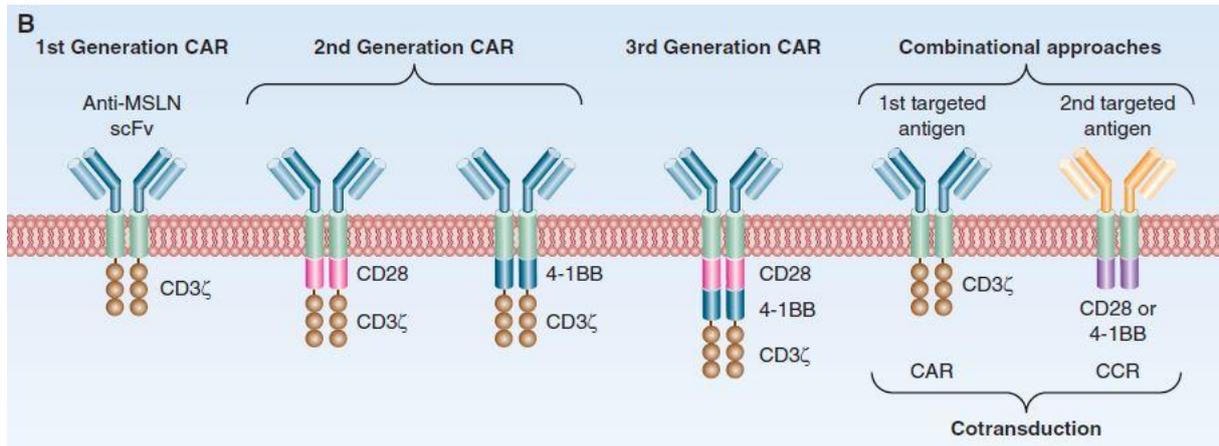


Figure 23 : Différentes générations de CAR

(Morello, 2015)

#### 6.1.2.4.2. Mécanisme d'action

Bien que le développement d'études pré-cliniques ait été réalisé avec succès en utilisant des cellules CAR-T présentant un anticorps anti-mésothéline (CART-meso), la transition chez l'homme en essais cliniques présente plusieurs obstacles.

Dans un premier temps, l'administration par intra-veineuse exige sa biodisponibilité jusqu'au micro-environnement de la tumeur afin de pouvoir trouver des cellules tumorales exprimant la mésothéline, ces cellules se fixant dans le système réticulo-endothélial et non dans la tumeur. A cause de cela, la question de l'administration intra-tumorale ou intra-cavitaire se pose. En effet, l'injection intra-tumorale de cellules CART-meso dans un modèle *in vitro* de mésothéliome pleural malin a permis une différenciation et une expansion robuste des cellules CAR-T entraînant une régression de la tumeur à faible concentration. Dans un deuxième temps, le micro-environnement tumoral et lymphatique contient de nombreuses voies immunosuppressives qui peuvent empêcher ou réduire l'efficacité, notamment les cellules T régulatrices (Treg). Dans un troisième temps, du fait de la construction avec des séquences murines, une immunité anticorps anti-séquence murines se peut développer ce qui entraîne

l'élimination des cellules CART-meso en quelques semaines. De plus, cela peut provoquer de fortes réactions allergiques de type I, II, III (maladie sérique) ou IV, classification de Coombs. La solution pourrait être de n'utiliser que des composants humanisés. En outre, la présence de mésothéline à la surface de tissus « sains » pourraient entraîner des effets indésirables comme la pleurite ou la péricardite, mais cela n'est pas exclusivement spécifique au traitement par cellules CART-meso mais tout traitements ciblant la mésothéline (O'Hara, 2016).

#### 6.1.2.4.3. [Résultats d'essais cliniques précoces](#)

La première expérience rapportée provient de Beatty *et al.* (2013) chez un patient ayant un mésothéliome pleural malin et un patient avec un adénocarcinome pancréatique métastatique. Il a été démontré que le profil de sécurité était plutôt bon et mis en évidence une réponse immune basée sur le développement d'une réponse humorale post-administration des cellules CART-meso. De plus, une persistance ainsi qu'un afflux de ces cellules dans les sites tumoraux ont été démontré (Beatty, 2013).

Une phase I utilisant la transduction par Lentivirus dirigé spécifiquement contre la mésothéline est en cours. Les résultats préliminaires montrent qu'une seule injection est bien tolérée sans mise en évidence de syndrome de libération de cytokines ou d'effets indésirables chez les patients présentant un mésothéliome ou un cancer ovarien ou pancréatique (Tanyi, 2015).

#### 6.1.2.4.4. Perspectives

Il existe aujourd'hui plusieurs essais cliniques utilisant les cellules CAR-T contre les cancers exprimant la mésothéline. Le tableau VIII présente une liste non exhaustive des essais cliniques en cours.

Tableau VIII : CART-meso : Essais cliniques

(O'Hara, 2016)

Nom de l'étude	Phase	Promoteur	Etat d'avancement	Numéro d'identification de l'essai (ClinicalTrials.gov)
<i>CART-meso in Mesothelin Expressing Cancers</i>	I	Université de Pennsylvanie	Terminé en attente de publication des résultats	NCT02159716
<i>CAR T Cell Receptor Immunotherapy Targeting Mesothelin for Patients With Metastatic Cancer</i>	I/II	<i>National Cancer Institute (NCI)</i>	En recrutement de patients	NCT01583686
<i>Malignant Pleural Disease Treated With Autologous T Cells Genetically Engineered to Target the Cancer-Cell Surface Antigen Mesothelin</i>	I	<i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i>	En recrutement en patients	NCT02414269
<i>Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART-meso</i>	I	<i>Chinese PLA General Hospital</i>	En recrutement de patients	NCT02580747
<i>Pilot Study of Autologous T-cells in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer</i>	I	<i>Université de Pennsylvanie / Université de Californie (San Francisco)</i>	Terminé en attente de publication des résultats	NCT02465983

Le but initial de ces essais cliniques est de démontrer que le profil de sécurité du produit est acceptable. Des données prometteuses vont permettre d'orienter le développement clinique vers une évaluation de l'efficacité du traitement et l'amélioration de ces caractéristiques comme l'utilisation de fragments d'anticorps humanisés.

## 6.2. Agent ciblant le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire : bevacizumab

Le bevacizumab est un anticorps IgG1 monoclonal humanisé recombinant qui contient des régions humaines couplées à des régions complémentaires d'origine murine. Il est dirigé vers le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire ou *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF). Il possède une masse moléculaire d'environ 149 kDa et est produit à partir de cellules ovariennes de hamster chinois. L'anticorps va se lier lorsqu'il est administré à l'Homme au VEGF et prévenir l'interaction de celui-ci avec ces récepteurs à la surface des cellules endothéliales. L'interaction entre le VEGF et son récepteur entraîne la prolifération de la cellule endothéliale et la formation de nouveaux vaisseaux sanguins dans les modèles d'angiogenèse *in vitro*. L'administration du bevacizumab va donc causer une réduction de la croissance microvasculaire et une inhibition de la progression des métastases (*Avastin Prescribing Information*, 2017).

La voie de signalisation du VEGF joue un rôle crucial dans la physiopathologie des cellules du mésothéliome. Lors d'une étude de phase III (étude MAPS) randomisée, contrôlée, en ouvert, Zalcman *et al.* en 2016 ont voulu évaluer l'effet sur la survie de l'ajout de bevacizumab (15 mg/kg) au traitement de référence pémétréxed (500 mg/m<sup>2</sup>) et cisplatine (75 mg/m<sup>2</sup>) en première ligne de traitement du mésothéliome pleural malin (cycle de 21 jours). Ils ont donc recruté 448 patients dont une majorité d'hommes dits « naïfs » c'est-à-dire n'ayant pas encore reçu de chimiothérapie qui ont été répartis dans deux bras d'études : un « pémétréxed plus cisplatine » soit 225 patients et un « pémétréxed plus cisplatine plus bevacizumab » avec 223 patients. La figure 24 représente le profil de l'étude avec l'assignation des patients. Les patients ont été suivis jusqu'à leur décès et tous ont été inclus dans l'analyse en intention de traiter (Zalcman, 2016).

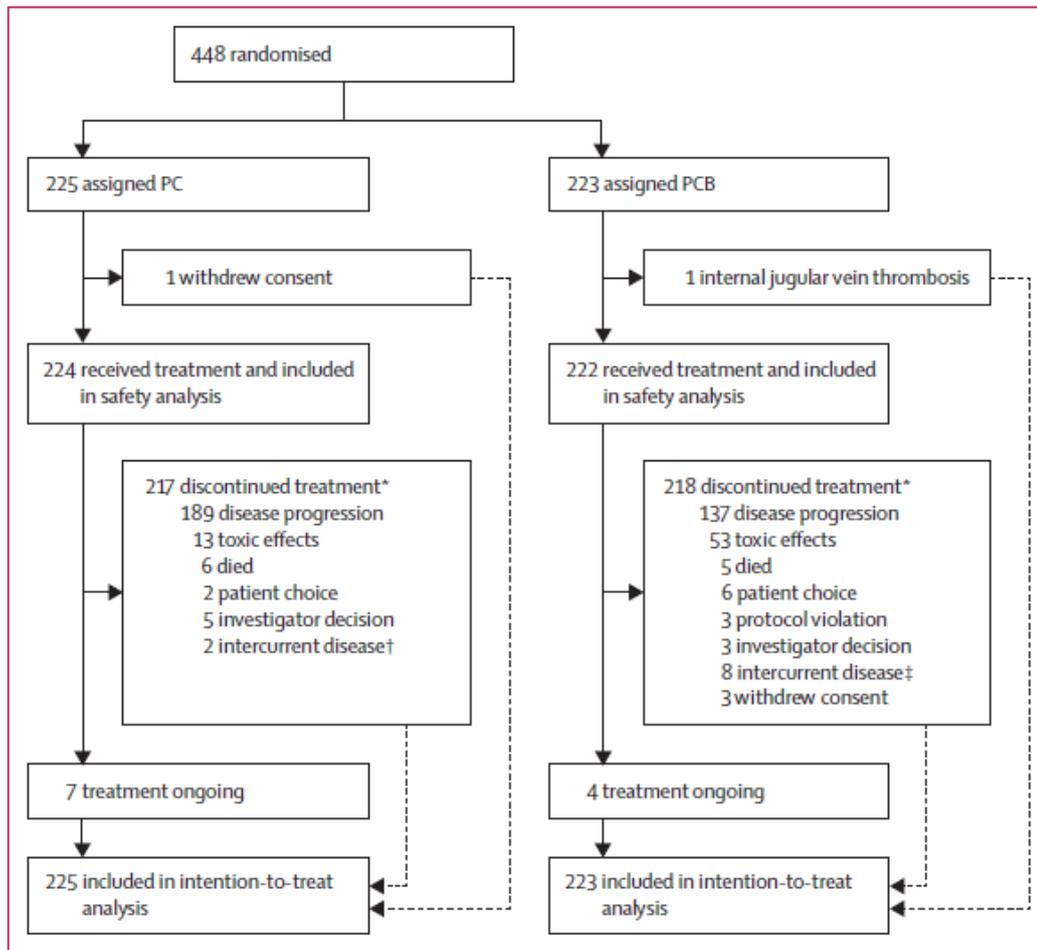


Figure 24 : Profil de l'étude MAPS

(Zalcman, 2016)

(PC = Pémétrexed/cisplatine ; PCB = Pémétrexed/cisplatine/bevacizumab)

L'objectif principal de l'étude était l'évaluation de la survie globale qui s'étend entre la randomisation et le décès. Les résultats ont montré une augmentation de la survie globale avec l'ajout de bevacizumab au traitement de référence : une moyenne de 18,8 mois pour le bevacizumab contre 16,1 mois pour le traitement de référence seul. Cette augmentation peut être observée sur la figure 25 qui représente l'évolution de la survie globale en fonction du temps depuis la randomisation des deux bras de l'étude grâce à la courbe de Kaplan-Meier (Zalcman, 2016).

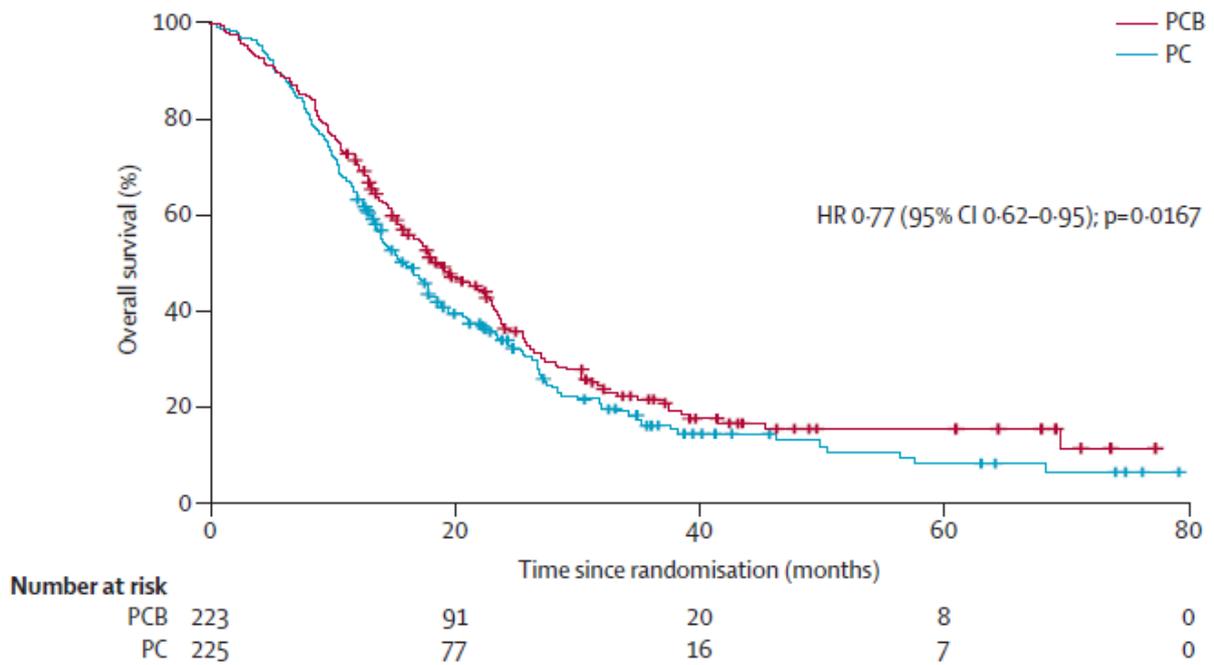


Figure 25 : Courbe de Kaplan-Meier : Survie globale en fonction du temps depuis randomisation (Zalcman, 2016)

L'objectif secondaire était la survie sans progression qui correspond au temps entre la randomisation et la progression tumorale ou le décès qui lui aussi a été augmenté par rapport au traitement de référence : une moyenne de 9,2 mois pour le bras bevacizumab et 7,3 mois pour le traitement de référence (Zalcman, 2016).

On peut donc considérer que le bevacizumab apporte une plus-value au traitement de référence en augmentant la survie globale ainsi que la survie sans progression, même si cela ne représente pas un traitement curatif. Il devrait être proposé en première ligne de traitement en combinaison avec le pémétréxed et la cisplatine.

### 6.3. Agent ciblant le *Programmed cell Death 1* (PD-1) : pembrolizumab

Le pembrolizumab est un anticorps monoclonal humanisé (IgG4 kappa immunoglobuline) qui possède une masse moléculaire de 149 kDa et qui bloque l'interaction entre le récepteur PD-1 et ses ligands *Programmed cell Death Ligand 1* (PD-L1) et 2 (PD-L2).

PD-L1 et PD-L2 en se liant à leur récepteur PD-1, que l'on retrouve sur les lymphocytes T, va inhiber la prolifération des lymphocytes T et la production de cytokines. L'activation de cette régulation se produit dans certaines tumeurs et la signalisation via cette voie contribue à l'inhibition des lymphocytes T actifs dans la surveillance des tumeurs. Le pembrolizumab en se liant au récepteur bloque la liaison avec ses ligands et libère la réponse immunitaire anti-tumeur soit une activation par levée d'inhibition. Dans les modèles de tumeurs *in vitro*, l'action de bloquer l'activité du récepteur PD-1 a résulté en une diminution de la croissance de la tumeur (Keytruda *Prescribing Information*, 2017).

Dans l'essai de phase Ib (KEYNOTE-028 ; NCT02054806), la sécurité clinique ainsi que l'activité du pembrolizumab chez les patients présentant un mésothéliome pleural malin ont été étudiées. Des patients déjà traités par chimiothérapie, possédant un mésothéliome exprimant PD-L1, ont été inclus dans l'étude par 13 centres répartis dans 6 pays. Ces patients se sont vu administrer le pembrolizumab à une dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines et cela pendant au moins 2 ans et le traitement a été arrêté dans le cas d'une progression de la tumeur ou une toxicité non tolérable. Au 20 juin 2016, 25 patients avaient reçu du pembrolizumab : 5 patients ont présenté une réponse partielle au traitement et 13 sur les 25 une maladie stable sans progression. Les réponses furent durables (moyenne de la durée de réponse = 12 mois) et deux patients sont restés sous traitement après l'analyse des données (Alley, 2017).

Le pembrolizumab apparaît être bien toléré mais nécessite plus d'investigations afin de pouvoir proposer un modèle de traitement acceptable.

#### 6.4. Virus Oncolytique – Galinpepimut-S

Le facteur de transcription *Wilms Tumor 1* (WT-1) est fortement exprimé dans le mésothéliome pleural malin. Il a été identifié dans la région du chromosome 11p13. Même s'il a été d'abord décrit comme étant un gène suppresseur de tumeur, il peut de manière négative ou positive réguler l'expression de différents gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, la différenciation, l'apoptose etc., les protéines nucléaires WT-1 apparaissent être impliquées dans la cancérogénèse et une expression forte de ces protéines dans le mésothéliome en font une cible thérapeutique rationnelle.

Le vaccin est un analogue peptidique de WT-1 aussi nommé « galinpepimut-S » vient de finir son étude clinique de phase II. Ce vaccin cible les cancers qui sur-expriment les protéines nucléaires WT-1. Ainsi le vaccin induit une immunité forte grâce aux cellules lymphocytaires dirigée contre le WT-1 ce qui permet de détruire les cellules cancéreuses par leur intermédiaire (*Immuno-oncology News*, 2017).

Lors de cet essai, 41 patients ayant déjà eu une chirurgie et un traitement par chimiothérapie furent randomisés, le taux de survie sans progression était de 33% pour le bras placebo et 45% pour le bras ayant reçu le vaccin, la moyenne de survie sans progression étaient respectivement de 7,4 mois contre 10,1 mois pour le bras vaccin et la moyenne de survie globale de 18,3 mois versus 22,8 mois pour le bras vaccins. Le traitement par le vaccin a été plutôt bien toléré (Zauderer, 2017).

En conclusion, le vaccin possède un profil de sécurité acceptable mais l'essai statistique ne possédait pas la puissance permettant la comparaison entre les deux bras. Une étude clinique de phase III est prévue et devrait inclure entre 150 et 400 patients afin d'évaluer l'usage optimal de ce produit ainsi que son bénéfice pour le traitement du mésothéliome pleural malin (*Immuno-oncology News*, 2017).

## 6.1. Comparatif des produits en développement

Le tableau IX récapitule les différentes substances et la durée de survie moyenne attribuée à chacune par rapport au traitement de référence.

Tableau IX : Comparatif des produits en développement

Substance	Survie globale (en moyenne)	Référence
Immunotoxine anti-mésothéline (SS1P)	Non applicable (en cours d'investigation)	Non applicable
Amatuximab	14,8 mois	(Hassan, 2014a)
CRS-207	15 mois	(Le, 2011)
Cellules CAR-T	Non applicable (en cours d'investigation)	Non applicable
Bevacizumab	18,8 mois	(Zalcman, 2016)
Pembrolizumab	12 mois (en cours d'investigation)	(Alley, 2017)
Galinpepimut-S	22,8 mois	(Zauderer, 2017)
Traitement de référence : pémétréxed + cisplatine	12,1 mois	(Vogelzang, 2003)

Cependant, toutes les études n'avaient pas pour objectif principal ou secondaire la survie globale, il n'est donc pas aisé de les comparer entre elles. Dans le cas de l'immunotoxine anti-mésothéline il n'a été effectué que des études de phase I afin d'étudier la sécurité du produit, et les résultats sur la survie globale ne sont pas accessibles. D'autres études comme celle menée sur le pembrolizumab sont en cours d'investigations, les résultats présentés sont des résultats préliminaires établis en 2018 qui évolueront nécessairement avec l'avancée des essais cliniques.

## 6.1. Autres exemples de produits en développement

Le tableau X présente une liste non exhaustive de différents produits en développement dans le traitement du mésothéliome pleural malin.

Tableau X : Liste non-exhaustive des produits en développement

Nom du produit	Cible thérapeutique	Phase	Description	Résultats	Conclusion
Cediranib (Garland, 2011)	<i>Vascular Epithelial Growth Factor</i> (VEGF)	II	Inhibiteur du récepteur à tyrosine kinase pan-VEGF chez les patients présentant un mésothéliome pleural malin déjà traité par pémétréxed et cisplatine	Sur 54 patients inclus, 4 ont présentés une réponse au traitement, 16 une maladie stable, 20 une progression de la maladie	Comme produit seul, le cediranib n'a présenté qu'une activité modérée. Certaines tumeurs ont été plus sensibles. Nécessite plus d'investigation.
Fresolimumab (Morris, 2014)	<i>Transforming Growth Factor <math>\beta</math></i> (TGF $\beta$ )	I	Anticorps monoclonal anti-TGF $\beta$ : promotion de la croissance tumorale et suppression de l'activité antitumorale	Sur 28 patients présentant un mésothéliome pleural malin, 1 patient a présenté une réponse partielle et 6 une maladie stable. Produit bien toléré jusqu'à 15 mg/kg.	Profil de sécurité acceptable et évidences préliminaires d'une activité antitumorale. Nécessite plus d'investigations.
Sunitinib malate (Nowak, 2012)	Multiple	II	Inhibiteur multiple des récepteurs à tyrosine kinase dont le VEGF, chez des patients précédemment traités par chimiothérapie	Sur 53 patients, 51 ont pu être évalués pour leur réponse. 6 ont présenté une réponse partielle, 34 une maladie stable et 11 une progression de la maladie	Activité du sunitinib prouvée chez un sous-groupe de patients prétraités. Nécessité plus d'investigation sur la fréquence d'administration de traitement et l'évaluation d'autres biomarqueurs.

Nom du produit	Cible thérapeutique	Phase	Description	Résultats	Conclusion
Nivolumab vs nivolumab + ipilimumab (Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique, 2017)	<i>Programmed cell Death 1</i> (PD-1) (nivolumab) et <i>cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4</i> (CTLA-4) (ipilimumab)	II	Anticorps monoclonal bloquant la liaison entre le récepteur PD-1 et ses ligands PD-L1 et PD-L2 (nivolumab)  Anticorps monoclonal ciblant le récepteur CTLA-4 qui est une molécule de co-signalisation exprimée par les lymphocytes T (ipilimumab)  En 2 <sup>ème</sup> ou 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement	125 patients inclus répartis dans le bras « nivolumab seul) ou le bras « nivolumab + ipilimumab ». L'étude a atteint son critère de jugement principal en démontrant un taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 44,4% pour le nivolumab et 50% pour le nivolumab + ipilimumab	Premier signal d'efficacité de l'immunothérapie par nivolumab et ipilimumab. Nécessite plus d'investigation pour confirmer l'efficacité thérapeutique de la combinaison.
NGR-hTNF (Gregorc, 2010)	Isoforme de l'aminopeptidase N	II	<i>Tumor Necrosis Factor α</i> (TNF-α) humain fusionné avec le peptide asparagine-glycine-arginine en 2 <sup>ème</sup> ligne chez des patients déjà précédemment traités par chimiothérapie	Le traitement a été bien toléré avec uniquement 1 patient avec un effet indésirable de grade 3. Sur 57 patients, la moyenne de survie était de 12 mois et 36 patients ont présenté une maladie stable.	Le profil de sécurité du produit est favorable à la poursuite des investigations cliniques.

## 6.2. Les échecs

Il existe un certain nombre de produits en développement pour le traitement du mésothéliome pleural malin. Beaucoup d'entre eux ont dépassé la phase de preuve de concept (ou pré-clinique) et sont entrés dans des phases d'expérimentation clinique afin de pouvoir évaluer leur profil de tolérance et leur efficacité. Même si les publications annoncent des résultats prometteurs, il convient d'être prudent.

En effet, deux produits ayant dépassé la preuve de concept avec brio n'ont pourtant pas réussi, lors de phase d'évaluation de l'efficacité, à atteindre les objectifs de leurs critères de jugements principaux : l'anétumab ravtansine et le tréméliumab. L'anétumab ravtansine, un anticorps monoclonal conjugué à un agent cytotoxique ciblant la mésothéline et permettant une libération ciblée dans les cellules cancéreuses présentant ce biomarqueur, avait été annoncé pour une phase II d'évaluation de l'efficacité après une phase I réussie présentant un bon profil de tolérance et de sécurité. Lors de leur phase II, dont le critère de jugement principal était la survie sans progression, le promoteur de l'essai a annoncé via un communiqué de presse durant l'été 2017 que le bras d'étude avec l'anétumab ravtansine n'avait pas réussi à augmenter, ni égaler la durée moyenne de survie. Le développement dans l'indication « mésothéliome pleural malin » a donc été abandonné (ADC Review, 2017). Le tréméliumab quant à lui, un anticorps monoclonal ciblant *cytotoxic-T-lymphocyte-associated antigen 4* (CTLA-4), n'a pas plus réussi à atteindre son critère de jugement principal qui était l'évaluation de la survie globale. La survie globale n'ayant pas été prolongée par rapport au bras témoin même si le produit avait présenté un bon profil de tolérance et de sécurité (Maio, 2017). Dans ce cas, la question se pose : aurait-on pu obtenir une meilleure efficacité par l'utilisation de nouveaux produits en développement seuls ou en combinaison avec le traitement de référence pémétréxed et cisplatine ?

## 7. Conclusion

Bien loin de guérir le mésothéliome, les traitements disponibles ne sont pas encore efficaces, ni même curatifs. Si des traitements en développement montrent une augmentation sensible de la survie des patients et l'amélioration de leur qualité de vie, il n'en demeure pas moins que les bénéfices restent plutôt modestes, à peine 2 à 6 mois de survie ajoutée par rapport aux traitements de références. Certains traitements en développement paraissent néanmoins prometteurs, comme ceux ciblant la mésothéline ou encore l'immunothérapie, mais aucun traitement curatif n'est à ce jour envisageable.

L'unique moyen d'éradiquer ce cancer aujourd'hui réside dans l'interdiction totale de l'utilisation de l'amiante dans la construction et autres domaines de développement où elle trouvait son utilité. Le désamiantage des bâtiments publics afin de prévenir sa détérioration et sa propagation dans l'air ambiant paraît aussi être une priorité de santé publique mais cela reste un travail de longue haleine, par exemple, aujourd'hui encore 50% des buildings de *New-York* sont amiantés.

L'identification très en amont des personnes à risques par recherche d'exposition professionnelle permettrait peut-être un diagnostic avant que les symptômes n'apparaissent et qu'il ne soit déjà trop tard pour proposer un traitement optimal. Pourtant, l'efficacité diagnostique n'est pas bonne car il est déjà difficile d'identifier un mésothéliome déclaré, les signes n'apparaissant que tard, une fois la maladie avancée. La mise en évidence de biomarqueurs circulants serait un grand pas pour le diagnostic de ce cancer. Avec l'avènement des biopsies liquides, nous pouvons imaginer cet outil comme permettant une détection plus claire et précoce du mésothéliome pleural malin.

Cependant, il reste extrêmement important de continuer à développer des stratégies thérapeutiques car la plupart des cas de mésothéliomes pleural malin vont se déclarer dans les années à venir. Un exemple d'histoire récente prouve son importance, car lorsque les tours jumelles du *World Trade Center* se sont effondrées lors des attentats du 11 septembre 2001, une quantité énorme de poussières se sont répandues sur la ville de *New-York* et il a été estimé qu'elles contenaient environ 400.000 kg de fibres d'amiante, de mercure, de fibre de verre et de benzène (*9news*, 2017). Les travailleurs et les volontaires présents sur les lieux auront besoin d'une surveillance et d'un suivi médical continu et il est donc fort probable que dans quelques années, nous observions une augmentation des maladies liées à l'amiante dans cette région, mais ceci n'en est qu'un exemple parmi d'autres vu l'ampleur de l'utilisation de l'amiante dans le monde (Herbert, 2006).

## Bibliographie :

9news. September 11: death toll could rise by millions from “toxic” asbestos dust (2017). Disponible à <https://www.9news.com.au/9stories/2017/06/02/16/07/september-11-death-toll-from-terror-attack-could-rise-by-millions-due-to-toxic-asbestos-dust> (Page consultée le 20/06/2018).

ADC Review. Anetumab Ravtansine does not meet primary endpoint in second-line mesothelioma (2017). Disponible à <https://adcreview.com/news/anetumab-ravtansine-not-meet-primary-endpoint-second-line-mesothelioma/> (Page consultée le 28/01/2018).

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (1997). Case studies in environmental medicine: Asbestos toxicity. US Department of Health and Human Services. Atlanta, US.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) (2001). Toxicological profile for asbestos. US department of Health and Human Services. Atlanta, US.

Allen, T (2016). Diffuse malignant mesothelioma. [S.l.]: Springer-verlag New York.

Alley, E., Lopez, J., Santoro, A., et al. (2017). Clinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *The Lancet Oncology*, 18(5), pp.623-630. (PMID : 28291584)

Avastin Prescribing Information. Disponible à [https://www.gene.com/download/pdf/avastin\\_prescribing.pdf](https://www.gene.com/download/pdf/avastin_prescribing.pdf) (Page consultée le 23/01/2018).

Baas, P., Fennell, D., Kerr, et al. (2015). Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 26(suppl 5), pp.v31-v39. (PMID: 26223247)

Beatty, G., Haas, A., Maus, M., et al. (2013). Mesothelin-Specific Chimeric Antigen Receptor mRNA-Engineered T Cells Induce Antitumor Activity in Solid Malignancies. *Cancer Immunology Research*, 2(2), pp.112-120. (PMID : 24579088)

CHRU de Lille. Réseau MESOCLIN. Disponible à <http://mesoclin.chru-lille.fr/centres-experts/index.html> (Page consultée le 24/01/2018).

Churg A, Roggli VL, Galateau-Salle F et al. Tumours of the pleura: mesothelial tumours. In: Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (eds): Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Lyon, France: IARC, 2004, World Health Organization Classification of Tumours 10:pp128–136.

Commission Européenne. Règlement (UE) 2016/1005 de la commission du 22 juin 2016 modifiant l'annexe XVII du règlement (CE) n° 1907/2006 du Parlement européen et du Conseil concernant l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des substances chimiques, ainsi que les restrictions applicables à ces substances (REACH), en ce qui concerne les fibres d'amiantes (la chrysotile). Journal officiel de l'Union européenne du 23 juin 2016. Disponible sur : [http://reach-info.ineris.fr/consultation\\_section/28654/28849](http://reach-info.ineris.fr/consultation_section/28654/28849) (Page consultée le 30/01/2018).

Curcio, C., Baqui, M., Salvatore, D., Rihn, B., Mohr, S., Harney, J., Larsen, P. and Bianco, A. (2001). The Human Type 2 Iodothyronine Deiodinase Is a Selenoprotein Highly Expressed in a Mesothelioma Cell Line. *Journal of Biological Chemistry*, 276(32), pp.30183-30187. (PMID: 11425850)

Dasari, S. and Bernard Tchounwou, P. (2014). Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, 740, pp.364-378. (PMID: 25058905)

Drugbank (2018). Gemcitabine. Disponible à : <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00441> (Page consultée le 01/05/2018).

Drugbank (2018). Vinorelbine. Disponible à : <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00361> (Page consultée le 01/05/2018).

European Medicines Agency (EMA) (2004). Alimta: EPAR - Scientific Discussion. Disponible à : [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human\\_med\\_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000564/human_med_000638.jsp&mid=WC0b01ac058001d124) (Page consulté le 01/05/2018).

Flores, R., Pass, H., Seshan, V., et al. (2008). Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 135(3), pp.620-626.e3. (PMID: 18329481)

Galateau-Sallé, F. (2006). Pathology of Malignant Mesothelioma. London: Springer-Verlag London.

Garland, L., Chansky, K., Wozniak, A., et al. (2011). Phase II Study of Cediranib in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma: SWOG S0509. *Journal of Thoracic Oncology*, 6(11), pp.1938-1945. (PMID: 21964533)

Gregorc, V., Zucali, P., Santoro, A., et al. (2010). Phase II Study of Asparagine-Glycine-Arginine–Human Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ , a Selective Vascular Targeting Agent, in Previously Treated Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15), pp.2604-2611. (PMID: 20406925)

Hassan, R., Cohen, S., Phillips, M., et al. (2010). Phase I Clinical Trial of the Chimeric Anti-Mesothelin Monoclonal Antibody MORAb-009 in Patients with Mesothelin-Expressing Cancers. *Clinical Cancer Research*, 16(24), pp.6132-6138. (PMID: 21037025)

Hassan, R., Kindler, H., Jahan, T., et al. (2014). Phase II Clinical Trial of Amatuximab, a Chimeric Antimesothelin Antibody with Pemetrexed and Cisplatin in Advanced Unresectable Pleural Mesothelioma. *Clinical Cancer Research*, 20(23), pp.5927-5936. (PMID: 25231400)

Hassan, R., Miller, A., Sharon, E., et al. (2013). Major Cancer Regressions in Mesothelioma After Treatment with an Anti-Mesothelin Immunotoxin and Immune Suppression. *Science Translational Medicine*, 5(208), pp.208ra147-208ra147. (PMID: 24154601)

Hassan, R., Sharon, E., Thomas, A., et al. (2014). Phase 1 study of the antimesothelin immunotoxin SS1P in combination with pemetrexed and cisplatin for front-line therapy of pleural mesothelioma and correlation of tumor response with serum mesothelin, megakaryocyte potentiating factor, and cancer antigen. *Cancer*, 120(21), pp.3311-3319. (PMID: 24989332)

Haute Autorité de la Santé. Guide du parcours de soins : Mésothéliome pleural malin. France; 2013.

Health and Safety Executive (HSE) (2005). Asbestos: Medical guidance note MS13. Disponible sur : <http://www.oracleasbestos.com/wp-content/uploads/2011/10/ms%2013.pdf> (Page consultée le 15/01/2018).

Herbert, R., Moline, J., Skloot, G., et al. (2006). The World Trade Center Disaster and the Health of Workers: Five-Year Assessment of a Unique Medical Screening Program. *Environmental Health Perspectives*, 114(12), pp.1853-1858. (PMID: 17185275)

Immuno-oncology News. Galinpepimut-S. Disponible à <https://immuno-oncologynews.com/galinpepimut-s/> (Page consultée le 14/01/2018).

Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Fiche toxicologique n°145, disponible sur : [http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX\\_145](http://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_145) (Page consultée le 26/12/2017).

Institut National du Cancer (INCA). Fiche repère : Amiante et mésothéliome pleural malin. France: INCA; 2012.

Institut Nationale de Recherche et de Sécurité (INRS). Tableau des maladies professionnelles. Régime général tableau 30. Disponible à <http://www.inrs.fr/publications/bdd/mp/tableau.html?refINRS=RG%2030> (Page consultée le 27/12/2017).

Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT). L'immunothérapie par nivolumab seul ou associé à l'ipilimumab, une avancée thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de mésothéliome pleural malin non opérable : Résultats de l'essai IFCT-1501 MAPS-2. 2017.

International Agency for the Research on Cancer (IARC) (1987). Asbestos (Actinolite, amosite, anthophyllite, chrysolite, crocidolite, tremolite). Suppl. 7. Overall evaluations of carcinogenicity: An updating of IARC monographs, volumes 1 to 42. IARC. Lyon.

International Agency for the Research on Cancer (IARC) (1998). Asbestos. Vol 14. Summary of data reported and evaluation. IARC. Lyon.

International Agency for the Research on Cancer (IARC) (1998). Some inorganic and organometallic compounds. Asbestos. Vol 2. Summary of data reported and evaluation. IARC. Lyon.

International Program on Chemical Safety (IPCS) (1986). Asbestos and other natural mineral fibers. Environmental Health Criteria 53. WHO. Geneva.

International Program on Chemical Safety (IPCS) (1998). Chrysotile asbestos. Environmental Health Criteria 203. WHO. Geneva.

Keytruda Prescribing Information. Disponible à [https://www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/k/keytruda/keytruda\\_pi.pdf](https://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/k/keytruda/keytruda_pi.pdf) (Page consultée le 25/01/2018).

Le, D., Brockstedt, D., Nir-Paz, R., et al. (2011). A Live-Attenuated *Listeria* Vaccine (ANZ-100) and a Live-Attenuated *Listeria* Vaccine Expressing Mesothelin (CRS-207) for Advanced Cancers: Phase I Studies of Safety and Immune Induction. *Clinical Cancer Research*, 18(3), pp.858-868. (PMID: 22147941)

Maio, M., Scherpereel, A., Calabrò, L., et al. (2017). Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *The Lancet Oncology*, 18(9), pp.1261-1273. (PMID: 28729154)

Mohr, S., Bottin, M., Lannes, B., Neuville, A., Bellocq, J., Keith, G. and Henri Rihn, B. (2004). Microdissection, mRNA amplification and microarray: a study of pleural mesothelial and malignant mesothelioma cells. *Biochimie*, 86(1), pp.13-19. (PMID: 14987796)

Mohr, S., Keith, G., Galateau-Salle, et al. (2004). Cell protection, resistance and invasiveness of two malignant mesotheliomas as assessed by 10K-microarray. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1688(1), pp.43-60. (PMID: 14732480)

Mohr, S., Leikauf, GD., Keith, G. and Rihn, B. Microarrays as cancer keys: an array of possibilities. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15;20(14):3165-75. (PMID: 12118031)

Mohr, S., Rihn, B. (2001). Gene expression profiling in human mesothelioma cells using DNA microarray and high-density filter array technologies. *Bulletin du cancer*, 88(3), pp. 305-313. (PMID: 11313208)

Moore K, Agur A and Dalley A. Essential clinical anatomy. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.

Morello, A., Sadelain, M. and Adusumilli, P. (2015). Mesothelin-Targeted CARs: Driving T Cells to Solid Tumors. *Cancer Discovery*, 6(2), pp.133-146. (PMID: 26503962)

Morris, J., Tan, A., Olencki, T., et al. (2014). Phase I Study of GC1008 (Fresolimumab): A Human Anti-Transforming Growth Factor-Beta (TGF $\beta$ ) Monoclonal Antibody in Patients with Advanced Malignant Melanoma or Renal Cell Carcinoma. *PLoS ONE*, 9(3), p.e90353. (PMID: 24618589)

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines Version 3.2016 Malignant pleural mesothelioma. Disponible à [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) (Page consultée le 05/01/2018).

Nowak, A., Millward, M., Creaney, J., et al. (2012). A Phase II Study of Intermittent Sunitinib Malate as Second-Line Therapy in Progressive Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Thoracic Oncology*, 7(9), pp.1449-1456. (PMID: 22895142)

O'Hara, M., Stashwick, C., Haas, A. and Tanyi, J. (2016). Mesothelin as a target for chimeric antigen receptor-modified T cells as anticancer therapy. *Immunotherapy*, 8(4), pp.449-460. (PMID: 26973126)

Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Les décès mondiaux par mésothéliome rapportés à l'Organisation Mondiale de la Santé entre 1994 et 2008. Disponible à <http://www.who.int/bulletin/volumes/89/10/11-086678-ab/fr/> (page consultée le 27/12/2017).

Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM) Rapport d'activité 1998–2002. Institut de Veille Sanitaire Hopital Saint Maurice, France; 2003.

Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM). Présentation générale et bilan des premières années de fonctionnement (1998-2004). France: Institut de Veille Sanitaire; 2006.

Rihn, B., Coulais, C., Kauffer, E., Bottin, M., Martin, P., Yvon, F., Vigneron, J., Binet, S., Monhoven, N., Steiblen, G. and Keith, G. (2000). Inhaled Crocidolite Mutagenicity in Lung DNA. *Environmental Health Perspectives*, 108(4), pp.341-346. (PMID: 10753093)

Rihn, B., Kauffer, E., Martin, P., Coulais, C., Villa, M., Bottin, M., Vigneron, J., Edoth, A. and Martinet, N. (1996). Short-term crocidolite inhalation studies in mice: validation of an inhalation chamber. *Toxicology*, 109(2-3), pp.147-156. (PMID: 8658545)

Rihn, B., Mohr, S., McDowell, S., et al. (2000). Differential gene expression in mesothelioma. *FEBS Letters*, 480(2-3), pp.95-100. (PMID: 11034307)

Santé Publique France. Aide-mémoire : Mésothéliome. Disponible à <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Travail-et-sante/Mesotheliomes/Aide-memoire> (page consultée le 27/12/2017).

Santé Publique France. Déclaration obligatoire des mésothéliomes. Disponible à <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Travail-et-sante/Mesotheliomes/Declaration-obligatoire-des-mesotheliomes> (Page consultée le 25/01/2018).

Sénat. Interdiction de l'amiante en Europe et dans le monde. 14e législature. Question orale n° 0252S de Mme Michelle Demessine (Nord - CRC) publiée dans le JO Sénat du 29/11/2012 - page 2699. Disponible à : <https://www.senat.fr/questions/base/2012/qSEQ12110252S.html> (Page consultée le 30/01/2018).

Tanyi, J., Haas, A., Beatty, G., et al. (2015). Abstract CT105: Safety and feasibility of chimeric antigen receptor modified T cells directed against mesothelin (CART-meso) in patients with mesothelin expressing cancers. *Cancer Research*, 75(15 Supplement), pp.CT105-CT105.

The Risk Assessment Information System (RAIS). Toxicity summary for asbestos, disponible: <https://rais.ornl.gov/tox/profiles/asbestos.html> (Page consultée le 27/12/2017).

Vogelzang, N., Rusthoven, J., Symanowski, J., et al. (2003). Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*, 21(14), pp.2636-2644. (PMID: 12860938)

World Health Organization (WHO) (2000). Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. 2nd edition. WHO Regional Office for Europe.

World Health Organization (WHO) (2003). Asbestos in drinking water. WHO. Geneva.

World Health Organization (WHO) (2004). Guidelines for Drinking-Water Quality: Third edition. Vol 1. Recommendations. WHO. Geneva.

Yalcin, N., Choong, C. and Eizenberg, N. (2013). Anatomy and Pathophysiology of the Pleura and Pleural Space. *Thoracic Surgery Clinics*, 23(1), pp.1-10. (PMID: 23206712)

Zalcman, G., Mazieres, J., Margery, J., et al. (2016). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 387(10026), pp.1405-1414. (PMID: 26719230)

Zauderer, M., Tsao, A., Dao, T., et al. (2017). A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Galinpepimut-S, WT-1 Analogue Peptide Vaccine, After Multimodality Therapy for Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Clinical Cancer Research*, 23(24), pp.7483-7489. (PMID: 28972039)



N° d'identification :

**TITRE**

**LA PRISE EN CHARGE DU MESOTHELIOME PLEURAL MALIN : STRATEGIES ET PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES**

Thèse soutenue le 10 juillet 2018

Par Nina HULIN

**RESUME :**

Le mésothéliome est une tumeur rare et agressive localement qui se développe à partir des cellules mésothéliales ou pleurales et dont l'origine est quasi exclusivement attribuée à l'exposition à l'amiante. Le pronostic vital est très souvent mauvais et il est considéré comme incurable. La médiane de survie est de 9 à 12 mois alors que la survie relative à 5 ans est de 7 %. L'incidence du mésothéliome pleural malin a augmenté à partir des années 1950 coïncidant avec l'augmentation de l'utilisation industrielle de l'amiante dans beaucoup de pays.

Des projections récentes suggèrent qu'environ 200 000 décès seront imputables au mésothéliome pleural malin entre 2020 et 2040 en Europe. Les compagnies pharmaceutiques ont donc intérêt à développer de nouvelles options thérapeutiques pour lutter contre cette maladie particulièrement mortelle et relativement fréquente. En 2018 plusieurs traitements sont en développement ainsi que plusieurs essais cliniques sont en cours de réalisation. Les traitements les plus prometteurs consistent en des thérapies qui vont cibler une glycoprotéine, la mésothéline ou stimuler l'immunité avec des cellules présentant les *Chimeric Antigen Receptors-T* (CAR-T).

Dans ce mémoire sont exposés l'attitude thérapeutique consensuelle actuelle et les nouvelles thérapies les plus prometteuses.

**MOTS CLES :**

Mésothéliome, plevre, amiante, prise en charge, thérapie ciblée

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
BERTRAND RIHN	INSTITUT JEAN L'AMOUR UMR 7198 IJL	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique X Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle