



**MESOTHELIUM MALIN : EXPERIENCE DU SERVICE
D'ONCOLOGIE MEDICALE ET REVUE DE LA LITTERATURE.**

Mémoire présenté par

Docteur Abou El Jaoud Bouchra

Née le 13/08/1989 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE

Option : Oncologie Médicale

Sous la direction du Professeur Nawfal Mellas

Co rapporteur : Pr Zineb Benbrahim

REMERCIEMENTS

A MON MAITRE

MR LE PROFESSEUR NAWFEL MELLAS

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur, et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect, ils demeurent à nos yeux exemplaires.

Nous voudrions être dignes de la confiance que vous nous avez accordée et vous prions, cher maitre, de trouver le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MON MAITRE MME.ARIFI SAMIA

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs.
Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie nous ont profondément
marqué et nous servent d'exemple.

Nous vous remercions vivement et nous vous exprimons notre profond respect et notre
sincère gratitude. Veuillez trouver ici, chère Maître, l'expression de nos vifs remerciements et
de notre estime.

A MON MAITRE
MME. EL MRABET FATIMA ZAHRA

Votre compétence, votre dynamisme, votre modestie, votre rigueur et vos qualités humaines et professionnelles ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Ils demeurent à mes yeux exemplaires. Je vous prie de trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A MES MAITRES : Mme Zineb Benbrahim et Mme Oualla Karima

Ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière.

A NOS MAITRES :

C'est avec une grande émotion et un profond respect et estime que nous avons l'honneur aujourd'hui d'écrire ce modeste mot afin de rendre hommage à nos maitres qui nous ont guidé, et n'ont jamais épargné d'efforts pour notre apprentissage et notre formation, tant sur le plan théorique que pratique. Ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer, chers maitres, ma grande reconnaissance et ma profonde gratitude pour vos qualités humaines et professionnelles qui me serviront certainement d'exemple dans ma carrière. Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.....

SOMMAIRE :

SOMMAIRE : 8

Liste des abréviations..... 11

INTRODUCTION GENERALITES..... 13

MATERIEL ET METHODES 17

 A. Type de l'étude :..... 18

 B. Critères d'inclusion : 18

 C. Recueil des données : 18

 1. Les données épidémiologiques : 18

 2. Les données cliniques :..... 18

 3. Les données histologiques : 18

 4. Les données radiologiques : 19

 5. Les paramètres biologiques : 19

 6. Les traitements reçus :..... 19

 7. La réponse au traitement : 19

 8. Le suivi..... 20

 D. Analyse statistique : 20

OBSERVATIONS 21

 A. Observation 1 : 22

 B. Observation 2:..... 24

 C. Observation 3 : 26

 D. Observation 4 : 28

 E. Observation 5:..... 30

 F. Observation 6:..... 32

 G. Observation 7 : 34

H. Observation 8 :	36
RESULTATS	38
1. Données épidémiologiques :	39
2. Les critères diagnostiques utilisés :	39
3. Modalités thérapeutiques et réponse au traitement	40
DISCUSSION	43
I. Epidémiologie	44
II. Facteur de risque :	46
1. amiante et mésothélium pleural malin	46
2. facteurs de risque du mésothélium péritonéal :	47
III. Diagnostic positif et classification : Type de description : le mésothélium pleural malin.....	48
1. Clinique :	48
2. Para-clinique :	49
3. Histologique :	50
4. Classifications TNM du mésothélium pleural malin : 8 ème édition 2017 ...	53
IV. Facteurs pronostiques:	55
V. TRAITEMENT :	56
A. moyens thérapeutiques :	56
1. chirurgie :	56
2. La radiothérapie : tableau II.....	59
3. La chimiothérapie :	61
4. Les thérapies ciblées et MPM :	64
5. Immunothérapie et MPM :	67
B. indications thérapeutiques :	71

CONCLUSION73

RESUME :75

ANNEXES.....78

BIBLIOGRAPHIE83

Liste des abréviations

MM	mésothéliome malin
GLOBOCON	Global Cancer Observatory
TDM	tomodensitométrie
IRM	imagerie par résonance magnétique
TEP	tomographie par émission de positons
CHU	centre hospitalier universitaire
PS	score de performance
RP	réponse partielle
RC	réponse complète
SSM	survie sans maladie
SG	survie globale
IC	intervalle de confiance
TAP	thoraco–abdomino–pelvienne
LSD	lobaire supérieure droite
LSG	Lobaire supérieure gauche
SCA	Syndrome coronaire aigu
PBP	Ponction biopsie pleurale
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
ADO	antidiabétiques oraux
ADP	adénopathie
AVC	accident vasculaire cérébral
ETT	échographie trans–thoracique
VG	ventricule gauche
VCI	veine cave inférieure

MESOTHELIUM MALIN

IHC	immuno-histochimie
ATCD	antécédent
MPM	mésothéliome pleural malin
PPE	pneumectomie extra pleurale
IMRT	intensity modulated radiotherapy
CDDP	cisplatine
PO	per Os
FDA	Food and Drug Administration
VEGF	facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

INTRODUCTION

GENERALITES

Le mésothéliome malin (MM) est une tumeur maligne développée au dépend des séreuses à partir du revêtement mésothélial. Il survient la plupart du temps au niveau pleural (90% des cas), suivi de la localisation péritonéale (5 à 10% des cas), tandis que les autres primitifs restent rares : péricarde (0,4% des cas) et la vaginale testiculaire, prolongement du péritoine. Ce travail a porté uniquement sur les tumeurs de topographie pleurale et péritonéale.

Le mésothéliome malin est une tumeur rare de pronostic très sombre. En se basant sur les données du GLOBOCAN 2018 (Global Cancer Observatory), l'incidence mondiale est de 21 nouveaux cas pour cent mille personnes-année chez l'homme et 8 nouveaux cas pour cent mille personnes-années pour la femme.[1]

En règle, le MM touche préférentiellement les hommes de plus de 60 ans, ayant été exposé à l'amiante sur des durées étendues de plus de 20 ou 30 ans. Le lien entre l'exposition à l'amiante et la survenue d'un mésothéliome pleural est depuis les années 1960 largement établi [2]. Mais pour le mésothélium péritonéale ce lien reste toujours controversé. Cependant, d'autres facteurs ont été impliqués comme facteurs de risque de l'origine péritonéale : le virus SV 40, une péritonite chronique. [3]. D'autres facteurs ont plus récemment été évoqués, comme l'irradiation antérieure [4]. Exceptionnellement, le MM survient chez l'enfant et l'adulte jeune.

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

Dans la majorité des cas, des signes cliniques sont présents au diagnostic, mais ils n'ont aucune spécificité. Pour les MM pleuraux, il s'agit d'une toux irritative, d'une dyspnée et/ou d'une douleur thoracique, retrouvés dans 60% des cas. Tandis que pour les MM péritonéaux, la symptomatologie clinique est dominée par des

douleurs abdomino-pelviennes avec ou sans augmentation du volume abdominal [5]. Parfois, les patients sont asymptomatiques et leur maladie est découverte fortuitement sur un examen radiologique.

L'imagerie médicale (tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM), tomographie à émission de positons (TEP)) est utile pour le diagnostic et aussi pour évaluer la dissémination de la maladie.

Sur le plan histologique, on distingue 3 types histologiques de MM. Le mésothéliome épithélioïde, type le plus fréquent, le mésothéliome sarcomatoïde et le mésothéliome desmoplasique.

Le pronostic du MM reste sombre. La survie du MM, tous stades et localisations confondus est de 38% à 2 ans et de 15% à 5 ans avec une médiane de 19 mois [6]. Avec 25 décès en 2018 toutes localisations confondues pour 30 nouveaux cas [1]. La survie médiane avec des traitements palliatifs seuls est de 6 à 11 mois. Il existe par ailleurs des différences de survie selon le type histologique : le type Epithélioïde est de meilleur pronostic que les variantes non-épithélioïdes mixtes et surtout sarcomatoïdes qui sont celles de moins bon pronostic [7].

La décision thérapeutique se fera lors d'une discussion collégiale par une équipe médico-chirurgicale expérimentée. Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif validé du MM [8] [9]. Selon l'état général du patient, la résécabilité de la tumeur évaluée sur examen tomodensitométrique thoraco-abdominal, le type histologique, différents traitements pourront être proposés : la chimiothérapie, la chirurgie, la radiothérapie, le traitement multimodal, les thérapies ciblées dans le cadre d'essais cliniques et les soins de support.

Nous avons mené une étude rétrospective, s'étendant de janvier 2009 jusqu'à décembre 2018 incluant tous les patients pris en charge pour un MM au sein du

service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de FES.

Nous avons comme objectifs :

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

MATERIEL ET METHODES

A. Type de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée entre janvier 2009 et décembre 2018 sur 09 cas de mésothéliome malin suivis et pris en charge au sein du service d'Oncologie Médicale du CHU HASSAN II de Fès.

B. Critères d'inclusion :

Nous avons inclus tous les patients, présentant un mésothéliome malin, dont le diagnostic est fondé sur des critères morphologiques et immuno-histologiques et pris en charge au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès.

C. Recueil des données :

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

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

1. Les données épidémiologiques :

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

2. Les données cliniques :

Les antécédents personnels toxiques de tabagisme, d'alcoolisme, Notion d'exposition à l'amiante (environnement professionnel ou autre), de maladies (tuberculose, autre néoplasie), les antécédents familiaux de néoplasie, le statut de performance (OMS), signes d'atteinte pleurale (douleur thoracique, toux sèche, dyspnée) signes d'envahissement local (douleur), altération de l'état général avec perte de poids, présence des adénopathies régionales...

3. Les données histologiques :

Type de prélèvements, et le type histologique.

4. Les données radiologiques :

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

5. Les paramètres biologiques :

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

6. Les traitements reçus :

Chirurgie : type, suites opératoires

Chimiothérapie : protocoles reçus, nombre de cures, tolérance de la chimiothérapie,

Radiothérapie : protocole d'irradiation ; curative ou palliative

Thérapie ciblée ; Immunothérapie

7. La réponse au traitement :

Nous avons évalué la réponse thérapeutique selon les critères RECIST V1.1.
(Annexe2)

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

Le taux de contrôle de la maladie est défini par la somme des réponses partielles, complètes et des stabilités.

8. Le suivi

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

La survie sans maladie (SSM) est calculée à partir de la date de début du traitement à la date de la rechute ou du décès (dans les formes localisées).

La survie sans progression (SSP) est calculée à partir de la date du début de traitement à la date de progression ou du décès (dans les formes avancées).

La survie globale (SG) est calculée à partir de la date du diagnostic à la date de décès ou de dernières nouvelles.

D. Analyse statistique :

Des statistiques descriptives avec 95% intervalle de confiance (IC) ont été calculées selon la procédure standard. Une réponse complète (RC) a été définie comme la disparition complète de tous les éléments de preuve de la maladie. Une réponse partielle (PR) a été définie comme une réduction d'au moins 30% du volume de la tumeur initiale sans l'apparition de nouvelles lésions. La médiane de survie a été mesurée à partir de la date du diagnostic à la date du décès ou le dernier suivi.

OBSERVATIONS

A. Observation 1 :

- patiente âgée de 36 ans, avec une notion d'Exposition permanente à l'amiante depuis l'enfance, admise pour prise en charge d'une toux avec douleurs thoraciques intermittentes.
- La symptomatologie : remonte à 4 mois avant son admission, par l'installation d'une toux productive associé à des douleurs thoraciques intermittentes et une dyspnée stade II d'aggravation rapide sans hémoptysie ni expectoration associées. La patiente a bénéficié :
 - RX pulmonaire de face: Pleurésie droite de moyenne abondance.
 - TDM cérébrale et thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) :
 - => Etage cérébral: sans anomalies.
 - =>Epaississement pleural et scissural droit tumoral de 31,6 mm avec un envahissement diaphragmatique droit et infiltration hépatique (plage hypodense de 18 mm) + importante extension au médiastin (cœur et gros vaisseaux).
 - =>02 micronodules parenchymateux pulmonaires LSD et LSG infra-millimétriques + Poly-ADPs médiastinales supérieures, pré et sous-carinaire, hilaires droites (20 mm pour la plus grande).
 - => Ascite de moyenne abondance sans épaississement péritonéal visible ou nodule de carcinose).
 - Biopsie pleurale sous thoroscopie: Mésothéliome pleural malin de type épithélioïde de la plèvre : (CK +; CK5/6 +; Calrétinine +; Vimentine +).
 - BB complet: sans anomalies.

- Dossier staffé en réunion de concertation pluridisciplinaire RCP : tumeur localement avancé et métastatique : récusée de la chirurgie.

- L'examen clinique :

Oms 1 Sd d'épanchement liquidien droit

Avec un examen somatique complet sans anomalies.

- La patiente a ensuite reçue une première ligne de chimiothérapie 6 cures de cisplatine vu la non disponibilité du pemetrexed.
- L'évaluation clinique et radiologique après 6 cures de chimiothérapie objectivait une stabilité de la maladie locale et métastatique.
- La patiente est restée en bon control pendant 4 ans avec dernière consultation en mai 2015 puis on a plus eu de nouvelles concernant son état.
- La survie sans progression est de l'ordre de 4 ans.

B. Observation 2:

- Patient âgé de 60 ans, marié et père d'un enfant, tabagique chronique, suivi pour un SCA ST + en antérieur étendu thrombolysé mis sous Aspégic plavix lasilix aldactone redlip coversyl et coronat. Admis pour prise en charge d'une dyspnée avec des douleurs thoraciques.
- L'histoire de sa maladie remonte à un an par l'installation d'une dyspnée grade III associé à des douleurs thoraciques évoluant dans un contexte d'altération de l'état général, motivant sa consultation. Il a donc bénéficié :
- **Echographie thoracique:** épanchement liquidien anéchogène de moyenne à grande abondance sans individualisation de cloisons à l'intérieur.
- **Ponction – Biopsie pleurale (PBP) faite avec à l'étude anatomopathologique :** il s'agit d'un processus tumoral carcinomateux indifférencié.
- **Etude IHC (13/07/2016) :**
Aspect histologique et immuno-histochimique pouvant être compatible avec un mésothéliome malin
- **TDM TAP:** Volumineuse masse des parties molles musculaires dorsales latéralisées à gauche, hétérogène contenant des zones liquéfiées au centre mesurant 7.3*18.2 cm ; envahissant le plan superficiel et profond sans extension endothoracique. Il s'y associé une infiltration de la graisse sous cutanée en regard + épanchement pleural gauche de grande abondance avec épaissement pleural irrégulier et nodules sous pleuraux homolatéraux suspects + ADPs sus diaphragmatiques et périphériques gauches suspectes + Lésion hypodense hépatique du segment IV et lésion ostéocondensante iliaque bilatérale difficile à caractériser.

- **Echographie hépatique ciblée** : la lésion hépatique est d'origine kystique.
- **Examen clinique** :

Oms 2

Fait plus que son âge

Se plaint de douleurs thoraciques

Présence d'une masse dorsale, mesurant 15 cm, douloureuse sans signes inflammatoires, située en regard du point de la PBP.

Aires glg libres

Reste de l'examen somatique est sans anomalies.

Le dossier a été staffé en RCP thoracique : il s'agit d'un mésothélium pleural malin métastatique.

La décision était de faire une chimiothérapie type carboplatine + pemetrexed : le patient a reçu 2 cures puis a été perdu de vue sans évaluation.

C. Observation 3 :

Patient âgée de 85 ans, diabétique sous ADO depuis 10ans, tabagique chronique pendant 15 ans sevré 20ans avant son admission admis pour prise en charge d'une toux sèche

L'histoire de la maladie : remonte à 3 mois par l'installation d'une dyspnée stade III associé à une toux sèche intermittente et des douleurs thoraciques type pleurale, le tout évoluant dans un contexte d'altération de l'état général. Le patient a bénéficié :

- **TDM CTAP :** objectivant un épaississement tumoral diffus asymétrique de la plèvre pariétale gauche, infiltrant la graisse médiastinale, engainant la crosse de l'aorte et l'origine de l'artère sous Clavière gauche, associé à des ADPs infra centimétriques de la chaîne mammaire internes et médiastinales gauches avec deux micronodules pulmonaires droits inférieurs de 5 mm. Individualisation d'une dilatation des voies biliaires intra et extra hépatiques sans obstacle visible.
- **ponction biopsie pleural:** aspect morphologique évoquant un mésothéliome malin plutôt qu'une hyperplasie mésothéliale.
- **dossier discuté en RCP thoracique :** avec décision de faire une chimiothérapie palliative.

➤ **Examen clinique :**

OMS : 1

Se plaint d'une dyspnée stade III

Syndrome d'épanchement liquidien gauche

Examen des aires ganglionnaires : libres.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

- le patient a reçu 3 cures de carboplatine AUC 5 + pemetrexed avec bonne mauvaise tolérance clinique.
- Le bilan d'évaluation radiologique a objectivé une progression franche de sa maladie avec ; sur le plan clinique ; une altération de son état général (patient devenu oms 3) mis sous soins palliatifs.
- La survie globale était de l'ordre de 13 mois avec une SSP de 2 mois.

D.Observation 4 :

- Patient âgé de 67 ans, admis pour prise en charge d'un Œdème des membres inférieurs avec des douleurs thoraciques atroces.
- suivi en médecine il y a 9 ans en médecine interne pour un lymphome (sans documents)

Diabétique depuis 10 ans sous insuline

Suivi pour une cardiopathie sous lasilix+cardejic, detensiel.

Mère décédée d'un néoplasie cérébral

- **Histoire de la maladie :** remonte à 4 mois avant son admission, par l'apparition d'œdème des deux membres inférieurs, aggravées par des douleurs thoraciques aiguës sans autre signe associé. Ce qui a motivé sa consultation, le patient a bénéficié d'un bilan étiologique biologique et radiologique dont :
- **Radiographie thoracique de face :** épanchement pleural gauche de grande abondance .
- **TDM thoraco-abdomino-pelviennne :** présence d'un épanchement pleural liquidien bilatéral de moyenne abondance associé à un épaississement nodulaire pleural diffus avec un épanchement péricardique de faible abondance + et des poly-adénopathies médiastinales mesurant de 10 à 20mm.on note aussi la présence d'une lame d'ascite au niveau pelvien.
- **thoracoscopie + biopsie pleural + talcage du coté gauche avec au résultat** anatomopathologique profil histologique et immuno-histochimique en faveur d'un mésothéliome malin (CK7; CK20; Clarétinine, EMA, et CD45 sont tous positifs.

➤

Echo doppler des deux MI : sans anomalies

➤ Examen clinique

Patient asthénique, oms 1

Se plaint de douleurs thoraciques atroces

Œdème des 2 membres inférieurs prenant le godet avec des ulcérations en regard des deux jambes et un intertrigo inter orteil

cicatrice de thoracoscopie au niveau du 3ème espace intercostal gauche calme et propre.

Examen des aires ganglionnaires : libres.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Bilan biologique : sans anomalies

ETT: FE à 68% avec épanchement péricardique circonférentiel de faible abondance de 8 mm en post VG + VCI dilatée.

Dossier discuté en RCP thoracique : décision de faire une radiothérapie palliative à visée antalgique puis une chimiothérapie. Le patient a reçu une radiothérapie antalgique 3 séance de 7 GY. Puis a commencé sa chimiothérapie. Vu la rupture du pemetrexed le patient a bénéficié de 3 cures de cisplatine gémcitabine. Avec à l'évaluation clinique et radiologique on a noté une progression de la maladie.

La décision était donc de mettre le patient sous une 2 ème ligne mais il ne s'est plus présenté aux consultations.

La SSP dans ce cas est de 3 mois avec une survie globale de 12 mois.

E. Observation 5:

- patiente âgée de 45 ans, tabagique chronique pendant 30 ans sevré il y a un an, mère décédée d'un cancer du poumon, admis pour prise en charge d'une ascite de grande abondance associée à une altération de l'état général.
- L'histoire de la maladie : remonte à 7 mois par un ballonnement abdominale progressive avec un amaigrissement non chiffré motivant sa consultation.

Échographie abdominale du 03/10/2018: ascite libre

Cytologie du liquide d'ascite : le liquide remis est pauci cellulaire, comportant quelques cellules mésothéliales réactionnelles, mêlées à de rares éléments inflammatoires essentiellement.

Biopsie péritonéale Une prolifération tumorale de forte densité, d'allure carcinomateuse IHC: Mésothélium malin épithélioïde

TDM TAP du 29/10/2018:

- Epanchement pleural liquidien bilatéral minime à droite et de moyenne abondance à gauche
- Ascite de moyenne abondance associée à un épaissement nodulaire péritonéal sus et sous méso colique
- Par ailleurs, pas d'épaississement pariétal digestif en particulier iléo-coecal, ni d'autres anomalies.

- examen clinique :

Oms 1

Ascite de grande abondance ponctionnée

Examen somatique sans anomalies

Aires glg libres

➤ **Décision thérapeutique** de mettre le patient sous chimiothérapie palliative première ligne type cisplatine gemcitabine

Actuellement le patient a reçu 2 cures avec bonne tolérance clinique.

F. Observation 6:

- Patiente âgée de 46 ans, mariée et mère de 4 enfants sans antécédents, admise pour prise en charge d'une dyspnée aigue
- Histoire de la maladie : remonte à 6 mois par l'apparition d'une gêne respiratoire évoluant dans un contexte de conservation de l'état général motivant sa consultation. la patiente a bénéficié

TDM TAP : Objectivant un épanchement encapsulé gauche de moyenne abondance associé à une réduction de l'hémothorax et des nodules de 5 à 20 mm de la base pulmonaire homolatéral. Plusieurs ADPs infra-centimétriques sus claviculaires gauches.

Thoroscopie avec biopsie pleurale : aspect histologique et IHC d'un mésothéliome pleural malin.

Bilan pré chimio correct

Dossier discuté en RCP thoracique avec l'indication d'une chimiothérapie retenue : cispla 75mg +pemetrexed 500mg 3 cures puis évaluation et devant la rupture du pemetrexed la décision était de faire cisplalt gemcitabine.

- **Examen clinique :**

Oms 1

Sd d'épanchement liquidien gauche minime

Aires glg libres

Reste de l'examen somatique sans anomalies

Après 6 cures de la chimiothérapie première la patiente a présenté une progression clinique et radiologique faite de l'augmentation en taille et en nombre des métastases ganglionnaires avec apparition de métastases parenchymateuses pulmonaires.

La patiente a été mise ensuite sous une 2^{ème} ligne thérapeutique type Pemetrexed en monothérapie 12 cures avec une bonne tolérance clinique et biologique et une stabilité radiologique.

La patiente est jusqu'à présent en bon control clinique et radiologique : actuellement avec une survie globale de 4 ans.

G. Observation 7 :

Patient âgé de 65 ans, marié, père de 9 enfants, tabagique chronique pendant 10 ans sevré il y a plus de 40 ans ; opéré pour une cataracte il y a 5 ans. Admis pour prise en charge d'une dyspnée avec des douleurs thoraciques.

Histoire de la maladie : remonte à 05 mois avant son admission par l'installation d'une dyspnée d'effort avec des douleurs thoraciques en coup de poignard motivant sa consultation. Le patient a bénéficié :

- Radiographie thoracique de face opacité occupant la moitié de l'hémi champ droit.
- thoracoscopie + biopsie +Talcage avec à l'exploration : liquide jaune citrin + nodules d'aspects tumoraux parsemés sur la plèvre viscérale et pariétale.
- L'étude anatomopathologique revenant en faveur d'un aspect histologique et IHC d'un mesotheliome pleura malin.

TDM CTAP :

Etage cérébral: discrète atrophie bi frontale, avec une structure dense intra-orbitaire droit à confronter aux ATCD du patient.

Etage Thoracique : micronodules pulmonaires gauches de 5 mm pour le plus grand et un nodule basal droit de 7 mm. Epanchement pleural et scissural droit, avec un important emphysème sous cutané à droite et un épaissement pleural droit. Opacité para hilaire de 34x43 mm.

Etage abdominal: nodule hypodense hépatique de 7 mm du segment VI.

le bilan pré chimio correct.

Examen clinique

OMS : 1

Syndrome d'épanchement liquidien minime à droit

Examen des aires ganglionnaires : libres.

Le reste de l'examen somatique est sans particularité.

Le patient a été mise sous chimiothérapie type cisplatine + pemetrexed.

L'évaluation après 3 cures a objectivée une progression clinique et radiologique faite de l'augmentation en taille et en nombre des nodules et micronodules parenchymateux pulmoaniars devenant bilatéraux , avec apparition d'une masse pleurale de 12x3cm.

Le patient a ensuite été mise sous 2 ème ligne par navelbine. Elle a reçu au total 9 cures avec une stabilité clinique : oms toujours 1 et progression radiologique, d'où la décision de mettre la patiente sous gemcitabine.

Après 6 cures de gemcitabine en 3 ème ligne : le patient a présenté une progression Clinique devenant un oms 2 et radiologique d'ou la décision de le mettre sous paclitaxel.

Après 3 cures de paclitaxel : le patient a présenté une progression clinique et radiologique avec une mauvaise tolérance de la chimiothérapie.

→ La décision thérapeutique était de mettre le patient sous soins palliatifs vu son état général.

Patient toujours en vie Oms 4 avec une survie globale de 2 ans et 4 mois.

H. Observation 8 :

- Patient âgé de 46 ans, suivi pour hépatopathie chronique sur hépatite virale B depuis 2 ans, appendicectomisé le mois 03/2015.admis pour prise en charge d'une dyspnée aigue.
- Histoire de la maladie : Remonte à 1 an avant son admission par l'installation brutale d'une dyspnée stade IV ayant motivé sa consultation.
 - TDM TAP : montrant une ascite gélatineuse et un épanchement pleural droit de grande abondance ; avec présences de multiples nodules pleuraux droits + adénopathies cervicales bilatérales de 12/08 mm de gd axe
 - Ponction-biopsie pleural+talcage : avec étude anatomopathologique revenue en faveur d'un mésothéliome pleural.
 - Dossier discuté en RCP thoracique : chirurgie non faisable : chimiothérapie palliative.
- Examen à l'admission :
 - OMS : 1
 - Syndrome d'épanchement liquidien droit.
 - Ascite de faible abondance
 - Examen des aires ganglionnaires : libres.
 - Le reste de l'examen somatique est sans particularité.
- Bilan biologique et cardiaque pré-chimiothérapie correct.
 - Le patient a bénéficié d'une chimiothérapie type Cisplatine - pemetrexed.
 - Après 02 cures ; l'évaluation clinique et radiologique a montré une progression franche.
 - Puis le patient a reçu une 2ème ligne type Navelbine 03 cures puis a présenté une progression clinique et radiologique

La décision était de mettre le patient sous 3ème ligne thérapeutique type Gemcitabine : 3 cures.

Le patient est toujours sous gemcitabine (2 cures) avec bonne tolérance clinique.

La survie globale dans ce cas est de 2 ans avec une ssp de 5 mois.

RESULTATS

1. Données épidémiologiques :

Durant la période étalée entre Janvier 2009 et Décembre 2018, nous avons admis 8 cas dont 7 cas de mésothélium pleural et un seul cas de mésothélium péritonéal.

La population enquêtée se composait de 7 hommes et 1 seule femme.

L'âge moyen de découverte était de 54,7 ans avec des extrêmes allant de 36 à 80 ans.

Un seul patient a rapporté la notion d'exposition à l'amiante et les autres ne présentaient pas de facteurs de risque prédisposant.

La notion de tabagisme chronique était retrouvée chez 4 patients de sexe masculin. Un seul patient avait un antécédent de néoplasie familial.

Deux patients soit 25% de l'ensemble de la population étaient suivis pour une cardiopathie. Deux autres aussi étaient connus diabétiques et sous ADO. Un seul patient était suivi pour un lymphome non documenté et un autre pour une hépatopathie chronique.

Le délai moyen de diagnostic était de 7,7 mois avec des extrêmes allant de 3 à 12 mois.

2. Les critères diagnostiques utilisés :

Dans les 7 cas de mésothéliome pleural, les douleurs thoraciques et la dyspnée étaient retrouvées de façon égale chez 57% des patients. La toux était présente chez 28% des patients. Les œdèmes des membres inférieurs étaient le signe fonctionnel révélateur chez 1 seul patient.

L'examen clinique retrouvait des patient oms 1 dans 87,5% des cas, tandis que les 12,5% restant étaient des oms 2.

Un syndrome d'épanchement liquidien clinique était retrouvé chez 5

patients soit 62,5%.

Une ascite était retrouvé chez deux patients soit 25%.

Une masse thoracique était retrouvée chez un seul patient : 12,5%

La radiographie thoracique était réalisée chez tous les patients porteurs de mésothéliome pleural ; en première intension ; et elle a permit de mettre en évidence une pleurésie chez tous ces patients.

La TDM TAP était réalisée chez tous ces patients ; permettant ainsi de confirmer le caractère métastatique chez 7 patients et localement avancé chez un seul patient.

Chez les 7 cas de mésothéliome pleural, 57% des patients ont bénéficié d'une thoroscopie ; 42,8 % seulement ont bénéficié d'un talcage et tous les patients avaient réalisé une ponction biopsie pleurale permettant d'avoir la preuve histologique.

Pour le patient présentant un mésothélium péritonéal, il a bénéficié d'une biopsie scanno-guidée des nodules péritonéaux permettant de confirmer le diagnostic du mésothélium.

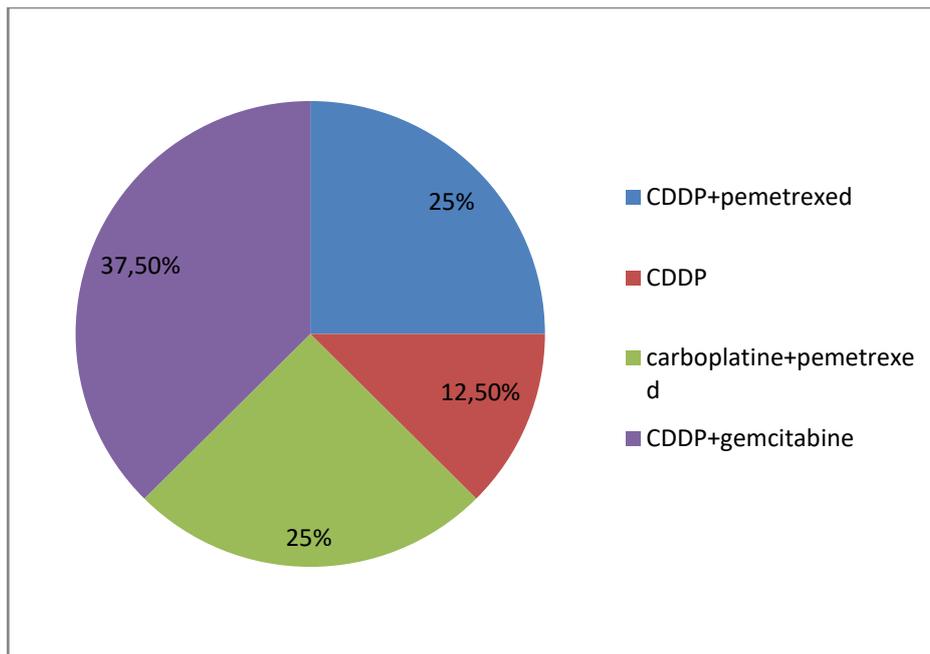
3. Modalités thérapeutiques et réponse au traitement

Tous nos patients étaient discutés en RCP.

Aucun patient n'a bénéficié d'un geste chirurgical : vu le caractère métastatique et localement avancé de ces tumeurs au moment du diagnostic.

25 % des patients ont reçu une radiothérapie palliative à visée antalgique.

Tous nos patients ont reçu une 1 ère ligne de chimiothérapie. Il s'agissait d'une bithérapie chez 87.5% des patients et une monothérapie chez 12.5%. En première ligne tous nos patients ont reçu des sels de platine : cisplatine reçu par 75% des patients et carboplatine chez 25 % des patients.

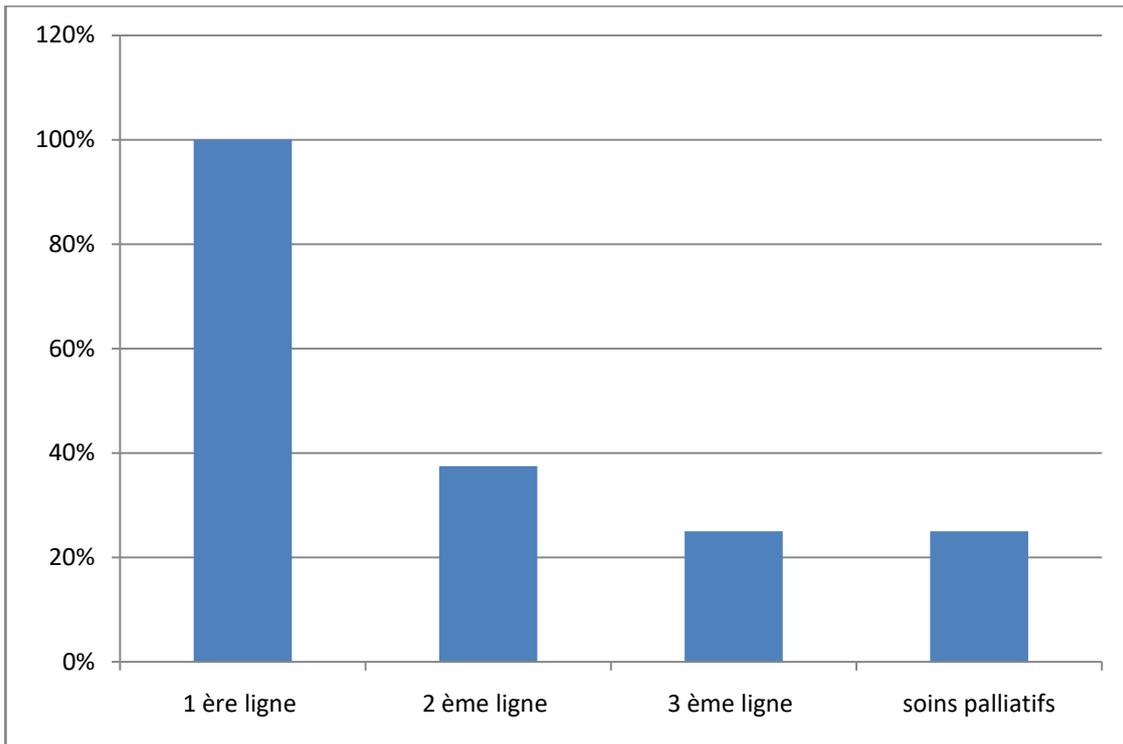


Répartition des patients selon les protocoles de chimiothérapie reçus en 1 ère ligne.

37,5% des patients ont reçu une deuxième ligne majoritairement à base de navelbine (66,6 % des cas), et pemetrexed (33,3% des cas).

25% de l'ensemble des patients ont reçu une 3^{ème} ligne à base de gemcitabine.

25% des patients étaient mis sous soins palliatifs vu l'altération de l'état général chez un patient après une 1 ère ligne de chimiothérapie ; et après 3 lignes de chimiothérapie chez le second.



Répartition des patients selon les lignes de chimiothérapie reçues.

La survie sans progression est de 8 mois.

La survie globale est de 21 mois.

DISCUSSION

I. Epidémiologie

Il s'agit d'une tumeur rare : représente 0.2 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancer dans le monde en 2018 [1].

L'âge moyen de survenue est de : 69 ans [10].

L'incidence mondiale est de 30 nouveaux cas en 2018.

Elle est nettement plus élevée chez l'homme (21.6 nouveaux cas en 2018) que chez la femme (8.7 nouveaux cas).

CANCER SITE	INCIDENCE						MORTALITY					
	MALES			FEMALES			MALES			FEMALES		
	CASES	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %	CASES	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %	DEATHS	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %	DEATHS	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %
Lip, oral cavity	246,420	5.8	0.66	108,444	2.3	0.26	119,693	2.8	0.32	57,691	1.2	0.14
Salivary glands	29,256	0.7	0.07	23,543	0.5	0.05	13,440	0.3	0.03	8,736	0.2	0.02
Oropharynx	74,472	1.8	0.21	18,415	0.4	0.05	42,116	1.0	0.12	8,889	0.2	0.02
Nasopharynx	93,416	2.2	0.24	35,663	0.8	0.09	54,280	1.3	0.15	18,707	0.4	0.05
Hypopharynx	67,496	1.6	0.19	13,112	0.3	0.03	29,415	0.7	0.08	5,569	0.1	0.01
Esophagus	399,699	9.3	1.15	172,335	3.5	0.43	357,190	8.3	1.00	151,395	3.0	0.36
Stomach	683,754	15.7	1.87	349,947	7.0	0.79	513,555	11.7	1.36	269,130	5.2	0.57
Colon	575,789	13.1	1.51	520,812	10.1	1.12	290,509	6.4	0.66	260,760	4.6	0.44
Rectum	430,230	10.0	1.20	274,146	5.6	0.65	184,097	4.2	0.46	126,297	2.4	0.26
Anus	20,196	0.5	0.05	28,345	0.6	0.07	9,618	0.2	0.03	9,511	0.2	0.02
Liver	596,574	13.9	1.61	244,506	4.9	0.57	548,375	12.7	1.46	233,256	4.6	0.53
Gallbladder	97,396	2.2	0.25	122,024	2.4	0.26	70,168	1.6	0.17	94,919	1.8	0.19
Pancreas	243,033	5.5	0.65	215,885	4.0	0.45	226,910	5.1	0.59	205,332	3.8	0.41
Larynx	154,977	3.6	0.45	22,445	0.5	0.06	81,806	1.9	0.23	12,965	0.3	0.03
Lung	1,368,524	31.5	3.80	725,352	14.6	1.77	1,184,947	27.1	3.19	576,060	11.2	1.32
Melanoma of skin	150,698	3.5	0.39	137,025	2.9	0.31	34,831	0.8	0.08	25,881	0.5	0.05
Nonmelanoma of skin	637,733	13.9	1.31	404,323	7.0	0.67	38,345	0.8	0.08	26,810	0.5	0.04
Mesothelioma	21,662	0.5	0.05	8,781	0.2	0.02	18,332	0.4	0.04	7,244	0.1	0.02
Kaposi sarcoma	28,248	0.7	0.06	13,551	0.3	0.03	13,117	0.3	0.03	6,785	0.2	0.01
Breast				2,088,849	46.3	5.03				626,679	13.0	1.41
Vulva				44,235	0.9	0.09				15,222	0.3	0.03
Vagina				17,600	0.4	0.04				8,062	0.2	0.02
Cervix uteri				569,847	13.1	1.36				311,365	6.9	0.77
Corpus uteri				382,069	8.4	1.01				89,929	1.8	0.21

MESOTHELIUM MALIN

CANCER SITE	INCIDENCE						MORTALITY					
	MALES			FEMALES			MALES			FEMALES		
	CASES	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %	CASES	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %	DEATHS	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %	DEATHS	ASR (WORLD)	CUMULATIVE RISK, AGES BIRTH TO 74 YEARS, %
Ovary				295,414	6.6	0.72				184,799	3.9	0.45
Penis	34,475	0.8	0.09				15,138	0.3	0.04			
Prostate	1,276,106	29.3	3.73				358,989	7.6	0.60			
Testis	71,105	1.7	0.14				9,507	0.2	0.02			
Kidney	254,507	6.0	0.69	148,755	3.1	0.35	113,822	2.6	0.28	61,276	1.1	0.12
Bladder	424,082	9.6	1.08	125,311	2.4	0.27	148,270	3.2	0.29	51,652	0.9	0.08
Brain, nervous system	162,534	3.9	0.40	134,317	3.1	0.31	135,843	3.2	0.35	105,194	2.3	0.25
Thyroid	130,889	3.1	0.33	436,344	10.2	1.03	15,557	0.4	0.04	25,514	0.5	0.05
Hodgkin lymphoma	46,559	1.1	0.10	33,431	0.8	0.07	15,770	0.4	0.04	10,397	0.2	0.02
Non-Hodgkin lymphoma	284,713	6.7	0.72	224,877	4.7	0.51	145,969	3.3	0.35	102,755	2.0	0.21
Multiple myeloma	89,897	2.1	0.24	70,088	1.4	0.17	58,825	1.3	0.15	47,280	0.9	0.10
Leukemia	249,454	6.1	0.57	187,579	4.3	0.40	179,518	4.2	0.40	129,488	2.8	0.26
All sites excluding skin	8,818,685	204.7	21.38	8,218,216	175.6	17.71	5,347,295	121.9	12.65	4,142,577	82.7	8.66
All sites	9,456,418	218.6	22.41	8,622,539	182.6	18.25	5,385,640	122.7	12.71	4,169,387	83.1	8.70

Tableau 1: Incidence (Cases, Age-Standardized Rate, Cumulative Risk) and Mortality (Deaths, ASR, Cumulative Risk) for 36 Cancers and All Cancers Combined (Including Nonmelanoma Skin Cancer) by Sex in 2018.[1]

- 31^{ème} maladie à déclaration obligatoire : indemnisation FIVA 4.
- cette pathologie est responsable de 0.3% de décès dus au cancer. [1]

II. Facteur de risque :

L'analyse des facteurs de risques du MM n'est pas aisée, en raison de sa faible prévalence, du délai important entre l'exposition à ces facteurs de risque et l'apparition des premiers symptômes.

L'erionite, la fluoro-edenite, les fibres céramiques réfractaires ainsi que les radiations ionisantes restent tous des facteurs de risque causal possibles, mais non encore prouvés. Tandis que l'exposition à l'amiante reste un facteur de risque avec niveau de preuve absolu. [11]

1. Amiante et mésothéliome pleural malin

L'amiante ou asbeste, est une fibre minérale naturelle largement utilisée, durant de longues années dans divers secteurs industriels, pour ses propriétés physiques, chimiques et son faible coût.

On distingue deux variétés principales d'amiante : la serpentine (le chrysotile) et les amphiboles.

La toxicité de l'inhalation de poussières d'amiante sur les organes respiratoires a été suspectée dès le début du XXe siècle (1906). L'association entre cette exposition et le MPM est clairement affirmée depuis 1960 [12]

La relation dose-effet a été démontrée, sans qu'il soit possible de déterminer un seuil au-dessous duquel il n'existe pas d'excès de risque de MPM.

Le rôle carcinogène de ces fibres s'explique par leurs propriétés physiques. Elles peuvent en effet, migrer à la périphérie du poumon vers la plèvre et les ganglions médiastinaux, soit directement, par les espaces alvéolaires sous-pleuraux, soit par le système lymphatique.

Certains auteurs, ont évoqué un effet direct des fibres d'amiante sur l'ADN et la transcription par l'induction de cassures et de lésions de l'ADN responsables de

délétions ou d'une mauvaise séparation chromosomique lors de la mitose.

L'hypothèse principale repose sur le rôle pro-inflammatoire des fibres d'amiante, à l'origine d'une inflammation chronique, au niveau de la plèvre pariétale, aboutissant à la génération de réactifs oxygénés (ROS) mutagènes, mais là encore les données expérimentales sont limitées [13]7

2. facteurs de risque du mésothéliome péritonéal :

Le rôle de l'amiante en tant que facteur de risque reste discuté dans le Mésothélium péritonéal. Selon certaines études, l'exposition à l'amiante représente un facteur étiologique significatif, mais son implication serait cependant moins forte que celle observée dans le mésothéliome pleural[14]. D'après les données du programme américain SEER, l'incidence du mésothéliome pleural a augmenté entre 1973 et les années 1990 puis a stagné, voire diminué, suivant les variations de l'utilisation de l'amiante avec un décalage de 20 à 40 ans. En revanche, l'incidence du MM péritonéal a peu varié entre 1973 et 2003, suggérant que l'exposition à l'amiante n'est responsable que d'une minorité des cas de MMP [15]. D'autres fibres minérales telles que l'ériionite, fibre minérale appartenant au groupe des zéolites, ou le mica ont été incriminées dans la tumorigénèse du MMP [16] [17].

De nombreuses études ont détecté la séquence du papovavirus SV40 dans les échantillons de mésothéliome pleural et pour certains, le virus SV40 aurait un rôle de co-carcinogène associé à l'amiante. Les données sont peu nombreuses pour le MM péritonéal. Shivapurkar et al. ont analysé 11 cas de mésothéliomes péritonéaux et la séquence du SV40 a été détectée dans 7 de ces cas [18].

Enfin, le rôle étiologique possible de la péritonite chronique a également été rapporté [19][20]

Dans notre série un seul cas seul d'exposition à l'amiante a été retrouvé chez

un patient porteur d'un mésothélium pleural malin.

III. Diagnostic positif et classification : Type de description : le mésothélium pleural malin

1. Clinique :

Les signes d'appel cliniques, sont malheureusement peu spécifiques et apparaissent souvent, à un stade avancé de la maladie.

***Formes à début : insidieux (60% des cas) :

- toux irritative
- douleurs thoraciques type pleural ou neuropathique
- dyspnée d'aggravation progressive (secondaire à une atélectasie, épanchement pleural, dysfonction diaphragmatique...)

***Forme à début brutal (4% des cas :)

- Pleurésie purulente, Pneumothorax ou Hémithorax
- D'autres symptômes cliniques peuvent aussi exister, comme signes d'extension péritonéale (constipation, syndrome occlusif, ascite. .), signes en faveur d'une extension au péricarde (palpitations. . .), signes de compression médiastinale (dysphagie, dysphonie, syndrome cave supérieur), asthénie et perte de poids.

Dans notre série tous les patients avaient présenté des formes insidieuses. Les douleurs thoraciques et la dyspnée étaient retrouvées de façon égale chez 57% des patients. La toux était présente chez 28% des patients.

2. Para-clinique :

A. Radiographie pulmonaire : son apport reste minime pouvant objectiver :

- des plaques neurales 40-50% des cas

-un épanchement pleural

- une rétraction héli-thoracique plus tardivement dans l'évolution de la pathologie.

Tous nos patients avaient bénéficié d'une radiographie thoracique permettant de mettre en évidence des pleurésies de moyenne à grande abondance.

B. Tomodensitométrie thoracique:

Le scanner thoracique haute résolution, avec injection de produit de contraste, réalisé préférentiellement après évacuation du liquide pleural, est l'examen clé en imagerie dans la prise en charge du MPM [21]

En effet, dans une étude regroupant 40 patients, la sensibilité du scanner thoracique était de 84 % et la spécificité de 100% [22]

Il permet de visualiser les plaques pleurales, d'apprécier l'extension locorégionale et d'évaluer la réponse thérapeutique.

C. Le scanner abdomino-pelvien : dans le cadre du bilan d'extension tumorale.

D. Thoracoscopie: [23]

Représente l'examen de choix, avec un rendement atteignant 98% dans les centres de référence. Elle a un double intérêt :

- * diagnostique : par réalisation de biopsies pour éventuelle confirmation histologique.
- * thérapeutique : talcage et traitement intra-cavitaire

Elle permet aussi : d'apprécier l'aspect macroscopique évocateur: «

grains de raisin » et de classer la tumeur.

E. IRM :

Elle a toutefois, un intérêt pour la recherche de signes d'envahissement pariétal, diaphragmatique ou péricardique, aidant ainsi à déterminer le caractère résécable de la tumeur.

F. la tomographie par émission de positons (TEP)

La tomographie par émission de positons couplés, pourrait aider à différencier le MPM des tumeurs pleurales bénignes avec une Standardized Uptake Value (SUV) plus élevée dans les cas de MPM.

3. Histologique :

Le MM est une tumeur pleurale mésothéliale diffuse avec différents sous types :

- le mésothéliome épithélioïde : le plus fréquent (70 % des cas) ;
- le mésothéliome sarcomatoïde (10 % des cas) inclut une sous-variante fibrosante de mauvais pronostic dite « desmoplastique » ;
- le mésothéliome mixte ou biphasique comportant des contingents épithélioïdes et sarcomatoïdes (20 % des cas).

Cette variabilité morphologique explique les difficultés du diagnostic histologique.

Il existe, en effet, un risque élevé de confusion entre métastase pleurale d'un adénocarcinome et MPM épithélial, ou encore entre hyperplasie mésothéliale, pachypleurite réactionnelle et MPM desmoplastique.

Ces ambiguïtés potentielles justifient ainsi un examen complémentaire par immunohistochimie.

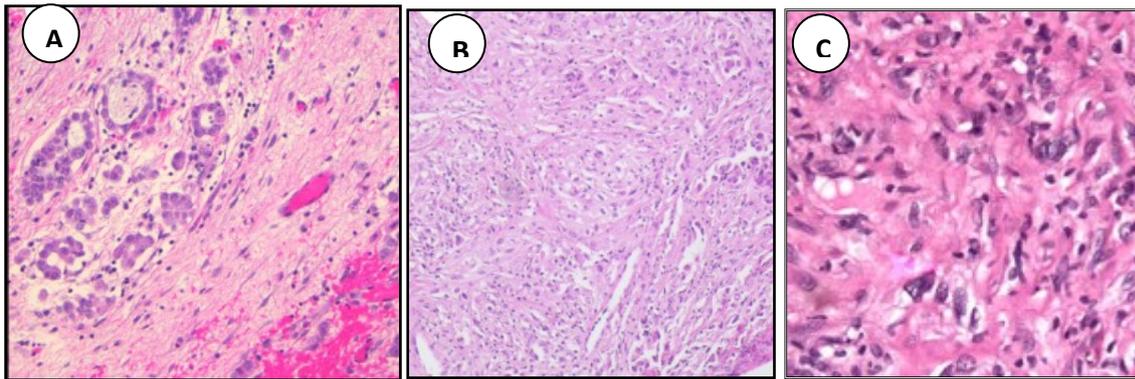


Figure 1: aspect histologique du mésothéliome pleural malin.

A. Epithéloïde –B–Biphasyque –C–Sarcomatoïde

Il est recommandé de rechercher l'expression d'au moins deux marqueurs spécifiques de la cellule mésothéliale (EMA, cytokératines 5 et 6, calrétinine) associée à la négativité de deux marqueurs glandulaires (ACE, CD15, BerEP4, TTF1). [24]

Aucun marqueur tumoral sérique ne peut être considéré comme suffisamment fiable pour contribuer efficacement à ce diagnostic.

L'évaluation du taux sérique ou pleural de Soluble Mesothelin-Related Peptides (SMRP) ou d'ostéopontine nécessite une étude prospective sur de larges cohortes de patients, traités et suivis de façon homogène, qui n'a jamais été réalisée [25]

Le dosage sérique des SMRP pourrait cependant aider à évaluer la réponse thérapeutique du mésothéliome, dont l'appréciation est souvent délicate au scanner. [26]

Plus récemment, la valeur pronostique de l'expression de micro-ARN (miR) a été mise en évidence dans les mésothéliomes.

Les miR sont des ARN non codants de petite taille, qui bloquent la traduction des ARN messagers en protéines et sont capables de réguler l'expression de

plusieurs centaines d'ARN messagers donc de gènes différents.

Pass et al. ont montré, sur 98 mésothéliomes opérés, qu'une signature spécifique de chaque histologie (épithélioïde ou sarcomatoïde), pouvait être déterminée, et que l'expression du miR29c constituait un facteur pronostique indépendant.[27]

Le point le plus prometteur est que la taille et la conformation spatiale en épingle de ces petits ARN les rend très stables et résistants aux nucléases. De ce fait, ils sont aisément détectables dans le sang (plasma mieux que sérum) des patients, et pourraient constituer de très bons marqueurs, cette idée nécessitant une validation prospective sur de larges séries [27]

4. Classifications TNM du mésothélium pleural malin : 8 ème édition 2017 .

T - Tumeur	T1	<ul style="list-style-type: none"> • T1a : tumeur limitée à la plèvre pariétale homolatérale ± médiastinale ± diaphragmatique. • T1b : invasion focale de la plèvre viscérale homolatérale.
	T2	<p>Tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • invasion confluyente de la plèvre viscérale, incluant les scissures, • atteinte du muscle diaphragmatique, • atteinte du parenchyme pulmonaire.
	T3	<p>Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • atteinte du fascia endothoracique, • extension à la graisse médiastinale, • extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, • atteinte péricardique non trans-murale.
	T4	<p>Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique, et viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> • atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale, • atteinte trans-diaphragmatique du péritoine, • extension directe à la plèvre contro-latérale, • extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.
N - Adénopathies	Nx	Envahissement loco-régional inconnu.
	N0	Absence d'atteinte ganglionnaire.
	N1	Atteinte homolatérale des ganglions broncho-pulmonaires ou hilaires.
	N2	Atteinte des ganglions sous-carénaux, médiastinaux homo-latéraux y compris les ganglions mammaires internes homolatéraux.
	N3	Atteinte contro-latérale des ganglions médiastinaux ou mammaires internes, des ganglions sus-claviculaires homo- ou contro-latéraux.

M métastases à distance

M0 : pas de métastase à distance

M1 : présence de métastase à distance

	N0	N1	N2	N3
T1a	IA	III	III	IV
T1b	IB	III	III	IV
T2	II	III	III	IV
T3	III	III	III	IV
T4	IV	IV	IV	IV
M1	IV	IV	IV	IV

STADES :

Stade Ia : T1a N0 M0.

Stade Ib : T1b N0 M0.

Stade II : T2 N0 M0.

Stade III : T3 M0, N1M0, N2M0.

Stade IV : T4, N3, ou M1

Classification des mésothéliomes en stades.

IV. Facteurs pronostiques:

Le pronostic du MM reste sombre. Il existe des facteurs pronostic cliniques (âge, sexe, IMC, OMS...) ,biologiques et histologiques.

Le type histologique est un facteur pronostique majeur du MMP, le type épithéloïde étant de meilleur pronostic. Certains auteurs recommandent même de ne pas traiter par chirurgie, les patients présentant un mésothéliome sarcomatoïde ou biphasique du fait du faible bénéfice en termes de survie sur ces types histologiques, rapporté aux effets indésirables du traitement.

D'autres facteurs pronostiques histologiques ont été diversement décrits en fonction des études : grade nucléaire, index mitotique, métastases ganglionnaires...mais n'ayant pas d'impact validé dans la stratégie thérapeutique.

[28]

V. TRAITEMENT :

Type de description : le mésothélium pleurale malin

La prise en charge du MPM doit être hautement spécialisée.

La chirurgie à visée curative est exceptionnelle et ne concerne que les stades très précoces et résécables.

Ces tumeurs sont considérées peu chimio-sensibles. Tandis que les cellules tumorales sont radio-sensibles mais l'irradiation reste limitée par l'anatomie proche de certains organes critiques

L'immunothérapie représente la nouvelle modalité thérapeutique avec de hautes perspectives.

A. moyens thérapeutiques :

1. chirurgie :

L'objectif principal de la chirurgie du MPM est la résection monobloc du processus tumoral. L'hypothèse, est que cette résection R0 offre des taux de survie globale meilleure avec des risques de récives moins importants. Mais en se basant sur les données de la littérature, la résection complète du mésothéliome, est impossible, quelle que soit la technique chirurgicale utilisée. [29]

Par conséquent, il est nécessaire d'admettre que la chirurgie, permet le contrôle local, l'évacuation de l'épanchement pleural, l'amélioration de la ventilation / perfusion et le soulagement de la douleur secondaire à l'invasion pariétale. [30]

Deux types de chirurgie ont été proposés pour le traitement du MPM :

- La pneumonectomie extra-pleurale (PPE), consistant en l'ablation en un bloc du poumon, de la plèvre viscérale, pariétale, de l'hémi-diaphragme et d'une partie du péricarde [31]. Elle est associée à une mortalité non négligeable (0 à 11 %), une morbidité importante (environ 50 %) et une

médiane de survie de 13 à 35 mois dans les études publiées depuis 2000 [32].

Afin d'améliorer la survie et de diminuer le taux de rechute locale et à distance, de nombreuses équipes ont associé la chimiothérapie et la radiothérapie à la PPE.

Les résultats des séries publiées sur ces prises en charge multimodales restent décevants avec des médianes de survie de 17 à 35 mois et un taux de rechute élevé [32.33].

Le seul essai randomisé ayant évalué l'intérêt d'un traitement multimodal versus une chimiothérapie seule est une étude de faisabilité ayant conclu à l'inutilité de la PPE devant une survie moins bonne dans le groupe PPE et radiothérapie (14,4 vs 19,5 mois ; $p < 0,001$)[34]

Le manque d'essais de plus grande ampleur avec une méthodologie adéquate, limite les conclusions possibles sur la place et l'intérêt de la PPE dans la prise en charge du MPM.

- la pleurectomie±décortication (P/D) qui peut être plus ou moins complète selon les possibilités (envahissement pariétal viscéral. . .) et les équipes.

Cette technique a aussi été utilisée dans le traitement du MPM dans des intentions curatives [31]. La P/D est associée à un risque péri-opératoire qui semble moins important (0—8 %), des médianes de survie variant de sept à 30 mois avec une morbidité moins sévère [33].

Cette technique n'a pas non plus été évaluée de manière adéquate, notamment dans une optique curative. L'une des limites principales de la P/D est la persistance du poumon sous-jacent et le caractère souvent incomplet de la résection. [31]

Il n'y a jamais eu d'étude randomisée comparant PPE et P/D permettant de retenir une technique ou l'autre. Une étude prospective non randomisée récente a comparé le devenir des patients traités par PPE et P/D entre 2004 et 2011 avec un net avantage pour la P/D [34].

En pratique courante, la chirurgie n'est pas recommandée par les experts en dehors d'essais. Elle peut se discuter pour des patients très sélectionnés (petit stade, bon état général et faibles co-morbidités), uniquement dans le cadre d'un traitement multimodal et par des équipes multidisciplinaires dans des centres de référence pour ce cancer rare.

- Autres traitements locaux :

Enfin, il a été proposé différents traitements intra-pleuraux, per opératoires, afin d'améliorer le devenir des patients : chimiothérapie intrapleurale (au CHU de Nice par exemple), potentiellement plus efficace mais aussi plus toxique ; traitements immunostimulants (cytokines, thérapies génique ou cellulaire encore à l'essai. . .) et la thérapie photodynamique (PDT).

- La PDT est un traitement relativement récent basé sur le rationnel que les cellules tumorales, si elles sont traitées de manière préliminaire par certaines drogues photosensibilisantes, mourront quand elles seront exposées à une lumière laser à une fréquence particulière.

De manière intéressante, la PDT pourrait aussi stimuler la réponse immune antitumorale.une étude réalisée par Friedberg et al. [35] a trouvé des résultats très prometteurs de survie dans le MPM par la combinaison d'une PR, mais pas de la PEP, d'une PDT intra-opératoire et d'une chimiothérapie (cisplatine pemetrexed), avec une survie globale médiane de 2,1 ans.

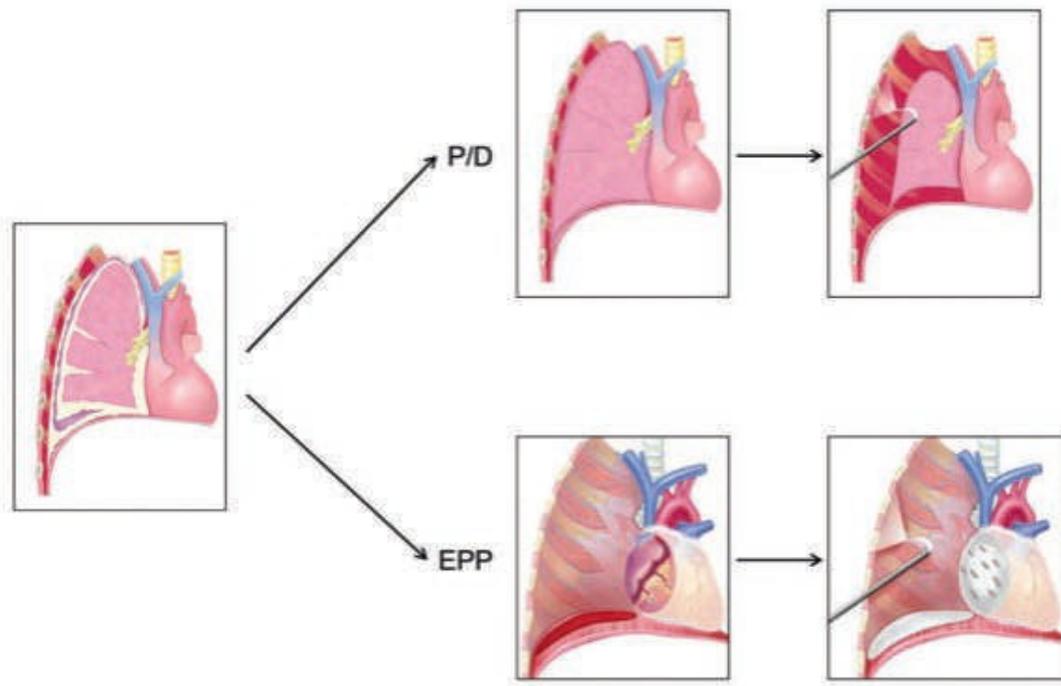


Figure 2 : Résection complète macroscopique (MCR) d'un mésothéliome pleural malin par P/D ou EPP suivie d'une chimiothérapie intracavitaire par cisplatine, couplée à un adhésif fibrineux (INFLUenCe-Meso). [36]

2. La radiothérapie : tableau II

L'irradiation radicale effectuée sur l'ensemble de l'hémithorax était sérieusement limitée par le risque d'endommager les organes critiques, comme le poumon, le foie, le cœur, la moelle osseuse et l'œsophage. Néanmoins, l'apparition de nouvelles techniques de délivrance du traitement comme la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) (l'Intensity-modulated radiotherapy) (IMRT), pourrait changer ces données. [36]

Elle permet, en théorie, de délivrer de hautes doses d'irradiation dans de larges champs à forme complexe. L'IMRT est maintenant, pratiquée après P/D également.

Le Memorial Sloan Kettering Group , peut en présenter les résultats très encourageants, avec une survie médiane de 26 mois sous ce traitement combiné,

mais au prix d'une toxicité considérable, soit 20% de pneumonies actiniques.

Une étude canadienne de faisabilité, a obtenu de bons résultats avec une radiothérapie d'induction avant EPP, qui doivent cependant encore être confirmés [36].

La radiothérapie (RT) peut être utilisée comme traitement palliatif, ou traitement prophylactique en post opératoire :

- En situation palliative et à visée antalgique, elle est utilisée en cas d'envahissement de la paroi thoracique ou encore en cas de présence de nodule de perméation, à des doses de 1×10 ou 3×8 Gy. Son effet antalgique est probable, mais non documenté par des essais prospectifs randomisés. Des données rétrospectives font état d'un effet antalgique obtenu dans 50 à 68 % des cas[37].
- En situation prophylactique : le rôle de la radiothérapie consiste en la prévention desensemencements pariétaux le long des trajets de drainage : Il est recommandé de prévenir la survenue de nodule de perméation, le long des trajets de drains ou de ponction pleurale, par une irradiation de 3×7 Gy en 3 jours consécutifs, dans les 4 semaines faisant suite au drainage ou à la thoracoscopie, avec mise en place d'un bolus cutané, en utilisant des électrons d'énergie adaptée à la profondeur .[38]

Pour limiter le risque d'ensemencement des trajets de ponction, il est recommandé de limiter les ponctions pleurales (et privilégier la thoracoscopie première) en cas de suspicion de mésothéliome (pleurésie chez un sujet exposé à l'amiante) ainsi que de marquer systématiquement (« tatouage ») le ou les points de ponction en vue d'une irradiation précoce, lorsque le diagnostic est confirmé. [38]

Tableau 2 : tableau résumant les différentes indications et doses d'irradiation dans

divers situation du MPM.[38]

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

3. La chimiothérapie :

a. drogues actives :

▪ **sels de platine cisplatine ou carboplatine :**

Mécanisme d'action : agents alylants , se liant à l'ADN ou ARN_.La conséquence de cette liasion sur la vie cellulaire est un blocage de tous les processus normaux de fonctionnement des acides nucléiques : transcription, réplication, action des différentes enzymes impliquées qui ne peuvent plus progresser sur le double ou simple brin...etc. C'est l'accumulation des lésions induites sur l'ADN par les agents alkylants qui est responsable de la mort cellulaire.

Posologie : CDDP : 75mg/m² en perfusion IV/21jours

Carboplatine : AUC2-5-6 selon la clairance rénale / 21 jours.

Effets secondaires :

- toxicité hématologique :anémie -leucopénie-thrombopénie.
- Digestive : nausées vomissements
- Hypersensibilité : rush cutané urticaire hypotension
- Toxicité rénale : nécrose tubulaire ou IRA

- Alopécie
- Hépatique : augmentation des transaminases
- Auditive : diminution de l'acuité auditive
- Neuropathie

▪ **pemetrexed** :

Mécanisme d'action : Antifolate multible : inhibition de la TS, DHFR et GARFT ⇒ inhibition de la synthèse de novo de la thymidine et des bases puriques.

Posologie : 500mg/m² tous les 21 jours.

Effets secondaires :

- Hématologique : Neutropénie diminuée par la prise de vitamine B12 et de folates, Adaptation des doses en fonction de la toxicité hématologique
- Réaction cutanée : lors de l'injection diminuée par corticothérapie

Insuffisance Rénale Aigue : rare.

Prémédication :

Acide folique: spaciafoldine 0,4mg/j à débiter 7 jours avant C1 - arrêt 3S après la dernière injection vit B12: 1mg IM ou 2 ampoule PO 7j avant la première injection puis tous les 3 cycles

Corticothérapie: 4mg dexamethasone PO x2/j, la veille, le jour et le lendemain de la chimio.

b. Rationel scientifique :

L'association cisplatine et anti-folate représente le seul standard thérapeutique approuvé par la FDA et utilisé en 1 ère ligne pour traitement des MPMs localement avancées inopérables et métastatiques.

Deux essais de phase III ont démontré que la combinaison cisplatine -

antifolate (pemetrexed ou raltitrexed) offrait un gain en médiane de survie globale de l'ordre de 3 mois en comparaison au cisplatine seul (12,1 vs 9,3 mois ou 11,4 vs 8,8 mois, respectivement) tableau [39,40].

Tableau 3 : résultats de 2 études phase III comparant une 1 ère ligne à base de CDDP avec ou sans anti-folates dans le traitement des MPMs.

	EMPHACIS Trial		EORTC Trial	
	Cisplatine plus pemetrexed	Cisplatine	Cisplatine plus raltitrexed	Cisplatine
N	226	222	126	124
RR, %	41.3	16.7	23.6	13.6
p value	<0.0001		0.56	
OS, months	12.1	9.3	11.4	8.8
HR	0.77		0.76	
p value	0.02		0.048	
TTP, months	5.7	3.9	5.3	4
HR	0.68		0.78	
p value	0.001		0.058	

HR: hazard ratio; OS: overall survival; RR: response rate; TTP: time to progression

La substitution du cisplatine par carboplatine était moins toxique. Tandis que l'utilisation du carboplatine-pemetrexed se fait sans niveau de preuve.

Trois études phase II, rapportent que la combinaison carbo-pemetrexed était aussi efficace avec une survie sans progression de l'ordre de 7 mois et une SG de 14 mois.(41,42 ;43)

L'association cisplatine -gemcitabine, a été testée dans 2 essais phases II, suggérant ainsi que cette association est aussi efficace que le cisplatine -pemetrexed, mais devant l'absence de preuve de phase III cette association reste non encore utilisée. (44,45)

La stratégie de maintenance par pemetrexed n'est toujours pas un standard dans le traitement des MPMs -après une réponse ou stabilité post 4 cures de cisplatine-pemetrexed- Ceci a fait l'objet d'une étude hollandaise, publiée en 2006 objectivant la faisabilité de cette maintenance après 6 cures de CDDP-pemetrexed. (46)Une étude phase II randomisée CALGB 30901 est toujours en cours pour

validation de cette hypothèse.

En outre, il n'existe pas de standard cytotoxique en 2^{ème} ligne après échec d'un traitement par anti-folates. Le seul écrit de la littérature qui s'est intéressée à cette 2^{ème} ligne, est une étude randomisée avant la généralisation de l'usage du pemetrexed en 1^{ère} ligne, testant ainsi le pemetrexed versus des soins de support.[47]

Enfin, la réintroduction du pemetrexed reste une option thérapeutique non négligeable pour les MPMs récidivants ou rechutant, après un délai >12 mois de son arrêt.[48]

4. Les thérapies ciblées et MPM :

La compréhension des mécanismes moléculaire est nécessaire, pour le développement de nouvelles alternatives thérapeutiques telles que les thérapies ciblées.

Ainsi le MPM a été caractérisé, comme due à une perte de gène suppresseurs de tumeur plutôt que du à un gain de mutations du génomique.[49]

Une série de 123 échantillons (biopsie de tissu envahit par un MPM) était analysée par séquençage, pour déterminer leur profil génomique.

Les gènes les plus fréquemment mutés étaient : BAP1, APC, FLT3, TP53, KDR, KIT, PIK3CA, avec association de deux mutations ou plus qui était aussi fréquente et s'accompagnaient d'un risque de progression de la maladie.[50]

a. Everolimus :

L'éverolimus (Afinitor) ou inhibiteur de la voie mTOR ,-se lie à la FKBP-12 pour générer un complexe immunosuppresseur - 10 mg/jour - a été testé en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne de traitement des MPMs, dans une étude phase II S0722 (NCT 00770120).

Des données préliminaires, portant sur 35 patients (avec un total de 75) ont objectivé, que le taux de control de la maladie était de 40% avec une survie sans progression à 4 mois de l'ordre de 34 %.

Ces résultats étaient décevants par rapport à ceux attendu mais sans oublier que cette étude était réalisée sur des patients non sélectionnés.[51]

Une autre étude phase II toujours en cours, évaluant l'apport de l'éverolimus chez des patients atteints de MPM, mais cette fois sélectionnés selon la perte des fonctions Merlin/NF2 (NCT 01024946).[49]

Une étude randomisée phase III, incluant 222 patient traités en 1 ere ligne par cisplatine –pemetrexed (NVALT 5), a testé la thalidomide comme traitement de maintenance. Les résultats étaient décevants : aucun gain en survie sans progression ou en survie globale.[52]

Effets secondaire de l'everolimus : pneumopathie non infectieuse, stomatite, thrombopénie, neutropénie,...

b. Bevacizumab :

Le bévacizumab, est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire –anti-VEGF –.

Il se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse, inhibant de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Il a été testé comme thérapie de maintenance après 6 cycles d'une 1 ère ligne à base de CDDP–pemetrexed–bévacizumab, dans deux études phase II non

randomisées : les résultats étaient aussi décevants.

Outre , le bévacizumab a démontré son efficacité en 1 ère ligne. Un Essai randomisé de phase 3 comparant, le triplet bévacizumab à 15 mg/kg associé au cisplatine et pémétréxed (CP) au doublet de CP dans les MPM (IFCT–GFPC–0701 MAPS) : a été en faveur de l’adjonction du bévacizumab vu l’amélioration significative de la survie globale, devenue de l’ordre de 18.8 mois et de la survie sans progression avec un profil de toxicité acceptable, sans impact délétère sur la qualité de vie.

De ce fait, ce triplet représente, le nouveau traitement de référence du mésothéliome. [53]

Effets secondaires du bévacizumab :

Hématologique : Neutropéniefébrile, Leucopénie, Thrombocytopénie

Hypersensibilité, réactions liées à la perfusion

AVC ischémique Maladie thromboemboliques HTA Hyper protéinurie

Tableau des différentes études s’intéressants au PM [49]

Drug	Trial	Phase	Setting	References
Pemetrexed	CALGB 30901	II	Maintenance	NCT 01085630
Bevacizumab	MAPS	II/III	Induction & maintenance	NCT 00651456
Cediranib	SWOG 0905	I/II	Induction & maintenance	NCT 01064648
Nintedanib		II	Induction & maintenance	NCT01907100
NGR-hTNF	NGR019	II	Maintenance	NCT 01358084
	NGR015	III	2nd line	NCT 01098266
Defactinib	COMMAND	IIb	Maintenance	NCT 01870609
Ganetespib	MESO02	I/II	Induction & maintenance	NCT 01590160
Everolimus	SWOG 0722	II	2nd line	NCT 00770120
	MSKCC	II	2nd in Merlin/NF2 negative tumor	NCT 01024946
ADI-PEG20	ADAM	II	2nd line	NCT 01279967
Vinorelbine	VIM	II	2nd line-according BRCA1 level	NCT02139904
Tremelimumab		IIb	2nd line	NCT01843374

5. Immunothérapie et MPM :

Le grand nombre de modifications génétiques et épigénétiques responsables des cancers, fait qu'il existe un certain nombre d'antigènes de la cellule tumorale, ne pouvant être reconnus par le système immunitaire de l'hôte.

A l'état normal, les récepteurs des lymphocytes T sont capables de reconnaître les antigènes, des cellules tumorales grâce au complexe majeur d'histocompatibilités.

Ainsi ces LT seront activées, et permettront par une cascade de réaction l'activation et l'expression de médiateurs comme la CTLA-4 (T-lymphocyte-associated protein 4) et PD-1 (programmed cell death-1) exprimés à la surface des LT activés.

Le CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) : est une glycoprotéine homologue du CD28 exprimée à la surface des lymphocytes T CD8+ activés.

Elle permet d'inhiber la production d'IL2 et d'arrêter la progression du cycle cellulaire. Le traitement doit donc bloquer l'attachement du CTLA-4 au récepteur B7 : Cette stratégie active devrait permettre de maintenir l'action antitumorale des cellules T qui pourraient, en retour, s'attaquer aux cellules tumorales.

Le PD-1 (programmed cell death-1) ou (CD279) est une protéine humaine exprimée à la surface des cellules permettant (après liaison au PDL-1 OU PDL-2) l'inhibition de la réponse immunitaire pour une meilleure tolérance des cellules du soi.[49]

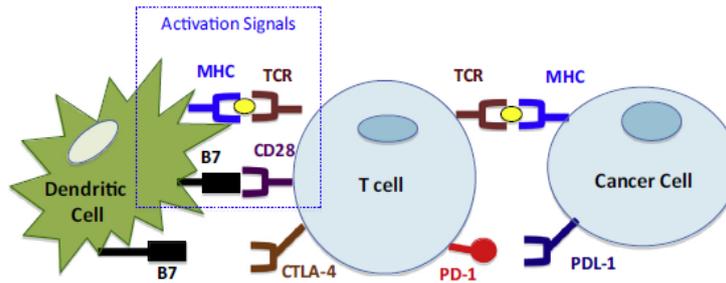


Fig. 2. Stimulatory and Inhibitory coreceptors regulate T-cell responses to tumor antigens. B7 ligands include: B7.1 (CD80) and B7.2 (CD86). TCR: T-cell receptor. MHC: major histocompatibility complex.

AC anti -PD1

Le pembrolizumab KEYTRUDA, est un anticorps monoclonal humanisé, qui bloque l'interaction entre le PD-1 et ses ligands, le PD-L1 et le PD-L2. En se liant au récepteur PD-1 et en bloquant l'interaction avec ses ligands, le pembrolizumab lève l'inhibition de la réponse immunitaire médiée par le PD-1, y compris la réponse immunitaire anti-tumorale.

Il a été évalué dans le cancer bronchique et maintenant dans le mésothéliome pleural malin (MPM). L'expression de PD-L1 est associée à un mauvais pronostic dans le MPM.

L'essai KEYNOTE 028 est une étude panier multi-cohorte continue et non-randomisée de phase 1b - une conception qui permet l'étude de plusieurs sous-populations de différentes tumeurs ou types histologiques dans une étude. Elle évalue l'innocuité, la tolérabilité et l'activité anti-tumorale de KEYTRUDA en monothérapie (10 mg/kg administrés toutes les deux semaines) chez plus de 450 patients dans 20 différents types de cancer. L'étude a été conçue pour évaluer les patients avec des tumeurs solides avancées qui expriment le PD-L1 et qui n'ont pas répondu à la thérapie actuelle ou pour lesquels la thérapie actuelle n'est pas appropriée.

Parmi les patients inclus dans cet étude, 25 présentaient des MPMs localement avancés ou métastatiques résistant aux traitements de 1 ère ligne .le taux de

réponse globale était de 28% pour les tumeurs exprimant le PDL-1 .48% des patients ont présenté une stabilité de la maladie avec un taux de control arrivant à 76 %.[49]

Ac anti-CTLA4 :

Le tremelimumab un anti- CTLA4 testé dans une étude phase II comme traitement des MPMs résistant à la chimiothérapie.la stabilité était notée chez 9 patients et le taux de survie à 1 an était de l'ordre de 48.3% et à 2 ans de 36.7% : ces résultats étaient considérés remarquables.[54]

MESOT-TREM-2012 a confirmé ces résultats : le Tremelimumab, avec une posologie de 10 mg/kg toutes les 2-3 semaines, permettait une SG de 11.3 mois. [49]

En se basant sur ces données prometteuses, un essaie phase 2b est en cours avec un total de 564 patients.

→Immunothérapie combinée (anti-CTLA4+anti-PD1) : ipilimumab + nivolumab :

L'essai clinique phase 2 randomisée, non comparative, multicentrique : IFCT-1501 MAPS-2, a permis d'évaluer l'efficacité et la tolérance du nivolumab en monothérapie ou du nivolumab en association avec l'ipilimumab en 2ème ou 3ème ligne de traitement d'un mésothéliome pleural malin non résécable.

L'étude IFCT-1501 MAPS-2 a atteint son critère principal d'évaluation en démontrant un taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 44.4% [95% CI: 31.2-57.7%] pour les patients traités par nivolumab, et de 50% [36.7-63.3%] pour le groupe traité par nivolumab plus ipilimumab. Le taux de réponse objective était de 18.5% [8.2%-28.9%] pour le groupe traité par monothérapie et de 25.9% [14.2-37.6%] pour les patients en traitement combiné. La médiane de survie globale était

de 10.4 mois dans le groupe traité par nivolumab tandis que la durée médiane n'a pas encore été atteinte dans le groupe de traitement combiné (plus de 50% des patients étant en vie au moment de l'analyse). La survie sans progression, durée pendant laquelle la maladie ne s'aggrave pas, était de 4.0 mois dans le groupe traité par nivolumab en monothérapie et de 5.6 mois dans le groupe de traitement combiné.

Concernant le profil de tolérance de ces deux protocoles d'immunothérapie, la fréquence d'effets indésirables sévères était de 18% dans le groupe de traitement combiné nivolumab plus ipilimumab et de 9.5% dans le groupe traité par nivolumab.

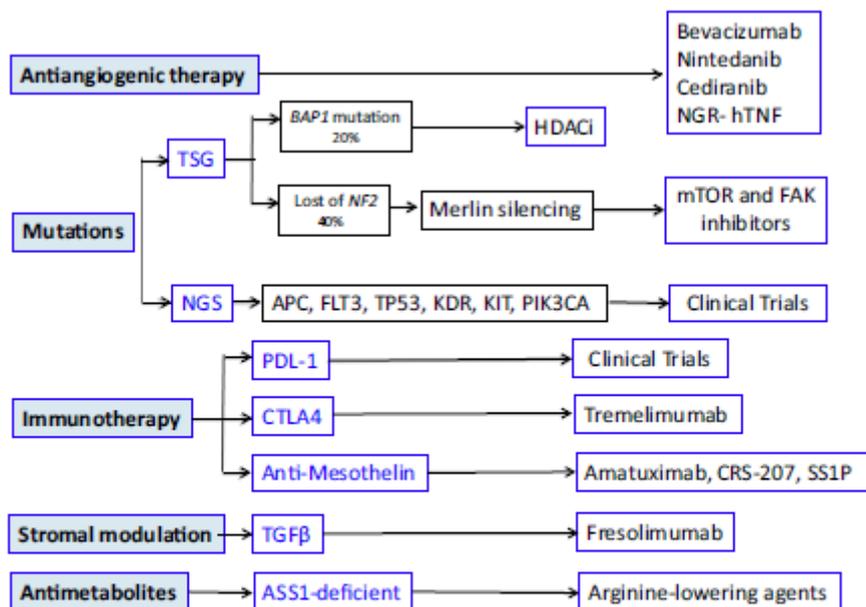


Fig. 1. New therapies in malignant pleural mesothelioma. TSG: tumor suppressor gene. NGS: next generation sequencing.

Effets secondaires liés à l'utilisation de l'Immunothérapie :

- atteinte cutanée et muqueuse : mucite , Rash cutané ,vitiligo ,Sd stevens johnsson, sd de leyl .
- Digestif : diarrhée et colite (surtout avec anti CTLA4)
- Perturbation du bilan hépatique, trouble auto-immune (hypophysaire, thyroïdien, surrénalien)

- Atteinte oculaire, neurologique, pneumopathie interstitielle (surtout avec anti PD1)

B. indications thérapeutiques :

Selon les guidelines de la NCCN et de l'ESMO , devant un mésothéliome pleural métastatique ou non opérable en 1 ère ligne thérapeutique le standard est une chimiothérapie type cisplatine +pemetrexed avec ou sans association au bevacizumab.

La maintenance par le bévacizumab (si utilisé en association à la chimiothérapie) est une option thérapeutique à prendre en considération en cas de réponse ou de stabilité après le traitement de 1^{ère} ligne thérapeutique.

L'utilisation du carboplatine est possible en cas de patients unfits au cisplatine.

En cas de patient non éligible à la bithérapie : une monothérapie par le pemetrexed est indiquée.

Pour l'immunothérapie, le pembrolizumab figure dans les recommandations de la NCCN comme catégorie 2A et l'ipilimumab en association ou non au nivolumab comme catégorie 2B.

Du fait de l'incertitude du bénéfice de la chirurgie dans le MPM , la proposition d'un traitement multimodal : pleuro-pneumectomie associée à une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante ou radiothérapie adjuvante doit être réservée à des patients hautement sélectionnés, et uniquement dans le cadre d'un protocole de recherche clinique.



PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY

FIRST-LINE CHEMOTHERAPY REGIMENS

- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Administered every 3 weeks (category 1)¹
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Cisplatin 75 mg/m² day 1
Bevacizumab 15 mg/kg day 1
Administered every 3 weeks for 6 cycles followed by
maintenance bevacizumab 15 mg/kg every 3 weeks until disease
progression (category 1)^{2,**}
- Pemetrexed* 500 mg/m² day 1
Carboplatin AUC 5 day 1³⁻⁵
± bevacizumab 15 mg/kg day 1⁶
Administered every 3 weeks for 6 cycles
± maintenance bevacizumab 15 mg/kg (if bevacizumab given in
combination with pemetrexed and carboplatin) every 3 weeks until
disease progression**
- Gemcitabine 1000–1250 mg/m² days 1, 8, and 15
Cisplatin 80–100 mg/m² day 1
Administered in 3- to 4-week cycles^{7,8}
- Pemetrexed* 500 mg/m² every 3 weeks⁹
- Vinorelbine 25–30 mg/m² weekly¹⁰

SUBSEQUENT SYSTEMIC THERAPY

- Pemetrexed* (if not administered as first-line) (category 1)¹¹
Consider rechallenge if good sustained response at the time
initial chemotherapy was interrupted¹²
- Vinorelbine^{13,14}
- Gemcitabine¹⁴⁻¹⁶
- Nivolumab ± ipilimumab¹⁷⁻¹⁹
- Pembrolizumab^{20,21}

CONCLUSION

Le mésothéliome quelque soit sa localisation, reste une pathologie rare. Son incidence est en augmentation continue. Le facteur de risque le mieux établi reste l'amiante pour la localisation pleural, avec un rôle toujours controversé dans les autres primitifs. Le diagnostic se fait presque toujours tardivement vu les signes cliniques non spécifiques et l'agressivité de la maladie. La prise en charge thérapeutique doit absolument être multidisciplinaire reposant sur une stratégie multimodale à fin d'assurer une meilleure qualité de vie aux patients

RESUME :

Mésothéliome malin

Introduction et généralités :

Le mésothéliome malin MM est une tumeur maligne développée au dépend des séreuses à partir du revêtement mésothéliale. Il survient essentiellement au niveau pleural (90% des cas), les autres localisations étant plus rares : péritoine (5 à 10% des cas), péricarde (0,4% des cas) et la vaginale testiculaire, prolongement du péritoine.

Les signes d'appel cliniques, sont malheureusement peu spécifiques et apparaissent souvent, à un stade avancé de la maladie. Son diagnostic histologique reste difficile vu ces variabilités morphologiques.

La prise en charge du MM doit être hautement spécialisée. La chirurgie à visée curative est exceptionnelle et ne concerne que les stades très précoces. Ces tumeurs sont considérées peu chimio-sensibles. Tandis que ces cellules tumorales sont radiosensibles mais l'irradiation reste limitée par l'anatomie proche de certains organes critiques. Le pronostic du MM reste sombre. La survie tous stades confondus est de 38% à 2 ans et de 15% à 5 ans avec une médiane de 19 mois.

Matériels et méthodes :

Nous proposons une étude rétrospective depuis janvier 2009 au décembre 2018 incluant tous les patients suivis pour un MM au service d'oncologie médicale du CHU Hassan II de Fès ; dans le but de détailler les aspects épidémiologiques, cliniques, para cliniques et thérapeutiques de cette pathologie ainsi que de comparer nos résultats à ceux des autres papiers la littérature.

Résultats :

Nous avons inclus 8 cas dont 7 patients suivis pour un MM pleural et 1 seul cas de MM péritonéal. La population enquêtée se composait de 7 hommes et 1 seule femme. L'âge moyen de découverte était de 54,7 ans avec des extrêmes allant de 36 à 80 ans. Un seul patient a rapporté la notion d'exposition à l'amiante et les autres ne présentaient pas de facteurs de risque prédisposant. La notion de tabagisme chronique était retrouvée chez 4 patients de sexe masculin. Un seul patient avait un antécédent de néoplasie familiale. Deux patients soit 25% de l'ensemble de la population étaient suivis pour une cardiopathie. Deux autres aussi étaient connus diabétiques et sous ADO. Un seul patient était suivi pour un lymphome non documenté et un autre pour une hépatopathie chronique. Le délai moyen de diagnostic était de 7.7 mois avec des extrêmes allant de 3 à 12 mois. Dans les 7 cas de mésothéliome pleural, les douleurs thoraciques et la dyspnée étaient retrouvées de façon égale chez 57% des patients. La toux était présente chez 28% des patients. Les œdèmes des membres inférieurs étaient le signe fonctionnel révélateur chez 1 seul patient. L'examen clinique retrouvait des patients dans 87.5%, tandis que les 12.5% restants étaient des patients.

Un signe d'épanchement liquidien clinique était retrouvé chez 5 patients soit 62.5%. Une ascite était retrouvée chez deux patients soit 25%. Et une masse thoracique était retrouvée chez un seul patient : 12.5%. La radiographie thoracique était réalisée chez tous les patients porteurs de mésothéliome pleural ; en première intention ; et elle a permis de mettre en évidence une pleurésie chez tous ces patients. La TDM TAP était réalisée chez tous ces patients ; permettant ainsi de confirmer le caractère métastatique chez 7 patients et localement avancé chez un seul patient. Chez les 7 cas de mésothéliome pleural, 57% des patients ont

bénéficié d'une thoracoscopie ; 42.8 % seulement ont bénéficié d'un talcage et tous les patients avaient réalisé une ponction biopsie pleurale permettant d'avoir la preuve histologique. Pour le patient présentant un mésothélium péritonéal, il a bénéficié d'une biopsie scanno-guidée des nodules péritonéaux. Tous nos patients étaient discutés en RCP. Aucun patient n'a bénéficié d'un geste chirurgical : vu le caractère métastatique et localement avancé de ces tumeurs au moment du diagnostic. 25 % des patients ont reçu une radiothérapie palliative à visée antalgique. Tous nos patients ont reçu une 1 ère ligne de chimiothérapie. Il s'agissait d'une bithérapie chez 87.5% des patients et une monothérapie chez 12.5%. En première ligne tous nos patients ont reçu des sels de platine : cisplatine reçu par 75% des patients et carboplatine chez 25 % des patients. 37.5% des patients ont reçu une deuxième ligne à base de navelbine dans 66.6 % des cas et pemetrexed chez 33.3% des cas. 25% de l'ensemble des patients ont reçu une 3 eme ligne à base de gemcitabine. 25% des patients étaient mis sous soins palliatifs vu l'altération de l'état général chez un patient après une 1 ère ligne de chimiothérapie ; et après 3 lignes de chimiothérapie chez le second. La survie sans progression est de 8 mois. La survie globale est de 21 mois.

Conclusion :

Le mésothéliome quelque soit sa localisation, reste une pathologie rare. Son incidence est en augmentation continue. Le facteur de risque le mieux établi reste l'amiante pour la localisation pleural, avec un rôle toujours controversé dans les autres primitifs. Le diagnostic se fait presque toujours tardivement vu les signes cliniques non spécifiques et l'agressivité de la maladie. La prise en charge thérapeutique doit absolument être multidisciplinaire reposant sur une stratégie multimodale à fin d'assurer une meilleure qualité de vie aux patients

ANNEXES

Annexe : fiche d'exploitation

Identité :

N d'entrée :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : F

M

Profession :

Origine :

Niveau socioéconomique :

Tél :

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

Alcoolisme: Non :

Oui :

Antécédents :

- Personnels :

Médicaux : diabète :

HTA :

cardiopathie :

tuberculose :

autre :

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

Irradiation antérieur : Oui :

Non :

Chirurgicaux :

- Familiaux :

Clinique :

- Motif de consultation :

Douleur thoracique : Amaigrissement : Fièvre :

Dyspnée :

Toux :

Mode de début : Brutal :

Progressive :

- Date de consultation générale :
- Date de consultation spécialisée :

Examen pleuro-pulmonaire :

- Inspection : Morphologie de thorax :

Dynamique respiratoire :

- Palpation : Vibrations vocales : normales : abolies :

augmentées :

Palpations des parties molles : adénopathie : non : si oui préciser :

- Percussion : sonorité : matité : hypersonarité :

- Auscultation : murmure vésiculaire : normal : diminuer : Bruits

surajoutés :

Examen des aires ganglionnaires :

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

Examen des autres appareils : Normal : oui : non :

Si anormal préciser :.....

Para cliniques :

- Bilan biologique : NFS/CRP : BK crachat : Taux

de LDH :

- Bilan radiologique : Radiographie thoracique (F+P) :

TDM : C- : C+ :

Thoracoscopie :

Fibroskopie bronchique :

• Bilan histologique :

Biopsie : types : A l'aveugle : guidée (TDM/ECHO) : Sous

Thoracoscopie :

Histologie de la lésion :

Date de diagnostic :

• Bilan d'extension :

Locorégional : Diaphragme : Tissu du poumon : Gg du thorax du même coté :

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

A distance : Os : Foie : Encéphale : Surrénal :

Reins :

Traitement : Chimiothérapie : Non : si Oui préciser : types : sels

de platine : Pemetrexed : Gemcitabine : v méthotrexate :

Nombre de cures : Date de début : Date de fin :

Le bilan pré chimiothérapie :

NFS : oui : non : Ionogramme sanguine :

oui : non :

Urée /créa : oui : non :

ECG : oui : non : v

Tolérance : alopécie : Oui : Non : si oui grade : 0 1 2 3

4

MESOTHELIUM MALIN

Toxicité hématologique: Oui : Non : si oui grade : 0

1 2 3 4

Toxicité digestive : Oui : Non : si oui grade : 0

1 2 3 4

Toxicité rénale : Oui : Non :

si oui grade : 0 1 2 3 4

Toxicité cutaneo-muqueuse: Oui : Non :

si oui grade : 0 1 2 3 4

Type de réponse : progression : réponse partielle : réponse

complète stabilité :

Radiothérapie : Non : si Oui préciser : Dose :

Fractionnement : Etalement : Date de début : Date de fin :

Chirurgie : pleuropneumectomie : décortication pleural :

pleurectomie : autre chirurgie :

Date :

Complications : Vasculaires : Musculaires : Infectieuses :

Traitement de support : antalgique : anxiolytique :

agents modulateurs de l'os :

Evolution : Durée de suivi :

Evolution clinique :

MESOTHELIUM MALIN

Récidive : Non si Oui Date :

Progression : Non si Oui Date : Vivant(e) : Décédé(e) :

Date de décès :

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Freddie Bray BSc, et Al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA CANCER J CLIN* 2018;68:394–424
- [2]. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, Beebe GW, Keehn RJ, Stark A, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 1994 Dec;51(12):804–11.
- [3]. Éliane Mery , Juliette Hommell–Fontaine et Al. Mésothéliome malin péritonéal: mise au point et données actuelles. *Annales de Pathologie* Volume 34, n° 1 pages 26–33 (février 2014)
- [4]. Cavazza A, Travis LB, Travis WD, Wolfe JT, Foo ML, Gillespie DJ, et al. Post–irradiation malignant mesothelioma. *Cancer.* 1996 Apr 1;77(7):1379–85.
- [5]. FZ. El M’rabet ;S. Brahmi ;H. Bennhamen et Al. Mésothéliome malin primitif du péritoine. *African Journal of Cancer* November 2012, Volume 4, Issue 4, pp 215–218
- [6]. Godard P, Housset B, Crestani B, Marquette C–H, Scherpereel A, Astoul P, et al. Recommandations de la Société Française de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural– Conférence d’experts. *Rev Mal Respir.* [Conférence d’experts]. 2006.
- [7]. Edwards JG, Abrams KR, Leverment JN, Spyt TJ, Waller DA, O’Byrne KJ. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax.* 2000 Sep;55(9):731–5
- [8]. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Savès M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Paireon JC,

- Astoul P, Galateau-Sallé F, Brochard P. The French National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med.* 2006; 63(6):390–5.
- [9]. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *NEJM.* 2005; 353(15):1591–1603.
- [10]. J. Delourme ,X. Dhalluina , A.B. Cortota,b.–J. Lafitte, A. Scherpereela, Prise en charge diagnostique et thérapeutique du mésothéliome pleural malin .EMC : Revue de Pneumologie clinique (2013) 69, 26—35
- [11]. J. Ameille Les différentes pathologies pleuro–pulmonaires liées à l'amiante : définitions, épidémiologie et Evolution .Revue des Maladies Respiratoires (2012) 29, 1035—1046
- [12]. Metintas M, Metintas S, Ak G, et al. Epidemiology of pleural mesothelioma in a population with non–occupational asbestos exposure. *Respirology* 2008 ; 13 : 117–21.
- [13]. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma.*Cancer* 2007; 109 : 1454–61.
- [14]. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Oncol* 2007; 18:985—90.
- [15]. Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973—2005. *Cancer Causes Control* 2009;20:935—44.].
- [16]. Roushdy–Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic–susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001;357:444—5.
- [17]. Chahinian AP, Pajak TF, Holland JF, Norton L, Ambinder RM, Mandel EM.

- Diffuse malignant mesothelioma. Prospective evaluation of 69 patients. *Ann Intern Med* 1982;96:746—55.].
- [18]. Shivapurkar N, Wiethage T, Wistuba II, Milchgrub S, Muller KM, Gazdar AF. Presence of simian virus 40 sequences in malignant pleural, peritoneal and noninvasive mesotheliomas. *Int J Cancer* 2000;85:743—5.]
- [19]. Peterson JT, Greenberg SD, Buffler PA. Non-asbestos-related malignant mesothelioma. A review. *Cancer* 1984;54:951—60.
- [20]. Riddell RH , Goodman MJ, Moossa AR. Peritoneal malignant mesothelioma in a patient with recurrent peritonitis. *Cancer* 1981;48:134—9]
- [21]. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2010;35:479—95.
- [22]. Traill ZC, Davies RJ, Gleeson FV. Thoracic computed tomography in patients with suspected malignant pleural effusions *Clin Radiol* 2001;56:193—6.
- [23]. Scherpereel A. La conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) sur le mésothéliome Pleural malin (MPM) : des recommandations utiles et nécessaires. *Rev. Mal Respir* 2006;23:5—6.
- [24]. Galateau-Salle F, Abdalsamad I, Brambilla E, Burke L, Capron F, Dalajartre AY, et al Immunohistochemical diagnosis of mesotheliomas: experience of the French mesotheliom panel (Mesopath Group). *Modern Pathology* 2000; 13:209A

- [25]. Grigoriu BD, Scherpereel A, Devos P, et al. Utility of osteopontin and serum mesothelin in malignant pleural mesothelioma diagnosis and prognosis assessment. *Clin Cancer Res* 2007 ; 13 : 2928–35.
- [26]. Grigoriu BD, Chahine B, Vachani A, et al. Kinetics of soluble mesothelin in patients with malignant pleural mesothelioma during treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2009 ; 179 : 950–
- [27]. Pass HI, Goparaju C, Ivanov S, et al. hsa-miR-29c* is linked to the prognosis of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Res* 2010 ; 70 : 1916–24.
- [28]. Yan T D, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine E A, Moran B J, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant pleural mesothelioma Using outcome analysis Of a multi-institutional database. *Cancer* 2011;117: 1855—63.
- [29]. Francisco Rodríguez Panadero A. Diagnosis and Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma *EMC : Arch Bronconeumol.* 2015;51(4):177–184
- [30]. Van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: the standard of care and challenges for future management. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;78:92–111.
- [31]. J. Delourme , X. Dhalluin , A.B. Cortota, -J. Lafitte, A. Scherpereel, Malignant pleural mesothelioma: Diagnosis and treatment *Revue de Pneumologie clinique* (2013) 69, 26—35.
- [32]. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res* 2011;189:97—125.
- [33]. Weder W, Stahel RA, Baas P, Dafni U, de Perrot M, McCaughan BC, et al. The MARS feasibility trial: conclusions not supported by data. *Lancet*

- Oncol 2011;12:1093—4.
- [34]. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane P, McLean E, Landau D, et al. Pleurectomy/decortication is superior to extrapleural pneumonectomy in the multimodality management of patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2012;7:737—43
- [35]. Friedberg JS, Mick R, Culligan M, Stevenson J, Fernandes A, Smith D, et al. Photodynamic therapy and the evolution of a lung-sparing surgical treatment for mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2011;91:1738—45.
- [36]. Isabelle Opitz, Walter Weder Mésothéliome pleural malin - diagnostic, classification et traitement *Forum Med Suisse* 2014;14(13):265-268
- [37]. C. Hennequin [1], G. Zalcmann [2], H. Porte [3], C. Le Péchoux [4], D. Lerouge Place de la radiothérapie dans le mésothélium pleural *Revue des Maladies respiratoires* Vol 23,N° 4-C3-septembre 2006 pp.71-75
- [38]. Lee C, Bayman N, Swindell R, Faivre-Finn C. Prophylactic radiotherapy to intervention sites in mesothelioma: A systematic review and survey of UK practice. *Lung Cancer* 2009; 66: 150-156.
- [39]. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
- [40]. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 1;23(28):6881-9.
- [41]. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, et al. Pemetrexed plus carboplatin

- in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. *Br J Cancer* 2008;99:51–6.
- [42]. Katirtzoglou N, Gkiozos I, Makrilia N, et al. Carboplatin plus pemetrexed as first-line treatment of patients with malignant pleural mesothelioma: a Phase II study. *Clin Lung Cancer* 2010;11:30–5.
- [43]. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, et al. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemo-naïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. *J Thorac. Oncol* 2008;3:756–63.
- [44]. Ak G, Metintas S, Akarsu M. The effectiveness and safety of platinum based pemetrexed and platinum based gemcitabine treatment in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2013;8(P1.14–013).
- [45]. Arrieta O, López-Macías D, Mendoza-García VO, et al. A phase II trial of prolonged, continuous infusion of low-dose gemcitabine plus cisplatin in patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;73:975–82.
- [46]. van den Bogaert DP, Pouw EM, van Wijhe G, et al. Pemetrexed maintenance therapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol* 2006;1:25–30
- [47]. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012;75:360–7.
- [48]. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed based chemotherapy in patients with malignant pleural

- mesothelioma. Lung Cancer 2011;72:73-7.
- [49]. J. Remon a, , N. Reguart b, , J. Corral c , P. Lianes a, Malignant pleural mesothelioma: New hope in the horizon with novel therapeutic strategies Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 27-34
- [50]. Scagliotti GV, Lo Lacono M, Novello S, et al. Next-generation sequencing in malignant pleural mesothelioma a retrospective study. J Clin Oncol 2014; 32(suppl; abstract 7530).
- [51]. Garland LL, Ou SH, Moon J, et al. SWOG 0722: a phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD 001) in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2012;30(suppl; abstract 7083
- [52]. Buikhuisen WA, Burgers JA, Vincent AD, et al. Thalidomide versus supportive care for maintenance in patients with malignant mesothelioma after first-line chemotherapy (NVALT 5): an open-label, multicenter, randomized phase 3 study. Lancet Oncol 2013;14:543-51
- [53]. G. Zalcman ,J. Mazières ,J. Margery, L. Greillier, C. Audigier-Valette, D. Moro-Sibilot Essai randomisé de phase 3 comparant le triplet bévacicumab à 15 mg/kg associé au cisplatine et au pémétréxed (CP) au doublet de CP dans les mésothéliomes pleuraux malins (MPM) : résultats de l'essai IFCT-GFPC-0701 MAPS Revue des Maladies Respiratoires Volume 33, Supplement, January 2016, Pages A22-A23
- [54]. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy resistant advanced malignant pleural mesothelioma: an open-label, single-arm, phase II trial. Lancet Oncol 2013;14:1104-11.