



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**ETUDE RETROSPECTIVE MONOCENTRIQUE D'UNE COHORTE DE
PATIENTS PORTEURS D'UN MESOTHELIOME PLEURAL MALIN
TRAITES DE MANIERE MULTIMODALE**

Présentée et soutenue publiquement le 16 Octobre 2015 à 18H00
Au Pôle Recherche
Par Camille Munck

JURY

Président :

Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL

Assesseurs :

Madame le Professeur M.C. COPIN

Monsieur le Professeur A. CORTOT

Madame le Docteur C. DUSSON

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur X. DHALLUIN

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

MPM	Mésothéliome pleural malin
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
PS	Performans status
PEP	Pneumonectomie extrapleurale
P/D	Pleurectomie/décortication
RMC	Résection macroscopique complète
eP/D	Pleurectomie/décortication étendue
PDT	Photodynamique intrapleurale

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	3
1. Historique et épidémiologie	3
2. Présentation clinique du mésothéliome pleural malin	6
3. Diagnostic anatomopathologique du mésothéliome pleural malin	7
4. Bilan d'extension du mésothéliome	10
5. Prise en charge thérapeutique.....	11
6. Objectifs de l'étude	15
MATERIEL et METHODES	16
1. Population de l'étude.....	16
2. Recueil de données	17
3. Diagnostic anatomopathologique	19
4. Traitement chirurgical	20
5. Analyses statistiques	21
RESULTATS.....	22
1. Etude de la population	22

1.2. Caractéristiques démographiques des patients	22
1.2. Diagnostic du mésothéliome pleural malin	24
2. Prise en charge thérapeutique multimodale.....	25
2.1. Traitement néoadjuvant.....	25
2.2. Traitement chirurgical	26
2.3. Suites opératoires	29
2.4. Traitement adjuvant.....	31
3. Données concernant la récurrence	32
4. Analyse de la survie globale et des paramètres associés à la survie globale.....	33
5. Correspondance entre l'anatomopathologie initiale et finale	38
 DISCUSSION	 40
 CONCLUSION	 53
 Références bibliographiques	 54
Annexes	57

RESUME

Introduction

La prise en charge du mésothéliome pleural malin (MPM) est complexe, depuis son diagnostic anatomopathologique jusqu'à son traitement. Dans le cadre d'un traitement multimodal, la procédure chirurgicale, pneumonectomie extrapleurale (PEP) ou pleurectomie/décortication (P/D), reste un sujet de controverses. Nos objectifs étaient de faire une analyse descriptive de la prise en charge multimodale des patients opérés à Lille, d'étudier la survie globale et ses paramètres associés, et de comparer les anatomopathologies initiales et finales.

Matériels et méthodes

Notre étude incluait les patients présentant un MPM, opérés par PEP ou P/D en intention de traiter, entre 2000 et 2013 au C.H.R.U. de Lille. Les données étaient analysées de manière rétrospective à partir de leurs dossiers médicaux. Les courbes de survie étaient établies selon la méthode de Kaplan Meyer et comparées par le test du Log Rank.

Résultats

Soixante-cinq patients ont été opérés par PEP (n=41) ou P/D (n=24), encadrées par une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, et/ou une radiothérapie prophylactique ou hémithoracique. La morbidité postopératoire du groupe PEP et P/D était respectivement de 73% et 66% et la mortalité à J30 de la chirurgie du

groupe PEP et P/D était de 12% et 4%. La survie sans progression était de 14 mois pour les deux groupes. La médiane de survie globale était de 21 mois (10-39) pour l'ensemble des patients, et de 16 mois (7-33) et 45 mois (19-55) respectivement pour le groupe PEP et le groupe P/D ($p=0,0817$). Une survie globale supérieure à 100 mois a été retrouvée chez 5 patients traités par PEP. Seul l'âge était significativement associé à la survie globale ($p=0,0308$). Le sexe féminin, un performans status égal à 0, le sous-type épithélioïde et un stade I-II semblaient être des facteurs associés à une meilleure survie. Le taux de discordance entre le sous-type histologique initial et final était de 17%.

Conclusion

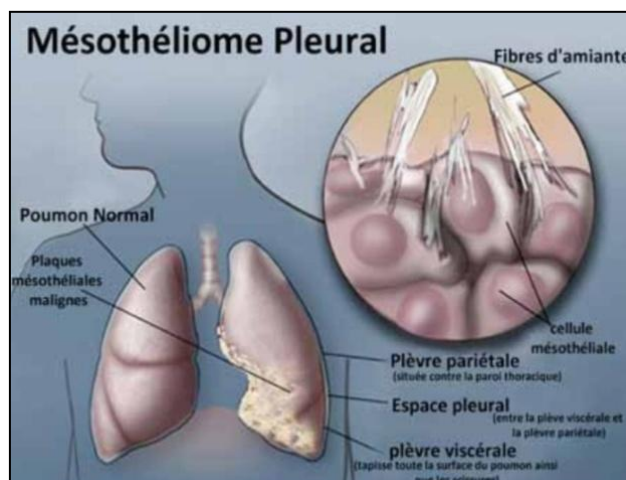
Au sein d'un traitement multimodal, les patients opérés par P/D présentaient une moindre morbi-mortalité et une survie globale plus élevée en comparaison à la PEP. Bien que ces deux opérations ne soient pas comparables, la PEP est donc progressivement délaissée au profit d'une chirurgie préservant le poumon (P/D) et associée à des traitements adjuvants systémiques (chimiothérapie), locaux-régionaux (radiothérapie) et peut-être également intrapleuraux plus efficaces, dans le futur.

INTRODUCTION

1. Historique et épidémiologie

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur primitive de la plèvre dont le principal facteur étiologique est une exposition antérieure à l'amiante, le plus souvent professionnelle (70%) ou bien parfois environnementale ou domestique (Figure 1).

Figure 1 : Le mésothéliome pleural malin est classiquement en lien avec l'inhalation de fibres d'amiante

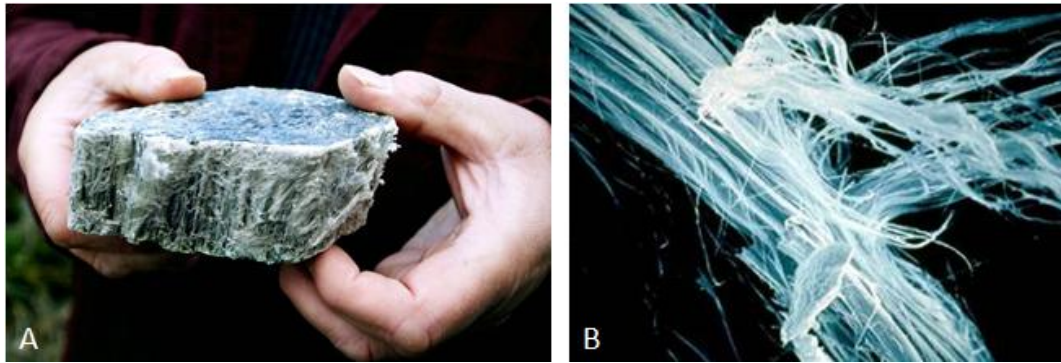


Source : <http://www.mesothelioma.com/mesothelioma/types/pleural.htm>

On distingue deux variétés de fibres d'amiantes : les serpentines (ou chrysotile) et les amphiboles avec l'amosite, l'actinolite, l'atremolite, l'anthophyllite et le crocidolite. Elles ont été amplement utilisées dans l'industrie, notamment dans le secteur du bâtiment et de la construction navale et ferroviaire, pour leurs propriétés physiques et chimiques exceptionnelles (isolation thermique, résistance mécanique, résistance au

feu, résistance aux agressions chimiques, élasticité) et leur faible coût (Figure 2).

Figure 2 : Morceau d'amiante (chrysotile) (A) ; Fibres d'amiante (crocidolite) au microscope électronique (B)



Sources : (A) <http://ab-culture.over-blog.com/article-un-industriel-poursuivi-dans-le-dossier-de-l-amiante-40008932.html> (B) <http://www.expertise-amiante.fr/Proprietes.htm>

Du fait de leur petite taille, les fibres d'amiante sont inhalées et vont pouvoir migrer de la périphérie du poumon jusque vers la plèvre viscérale, puis la plèvre pariétale. Le MPM se développe à la surface mésothéliale de cette plèvre pariétale par un phénomène d'inflammation chronique et des mécanismes de réparation de l'ADN, conduisant à une carcinogénèse (1). Du fait de leur pouvoir cancérigène identifié dès la fin du XXème siècle, et définitivement prouvé en 1960 (2), l'usage des fibres d'amiante a été progressivement restreint ou interdit dans de nombreux pays mais en France, cette interdiction est intervenue seulement en 1997, et en 2005 dans l'Union Européenne. Il s'écoule en général 30 à 50 ans entre le début de l'exposition à l'amiante et le diagnostic de MPM. Bien que la relation dose-effet ait été démontrée, il est à ce jour impossible de définir un seuil d'exposition cumulée, en dessous duquel il n'existe pas de risque de développer un MPM. Le tableau des Maladies Professionnelles n°30 du régime général de la Sécurité Sociale pour la désignation d'un MPM exige un délai de prise en charge de quarante ans, sans préciser de durée d'exposition minimale (annexe 1).

L'amiante provoque plus rarement un mésothéliome malin des autres séreuses comme le péritoine, le péricarde, et exceptionnellement la vaginale testiculaire. L'inhalation des fibres d'amiantes peut également entraîner d'autres pathologies graves comme l'asbestose (pneumopathie interstitielle diffuse) et le cancer broncho-pulmonaire, ou des pathologies bénignes comme des plaques pleurales (fibro-hyaline, classiquement bilatérales), une pleurésie asbestosique bénigne et des épaissements pleuraux parfois diffus (pachypleurite).

D'autres facteurs de risque sont évoqués pour le MPM (3), comme l'inhalation de certaines fibres naturelles (érionite,...) ou industrielles (céramiques), les radiations ionisantes ou bien le virus simien 40 (SV40, virus à ADN) très débattu, mais l'amiante reste le principal agent causal du MPM. Le tabagisme n'est pas un facteur de risque de MPM. Sur le plan génétique, une mutation germinale du gène BAP1 (BRACA1-associated protein 1) a été mise en évidence dans de rares cas familiaux de MPM, puis dans des cas sporadiques de MPM (4). D'autre part, une association a été retrouvée entre l'altération de BAP1 et la prévalence élevée de MPM mais également d'autres cancers comme le mélanome uvéal, le mélanome cutané ou le cancer du rein (5).

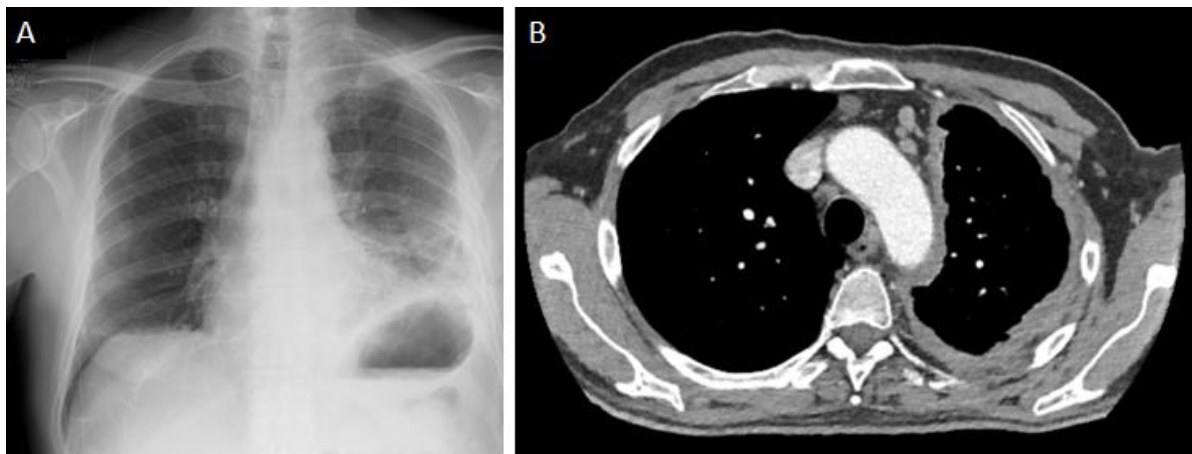
Entre les années 2000 et 2009, le nombre de décès par mésothéliome en France était évalué à environ 1000 par an (6). Depuis 2012, la déclaration obligatoire du MPM est effective et permettra une meilleure estimation de son incidence en France par le programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). Compte tenu du délai de latence habituel entre l'exposition à l'amiante et le diagnostic de MPM, un pic est attendu en Europe dans la prochaine décennie (7). Malgré cela, l'amiante est encore extrait massivement aujourd'hui par certains pays (Russie, Chine, Brésil,...)

et utilisée par de nombreux pays émergents ou en voie de développement, comme l'Inde. Ainsi, on peut craindre dans les décennies à venir une augmentation importante du nombre de MPM dans certaines régions du monde.

2. Présentation clinique du mésothéliome pleural malin

La présentation clinique du MPM est volontiers insidieuse, aspécifique avec des symptômes tardifs, amenant à un diagnostic de la maladie à un stade souvent localement avancé. Les patients sont en majorité des hommes, de plus de 60 ans, pouvant présenter une altération de l'état général, une dyspnée, une douleur thoracique ou une toux. L'atteinte métastatique est très rare au moment du diagnostic. La radiographie de thorax est généralement le premier examen d'imagerie réalisé et révèle un épanchement pleural unilatéral et/ou un épaississement pleural (Figure 3A). Le scanner (TDM) thoracique peut retrouver également un épanchement pleural, un épaississement pleural circonférentiel diffus ou nodulaire et/ou une rétraction de l'hémithorax (Figure 3B).

Figure 3 : Présentation d'un patient avec mésothéliome pleural malin gauche stade pT3N2M0 à la radiographie de thorax (A) et à la TDM thoracique (B)



Source : Pneumologie et Oncologie Thoracique du C.H.R.U. de Lille

3. Diagnostic anatomopathologique du mésothéliome pleural malin

Le diagnostic anatomopathologique du MPM est difficile. Le premier objectif est de confirmer la malignité des cellules mésothéliales, afin de les différencier de certaines lésions mésothéliales bénignes comme l'hyperplasie mésothéliale atypique ou la pachypleurite. La seconde étape consiste à distinguer le MPM d'une autre prolifération tumorale pleurale comme des métastases pleurales d'un adénocarcinome bronchique ou mammaire par exemple.

Selon la classification histologique de l'OMS de 2004 (8) (tableau 1), le mésothéliome pleural malin diffus peut se présenter sous la forme épithélioïde (la plus fréquente), sarcomatoïde (plus rare et de moins bon pronostic), biphasique (présence d'environ 10% de contingent cellulaire épithélioïde et sarcomatoïde) ou bien desmoplastique.

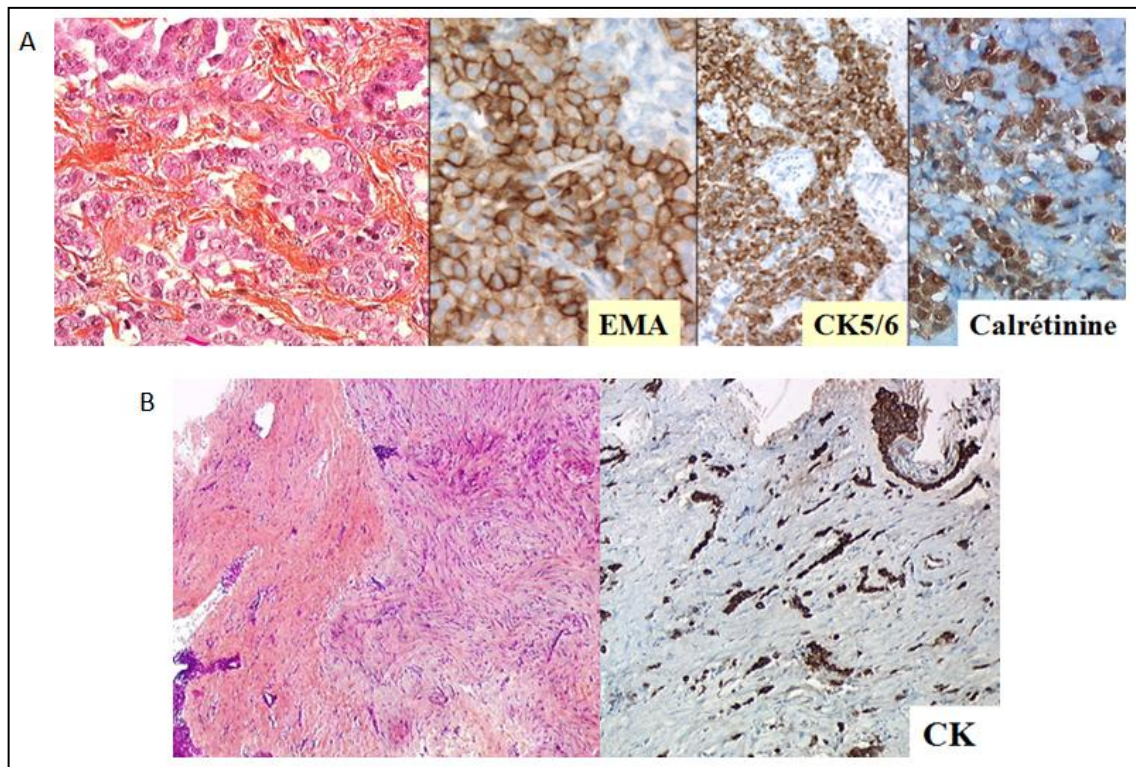
La classification histologique des tumeurs pleurales vient d'être réactualisée en 2015 (9), mais elle ne change globalement pas pour le MPM. Cependant, une entité particulière, le mésothéliome papillaire superficiel doit être clairement distinguée des autres sous-types car son lien avec une exposition antérieure à l'amiante est souvent moins évident, son évolution semble plus indolente et son pronostic meilleur. De plus, de nouveaux biomarqueurs diagnostiques du MPM très intéressants dès maintenant en routine (BAP-1 en IHC et délétion de p16 en FISH) pourraient également à terme démontrer un caractère pronostique et/ou prédictif, modifiant à nouveau cette classification (10).

Tableau 1 : Classification anatomopathologique des tumeurs pleurales de l'OMS en 2004

Tumeurs primitives pleurales d'origine mésothéliale		
• Mésothéliome malin diffus		
Epithélioïde	(50-70%)	
Sarcomatoïde	(10-20%)	
Desmoplastique	(2%)	
Biphasique	(10-20%)	
• Mésothéliome malin localisé		
Tumeurs primitives pleurales autres d'origine mésothéliale		
• Tumeur adénomatoïde		
• Mésothéliome papillaire superficiel bien différencié		
Tumeurs primitives pleurales d'origine mésenchymateuse		
• Hémangioendothéliome épithélioïde		
• Angiosarcome		
• Sarcome synovial		
• Tumeur fibreuse solitaire		
• Pseudotumeur calcifiante		
• Tumeur desmoplastique à petites cellules rondes/Sarcome d'Ewing		
Syndromes lymphoprolifératifs		
• Lymphome associé aux séreuses		
• Lymphome associé aux pyo-pneumothorax		

Il est nécessaire d'avoir des prélèvements de taille suffisante et d'effectuer une analyse immuno-histochimique comprenant au moins 5 marqueurs différents. Ceux-ci peuvent avoir une valeur diagnostique positive pour le MPM comme la calrétinine, Wilms Tumor Antigen (WT1), Epithelial Membrane Antigen (EMA), ou les cytokératines 5 et 6 (CK5/6), ou bien une valeur diagnostique négative pour le MPM (Figure 4). Les anticorps anti TTF-1, Ber-EP4, ACE, anti-B72-3, anti-récepteurs œstrogène et progestérone permettent de distinguer le MPM épithélioïde d'un adénocarcinome bronchique ou mammaire. Les anticorps anti Ber-EP4, p63, MOC 31 différencient le MPM sarcomatoïde du carcinome épidermoïde ou du sarcome (3).

Figure 4 : Coupes anatomopathologiques et immuno-histochimie d'un mésothéliome pleural malin épithélioïde (A) et biphasique (B)



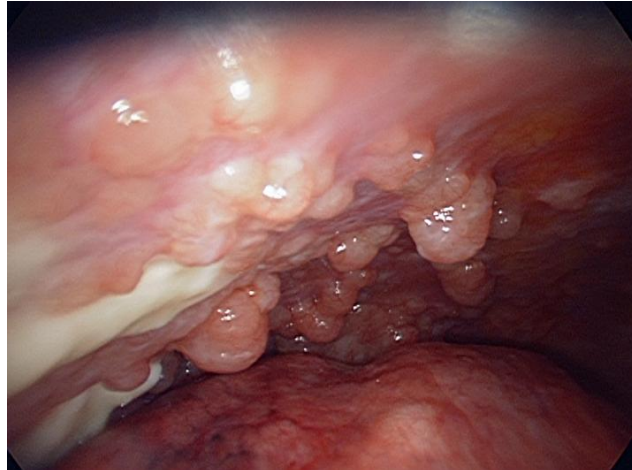
EMA= Epithelial Membrane Antigen, CK5/6 cytokératines 5 et 6 =, CK= cytokératines 5 et 6

Sources : Pr Marie-Christine COPIN, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, C.H.R.U. de Lille

La cytologie pleurale est souvent le premier examen anatomopathologique réalisé, puisqu'il existe un épanchement pleural dans la majorité des cas. Cependant, il n'est pas recommandé de faire le diagnostic de MPM sur la cytologie devant un risque important d'erreur diagnostique, d'autant plus que seul le mésothéliome épithélioïde desquame dans la cavité pleurale. De même, les biopsies pleurales à l'aiguille fine, de type « Abrams » ou « Castelain », ne sont pas recommandées. En plus d'être faites à l'aveugle, la quantité de matériel prélevée n'est souvent pas suffisante pour permettre une analyse immunohistochimique. Ainsi, la thoracoscopie médicale (pleuroscopie) ou chirurgicale (vidéo-assistée ou VATS) reste le meilleur examen pour un diagnostic histologique de certitude de MPM (3). Sans morbidité significative ni mortalité, la thoracoscopie a l'avantage de pouvoir explorer l'ensemble de la cavité

pleurale, ce qui est important pour le staging et la décision thérapeutique, et de réaliser de multiples biopsies ciblées (Figure 5).

Figure 5 : Thoracoscopie avec présence de bourgeons tumoraux de mésothéliome au niveau de la plèvre pariétale



Source : <http://www.respir.com/doc/abonne/examens-complementaires/endoscopie/EndoscopiePlevreGestesTechniquesMesotheliome.asp>

Une fois le diagnostic de MPM obtenu, il est impératif d'envoyer un prélèvement à MESOPATH, le centre national pathologique de référence du mésothéliome, pour le confirmer par une relecture d'experts. Ensuite, le MPM doit faire l'objet d'une déclaration obligatoire à l'institut national de veille sanitaire (INVS). Une enquête professionnelle doit également être menée afin de savoir si une reconnaissance en tant que maladie professionnelle peut être obtenue, au titre des tableaux n°30 et n°30 bis du Régime Général et n°47 du Régime Agricole (Annexe 1). De plus, les patients peuvent être indemnisés par le Fonds d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA), que leur pathologie soit d'origine professionnelle ou non.

4. Bilan d'extension du mésothéliome

La TDM thoracique est l'examen clé pour préciser le degré d'atteinte pleurale,

notamment au niveau médiastinal, mais il ne permet pas une stadification clinique suffisante. La classification du MPM s'effectue selon la classification TNM des tumeurs pleurales (11), établie par un panel international d'experts, l'IMIG (International Mesothelioma Interest Group), en 1995 à partir de séries de cas chirurgicaux (annexe 2). Concernant le T, il est par exemple impossible de distinguer sur le TDM l'atteinte de la plèvre pariétale (T1a) de la plèvre viscérale (T1b), ou bien d'affirmer une dissémination à la graisse médiastinale (T3). Cette classification est essentiellement chirurgicale et donc peu adaptée à la majorité des patients non candidats à un traitement chirurgical. Actuellement, l'IRM thoracique et la tomographie par émission de positons couplée au scanner (TEP-TDM) ne sont pas pertinentes dans la démarche diagnostique du MPM. Une pleurodèse au talc peut fausser les résultats du TEP-TDM, et le MPM sarcomatoïde n'induit pas ou peu d'hypermétabolisme au TEP-TDM. Cet examen peut cependant s'avérer utile dans la classification N3 ou M1 des patients, leur suivi et pour évaluer la réponse tumorale. D'autre part, les biomarqueurs sériques, telles que la mésothéline, l'ostéopontine, la fibuline-3 ou la calrétinine, n'ont aujourd'hui pas fait leurs preuves dans l'aide au diagnostic de MPM (12). Les autres examens parfois envisagés dans le bilan d'extension préopératoire sont la médiastinoscopie et la cytoponction ganglionnaire sous écho-endoscopie bronchique pour préciser le stade ganglionnaire, et la coelioscopie pour éliminer une extension transdiaphragmatique péritonéale.

5. Prise en charge thérapeutique

De même que le diagnostic du MPM, la prise en charge thérapeutique est complexe (pathologie rare, absence de stadification clinique fiable, rareté des essais

cliniques de phase III,...). De nombreux critères sont pris en compte dans la décision thérapeutique au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP): l'âge, le sexe*, l'état général évalué par le performans status (PS)* (annexe 3), les comorbidités, le sous-type histologique*, le stade TNM*, ... (*facteurs pronostiques validés du MPM). A ce jour, l'arsenal thérapeutique du MPM comprend la chimiothérapie exclusive, la chirurgie de résection tumorale intégrée dans un traitement multimodal, et la radiothérapie. Quelles que soient les thérapeutiques envisagées, des soins de support devront systématiquement y être associés (soutien nutritionnel, psychologique, prise en charge de la douleur, ...).

Chimiothérapie

Le MPM est souvent diagnostiqué à un stade localement avancé et associé à une altération de l'état général, ne permettant pas une prise en charge chirurgicale. Le traitement est donc dans la majorité des cas une chimiothérapie palliative. C'est l'essai randomisé de Volgelzang *et al.* qui a placé la chimiothérapie à base de cisplatine et pémétréxed comme traitement de référence en première ligne, avec une survie globale médiane de 12,1 mois pour le bras avec pémétréxed (13 mois avec les vitamines) (13). La chimiothérapie est habituellement conduite pour une durée de 6 cures. A ce jour, il n'y a pas de recommandation de traitement en seconde ligne. Une chimiothérapie à base de sel de platine et de pémétréxed est également recommandée en traitement néoadjuvant et adjuvant, dans le cadre d'une prise en charge multimodale avec chirurgie. Plus récemment, l'essai MAPS de phase III évaluant l'intérêt de l'adjonction de bevacizumab à une chimiothérapie associant cisplatine et pémétréxed, a mis en évidence des résultats significatifs concernant la survie globale ($p=0,0127$) et la survie sans progression ($p<0,001$), en faveur de l'utilisation du bevacizumab (ASCO 2015).

Radiothérapie

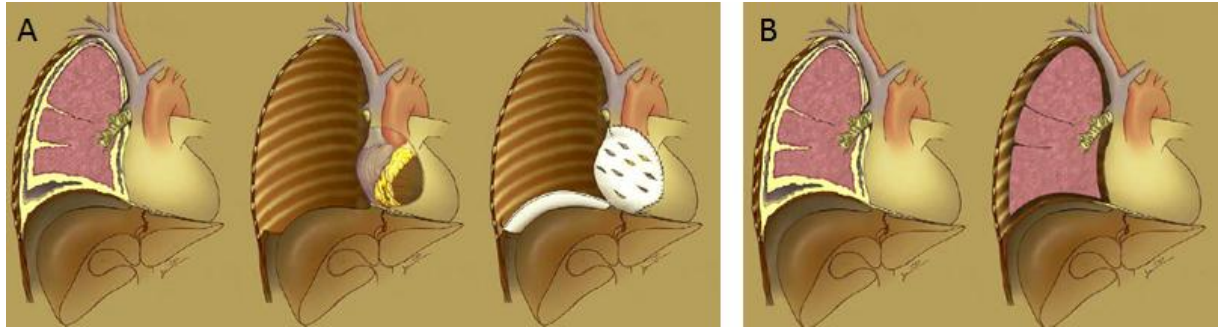
La radiothérapie peut être proposée à visée antalgique en cas d'infiltration tumorale pariétale ou de nodules sous cutanés, ou bien de manière préventive en irradiant les orifices de trocars et/ou la cicatrice de thoracotomie afin d'éviter l'ensemencement tumoral de la paroi thoracique et la formation de nodule de perméation. Cependant, les résultats des études à ce sujet sont divergents et il n'y a pas de consensus établi concernant cette irradiation prophylactique (14). La radiothérapie thoracique post opératoire est aussi envisagée (mais non validée) dans le cas d'un traitement multimodal par PEP, notamment par radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Elle permettrait un meilleur contrôle local après chirurgie, mais peut engendrer des toxicités pulmonaires sévères.

Traitement chirurgical

Concernant la prise en charge chirurgicale, deux types de chirurgie sont discutées : la pneumectomie extra pleurale (PEP) en perte de vitesse actuelle et la pleurectomie décortication (P/D) (15). Leur objectif est la résection macroscopique complète (RMC). La PEP, résection pleuro pulmonaire « en-bloc » élargie au péricarde et au diaphragme (figure 6A), n'est envisageable qu'à un stade limité du cancer et chez des patients très sélectionnés, car elle comporte une mortalité (5-10%) et une morbidité (>50%) postopératoires élevées, ainsi qu'un risque d'altération de la qualité de vie non négligeable. La P/D, exérèse de la plèvre pariétale et décortication de la plèvre viscérale (figure 6B), moins invalidante, peut être envisagée pour plus de candidats. Cependant, elle ne correspond pas à une résection satisfaisante sur le plan carcinologique et le risque de récurrences locorégionales est élevé. Cette opération a pour but de libérer le poumon trappé par la tumeur, pour réduire le déficit ventilatoire, et le contrôle des symptômes (surtout les douleurs thoraciques

pariétales). La P/D peut être élargie au diaphragme et au péricarde, en fonction de l'envahissement tumoral : il s'agit de la P/D étendue (eP/D).

Figure 6 : Pneumonectomie extra-pleurale (A) et pleurectomie/décortication (B)



Sources : Rice et al, *Surgery for malignant pleural mesothelioma, Annals of diagnostic pathology* 2009 (15)

Le type de traitement chirurgical à visée curative n'est pas validé à ce jour dans les recommandations francophones et internationales et doit être inclus dans un protocole de recherche clinique. Il doit être envisagé au sein d'une équipe expérimentée et dans le cadre d'un traitement multimodal, associé à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie postopératoire (3). En effet, il persiste toujours au minimum des cellules tumorales microscopiquement (R1) après une chirurgie de résection maximale. Dans le but d'améliorer le contrôle local du MPM, de nombreuses équipes ont étudié l'effet d'une thérapie intrapleurale associée à la chirurgie, comme la chimiothérapie hyperthermique à base de cisplatine, l'immunothérapie ou la thérapie génique (16), sans résultats suffisamment convaincants à ce jour. Ainsi, la thérapie photodynamique intrapleurale pourrait être un traitement prometteur lorsqu'elle est combinée à la P/D (17).

6. Objectifs de l'étude

La tendance actuelle de la prise en charge chirurgicale du MPM étant de préférer la pleurectomie/décortication à la pneumonectomie extrapleurale, nous souhaitons évaluer l'expérience combinée des équipes lilloises de Chirurgie Thoracique (Pr Henri PORTE) et de Pneumologie et Oncologie Thoracique (Pr Arnaud SCHERPEREEL) du C.H.R.U. de Lille.

Notre **objectif principal** était donc de faire une analyse descriptive de la prise en charge multimodale d'une population de patients atteints de mésothéliome pleural malin dans le Nord-Pas de Calais, et opérés dans le service de Chirurgie Thoracique du C.H.R.U. de Lille. Cette analyse comprenait le contexte clinique de découverte de MPM, le diagnostic anatomopathologique, la prise en charge thérapeutique chirurgicale, la morbi-mortalité peropératoire, la récurrence du MPM et le devenir des patients.

Les **objectifs secondaires** étaient d'étudier la survie globale des patients et les paramètres associés à cette survie, et d'évaluer la concordance entre l'anatomopathologie obtenue lors de la procédure diagnostique et celle issue de la pièce opératoire.

MATERIELS ET METHODES

1. Population de l'étude

Notre étude incluait de manière rétrospective et monocentrique, les patients traités de manière multimodale pour un MPM, dont la chirurgie était réalisée dans le service de Chirurgie Thoracique du C.H.R.U. de Lille (Pr Henri PORTE), entre 2000 et 2013.

La sélection des patients a été effectuée grâce à un fichier d'anatomopathologie provenant du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du C.H.R.U. de Lille (Pr Marie-Christine COPIN) : étaient retenus les patients dont les analyses avaient mis en évidence la présence d'un MPM sur une pièce opératoire chirurgicale pendant la période donnée.

Les **critères d'inclusion** dans cette étude étaient les suivants :

- Un diagnostic de MPM devait être posé avec certitude avant le traitement chirurgical ;
- Le traitement chirurgical devait être conduit au C.H.R.U. de Lille dans le service de Chirurgie Thoracique, et ceci en intention de traiter, avec un objectif de résection tumorale maximale

Les **critères d'exclusion** étaient :

- Présence d'un dossier médical incomplet, avec trop de données manquantes concernant la prise en charge chirurgicale ;
- Réalisation d'une chirurgie thoracique « d'urgence », sans objectif de résection tumorale maximale

La chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante était réalisée soit au C.H.R.U. de Lille, au Centre de lutte contre le cancer (Oscar Lambret) de Lille, ou dans le centre hospitalier d'origine du patient, dans le Nord Pas de Calais. La radiothérapie était effectuée au Centre Oscar Lambret.

2. Recueil de données

Les données concernant les patients étaient recueillies à partir de leur dossiers médicaux de Chirurgie Thoracique et de Pneumologie, et des informations complémentaires issues du logiciel « Sillage ». Le recueil de données débutait à partir du moment où les patients étaient adressés pour une exploration diagnostique (pleuroscopie ou thoracoscopie) ou pour la prise en charge thérapeutique, jusqu'aux dernières informations médicales retrouvées, à savoir date des dernières nouvelles sur un courrier médical ou date de décès. Le recueil de données s'est achevé le 15 Juin 2015.

L'**ensemble des données enregistrées** étaient classées de la manière suivante :

- *Caractéristiques cliniques des patients* : âge, sexe, statut tabagique, notion d'exposition à l'amiante, et si oui, origine de l'exposition, antécédent de

pathologie liée à l'amiante, antécédent de pathologie pulmonaire, antécédent personnel et familial de cancer.

- *Diagnostic du MPM* : symptôme(s) clinique(s) ou signe(s) radiologique(s) révélateur(s) du MPM, date du symptôme ou signe révélateur, type d'examen ayant conduit au diagnostic de MPM, réalisation d'une pleurodèse par talcage lors de cet examen, délai entre la date du symptôme/signé révélateur et le diagnostic du MPM, sous-type histologique du MPM sur l'anatomopathologie initiale, côté de l'hémithorax atteint par le MPM.
- *Bilan pré-opératoire* : PS selon l'OMS (Annexe 3) au moment du diagnostic, fraction d'éjection ventriculaire gauche, épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) avec mesure du volume expiratoire maximum seconde (VEMS), de la capacité vitale forcée (CVF), de la capacité pulmonaire totale (CPT), de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) et du DLCO sur la ventilation alvéolaire (DLCO/VA).
- *Décision de traitement néoadjuvant* : chimiothérapie, radiothérapie prophylactique des orifices des trocars réalisés lors de l'examen diagnostique.
- *Chirurgie thoracique* : délai entre le diagnostic du MPM et l'opération chirurgicale, type d'opération chirurgicale (PEP ou P/D), pose de plaque diaphragmatique, pose de plaque péricardique, résection macroscopiquement complète ou non, durée d'hospitalisation en jours.
- *Anatomopathologie de la pièce opératoire* : sous-type histologique du MPM de la pièce opératoire, classification et stade postopératoires du MPM selon la classification TNM de l'IMIG 1995 (Annexe 2).
- *Morbi-mortalité postopératoire* : complications postopératoires respiratoires, pleurales, infectieuses, cardio-vasculaires et autres, prise en charge en

réanimation, reprise chirurgicale, morbidité et mortalité postopératoires à J7 et à J30 de la chirurgie. La mortalité postopératoire globale était définie par le décès du patient dans les suites de son opération, sans retour à domicile entre le jour sa chirurgie et celui de son décès. La mortalité postopératoire précoce était définie par le décès du patient entre J0 et J30 de sa chirurgie.

- *Traitement adjuvant* : chimiothérapie, radiothérapie hémithoracique, radiothérapie prophylactiques des orifices de drain thoraciques et/ou de la cicatrice de thoracotomie.
- *Récidive* : présence d'une récidive, délai entre le diagnostic du MPM et la récidive, récidive locorégionale ou à distance, traitement après récidive.
- *Statut des patients à la fin de l'étude* : patient décédé/vivant/perdu de vue, survie globale : délai entre le diagnostic du MPM et le décès, la date de dernières nouvelles ou l'arrêt de l'étude (15 Juin 2015).

3. Diagnostic anatomopathologique

Dans cette étude, deux analyses anatomopathologiques ont été prises en compte :

- **Anatomopathologie n°1** : ayant conduit au diagnostic de MPM ; le prélèvement était réalisé lors de la thoracoscopie médicale (pleuroscopie) ou chirurgicale ou de la thoracotomie. L'analyse anatomopathologique pouvait être réalisée au C.H.R.U. de Lille ou dans l'hôpital d'origine du patient dans le Nord Pas de Calais
- **Anatomopathologie n°2** : analyse des prélèvements issus de la chirurgie thoracique d'exérèse tumorale, réalisée au C.H.R.U. de Lille

L'étude immuno-histochimique du C.H.R.U. de Lille était réalisée avec les anticorps suivants : anticorps anti calrétinine, anticorps anti cytokératine 5/6, anticorps anti EMA, anticorps anti TTF-1, anticorps anti Ber-EP4. Les lames d'anatomopathologie étaient systématiquement envoyées au réseau « Mesopath » pour une relecture d'experts. La classification histologique utilisée lors de cette étude était celle de l'OMS 2004 (8).

4. Traitement chirurgical

Les opérations chirurgicales réalisées dans cette étude étaient définies de la manière suivante :

- **Pneumonectomie extra pleurale (PEP)** : résection en bloc de la plèvre, du poumon, du diaphragme et péricarde homolatéral
- **Pleurectomie/décortication (P/D)** : résection de la plèvre viscérale et pariétale, et du diaphragme et/ou péricarde lorsque cela était jugé nécessaire (alors appelée P/D étendue ou eP/D)

La décision (prise en RCP d'Oncologie Thoracique de recours régional du C.H.R.U. de Lille) d'effectuer l'une ou l'autre opération était basée sur l'état général et fonctionnel du patient, l'extension tumorale/le stade TNM supposé, en RCP, et sur le degré d'invasion tumorale constatée par le chirurgien lors de la thoracotomie. L'objectif était de réaliser au minimum une résection macroscopiquement complète

5. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été analysées par un test paramétrique pour une description globale et en sous groupes (PEP et P/D), avec des résultats présentés sous la forme de moyenne et dérivation standard. Les variables qualitatives ont été analysées par la procédure FREQ pour une description globale et en sous groupes (PEP et P/D) avec des résultats présentés en pourcentages. Les délais entre la survenue de deux événements étaient exprimés sous la forme de médiane et quartiles.

Les courbes de survie globale étaient établies selon la méthode de Kaplan Meyer. Pour les patients vivants à la fin de l'étude, les données regardant la survie ont été censurées à droite sur la courbe de Kaplan Meyer. Le test du Log-Rank était utilisé pour attester de la significativité statistique, lors de la comparaison des courbes de survie. Concernant l'analyse univariée des paramètres associés à la survie, la procédure LIFETEST était employée pour les paramètres qualitatifs et la procédure PHREG était employée pour les paramètres numériques.

Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

1. Etude de la population

Au total, 70 patients ont été sélectionnés à partir du fichier d'anatomopathologie. Parmi eux, 3 dossiers médicaux étaient incomplets et 2 patients avaient été opérés en urgence pour une pleurésie purulente secondaire à la thoracoscopie diagnostique et non à visée carcinologique. Soixante-cinq patients ont donc été inclus dans notre étude : 41 patients ont bénéficié d'une pneumonectomie extrapleurale et 24 patients d'une pleurectomie/décortication (dont 17 d'une eP/D).

1.2. Caractéristiques démographiques des patients

Les caractéristiques cliniques des patients sont énoncées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients

	Effectif étudié (n)	Moyenne ± DS Nombre (%)
Age (années)	65	60 ± 8,4
Sexe ratio Homme/Femme (%)	65	45 (69) / 20 (31)
Statut tabagique	65	
• Non fumeur (%)		37 (57)
• Fumeur (%)		23 (35)
• Ex-fumeur (%)		5 (8)
Exposition à l'amiante documentée (%)	60	53 (88)
Origine de l'exposition à l'amiante	53	
• Professionnelle (%)		51 (96)
• Domestique (%)		2 (4)
• Environnementale (%)		0
Antécédents respiratoires	65	
• Plaques pleurales (%)		8 (12)
• Asbestose (%)		3 (4,5)

• BPCO (%)	1 (1,5)
• Asthme (%)	2 (3)
• Sarcoïdose (%)	1 (1,5)

DS=dérivation standard, BPCO=broncho-pneumopathie chronique obstructive

L'exposition à l'amiante a été relevée de manière rétrospective dans les dossiers médicaux et peut donc être sous-estimée.

Quatre patients avaient un antécédent personnel de cancer : cancer du sein, de la vessie, de la prostate ou broncho-pulmonaire. Deux patients avaient un antécédent de MPM dans leur famille et tous deux avaient une exposition professionnelle à l'amiante documentée.

Les données fonctionnelles des patients, à savoir le PS, la fonction cardiaque et respiratoire, sont décrites dans le tableau 3. Elles concernent le statut des patients avant leur chirurgie thoracique.

Tableau 3 : Données fonctionnelles des patients

	Effectif étudié (n)	Moyenne ± DS Nombre (%)
Clinique		
PS initial selon l'OMS	63	
• 0		45 (71)
• 1		15 (24)
• 2		3 (5)
Paraclinique		
FEVG en %	37	62 ± 5,2
EFR		
• VEMS (L)	55	2,2 ± 0,6
• VEMS (% théorique)	58	77 ± 17
• CVF (L)	52	3 ± 0,9
• CVF (% théorique)	53	80 ± 20
• CPT (L)	45	5,2 ± 1,5
• CPT (% théorique)	45	83 ± 16
• DLCO (L)	45	18,2 ± 5,6
• DLCO (% théorique)	51	71 ± 15

• DLCO / VA (L)	43	4,1 ± 0,9
• DLCO / VA (% théorique)	45	98 ± 19

DS=dérivation standard, PS=performans status, FEVG=fraction d'éjection du ventricule gauche, EFR= épreuves fonctionnelles respiratoires, VEMS=volume expiratoire maximal à la première seconde, CVF=capacité vitale forcée, CPT=capacité pulmonaire totale, DLCO=capacité de diffusion du monoxyde de carbone, DLCO/VA= DLCO sur la ventilation alvéolaire

1.2. Diagnostic du mésothéliome pleural malin

Les signes cliniques ou radiologiques ayant conduit au diagnostic de MPM sont énoncés dans le tableau 4. La dyspnée et la douleur thoracique étaient les symptômes les plus révélateurs de MPM, tout comme la pleurésie à la radiographie de thorax. Le cas de « découverte fortuite » de MPM était dans le cadre d'une thoroscopie de symphyse pleurale pour un pneumothorax.

Tableau 4 : Signes révélateurs du mésothéliome pleural malin

	Effectif total (n=65) Nombre (%)
Symptômes cliniques	
• Dyspnée (%)	26 (40)
• Douleur thoracique (%)	18 (28)
• Toux (%)	11 (17)
• AEG (%)	5 (8)
Signes radiologiques	
• Pleurésie (%)	23 (35)
• Epaissement pleural (%)	4 (6)
Découverte fortuite (%)	1 (2)

AEG=altération de l'état général

Les données concernant le type d'examen ayant conduit au diagnostic de MPM, le sous type histologique de MPM et le côté de l'hémithorax atteint, sont détaillées dans le tableau ci-dessous (tableau 5).

Tableau 5 : Données concernant le diagnostic du mésothéliome pleural malin

	Effectif total (n=65) Nombre (%)
Type d'examen	
• Pleuroscopie	7 (11)
• Thoracoscopie (VATS)	50 (77)
• Mini-thoracotomie	8 (12)
Anatomopathologie n°1	
• Epithélioïde	57 (88)
• Sarcomatoïde	1 (1,5)
• Biphase	3 (5)
• Papillaire	2 (3)
• Non typable	2 (3)
Côté du mésothéliome pleural malin	
• Droit	37 (57)
• Gauche	28 (43)

Dans notre étude, aucun diagnostic de MPM n'a été posé à partir d'une cytologie pleurale ou de biopsie pleurale à l'aveugle. Pour 26 patients (40%), il était mentionné dans leurs dossiers médicaux la réalisation d'une pleurodèse par talcage au décours de leurs examens diagnostiques. Le délai médian entre l'apparition du signe révélateur et la date du diagnostic anatomopathologique est 59 jours (41-103 jours).

2. Prise en charge thérapeutique multimodale

2.1. Traitement néoadjuvant

Le traitement néoadjuvant est détaillé dans le tableau 6, avec une description globale des patients et une description en sous-groupe (patients opérés par PEP et par P/D). La radiothérapie prophylactique des orifices de trocars concernaient ceux réalisés pendant l'examen diagnostique.

Tableau 6 : Traitement néoadjuvant

	PEP et P/D (n=65) Nombre (%)	PEP (n=41) Nombre (%)	P/D (n=24) Nombre (%)
Traitement néoadjuvant	34 (52)	27 (66)	7 (29)
• Chimiothérapie	31 (48)	27 (66)	4 (17)
• Radiothérapie des orifices de trocars	19 (29)	13 (32)	6 (25)

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie décortication

Le nombre moyen de cures de chimiothérapie pour les groupes PEP et P/D était respectivement de 2,5 et 3,2 cures. Les patients étaient traités par cisplatine et pémétréxed, sauf 3 patients traités avant 2004, qui avaient reçu cisplatine et gemcitabine, ou carboplatine et paclitaxel. Pour 19 patients sur 31 (61%), il a été décrit une stabilité tumorale après chimiothérapie. Pour 7 patients (23%), il a été décrit une réponse partielle à la chimiothérapie. Pour 5 patients, la réponse n'était pas spécifiée. Quant aux effets secondaires de la chimiothérapie, 9 patients ont présenté une toxicité de grade I-II et 3 patients ont présenté une toxicité de grade III-IV. Pour 4 patients, ces données n'étaient pas accessibles.

2.2. Traitement chirurgical

Le délai médian entre la date du diagnostic de MPM et le date de la chirurgie d'exérèse tumorale était de 109 jours (57-149 jours). Quarante et un patients ont été opérés par PEP et 24 patients ont été opérés par P/D (tableau 7). Dans le groupe P/D, il s'agissait d'une eP/D (avec exérèse du péricarde et/ou du diaphragme) pour 17 des patients.

Tableau 7 : Caractéristiques de l'intervention chirurgicale

	Effectif total (n=65) Nombre (%)
Type d'opération	
• Pneumonectomie extrapleurale	41 (63)
• Pleurectomie/décortication	24 (37)
Reconstruction diaphragmatique	54 (83)
Reconstruction péricardique	43 (66)
Résection macroscopiquement complète	48 (81)*

*effectif n=59

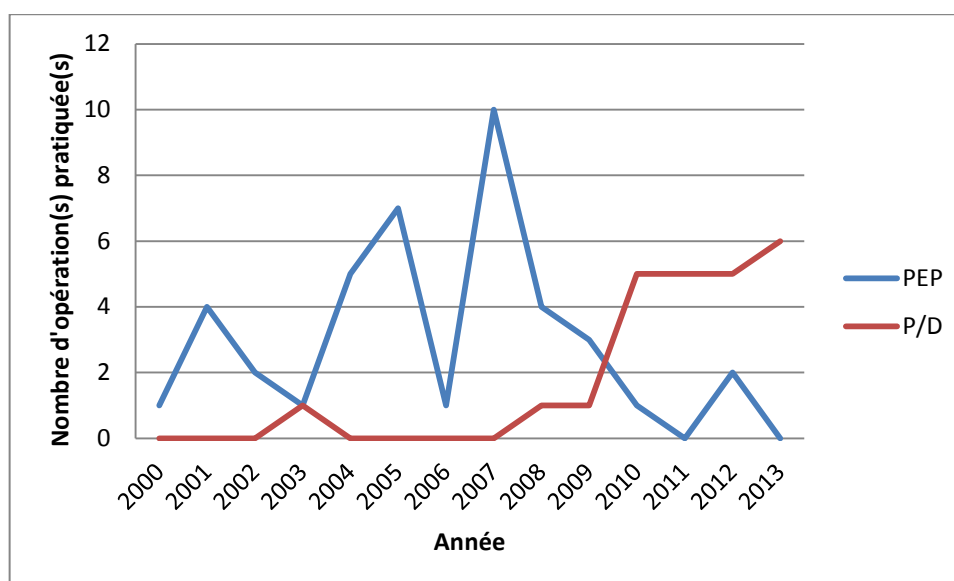
Le sous-type histologique de MPM, issu du prélèvement de la pièce opératoire est spécifié dans le tableau suivant (tableau 8).

Tableau 8 : Sous-type histologique de mésothéliome (anatomopathologie n°2)

Anatomopathologie n°2	Effectif total (n=65) Nombre (%)
Epithélioïde	55 (84,6)
Sarcomatoïde	0
Biphasique	9 (13,9)
Papillaire	1 (1,5)

Chez un patient traité par PEP, il a été découvert un deuxième cancer synchrone, un carcinome épidermoïde broncho-pulmonaire. L'analyse anatomopathologique des orifices de drain a été réalisée chez 21 patients et relevait un envahissement par le MPM chez 12 patients.

L'évolution du type d'opération (PEP ou P/D) réalisée au fil des années, de 2000 à 2013, est représentée figure 7.

Figure 7 : Type d'opération pratiquée en fonction des années

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication

Le stade TNM des MPM a été défini selon la classification de l'IMIG 1995 (annexe 2), à partir de l'anatomopathologie des prélèvements opératoires (tableau 9).

Tableau 9 : Classification post opératoires des mésothéliomes pleuraux malins selon la classification pTNM de l'IMIG de 1995

		PEP et P/D (n=63) Nombre (%)	PEP (n=40) Nombre (%)	P/D (n=23) Nombre (%)
T	T 1a	0	0	0
	T 1b	0	0	0
	T 2	33 (52)	23 (57,5)	10 (44)
	T 3	28 (45)	16 (40)	12 (52)
	T 4	1 (1,5)	1 (2,5)	0
	T X	1 (1,5)	0	1 (4)
N	N 0	32 (51)	19 (47,5)	13 (56)
	N 1	7 (11)	5 (12,5)	2 (9)
	N 2	22 (35)	16 (40)	6 (26)
	N 3	0	0	0
	N X	2 (3)	0	2 (9)
M	M 0	62 (98,5)	40 (100)	22 (96)
	M 1	1 (1,5)	0	1 (4)
Stade	I A et I B	0	0	0
	II	18 (29)	9 (22)	9 (39)
	III	43 (68)	30 (75)	13 (57)
	IV	2 (3)	1 (2)	1 (4)

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication

2.3. Suites opératoires

Les suites opératoires sont présentées de manière générale dans le tableau 10. La morbidité postopératoire était globalement de 71%, et de respectivement 73% et 66% pour le groupe PEP et P/D. La morbidité comprenait les événements dont la gravité pouvait varier du bullage prolongé du drain thoracique à l'arrêt cardio-respiratoire (tableau 11). La mortalité postopératoire précoce (à 30 jours) était de 9% chez l'ensemble des patients, et de 12% et 4% respectivement chez le groupe PEP et P/D. Les suites opératoires simples correspondaient aux événements n'engageant pas le pronostic vital ou ne nécessitant pas une reprise chirurgicale ou un transfert en réanimation, contrairement à ceux des suites opératoires compliquées.

Tableau 10 : Suites opératoires et morbi-mortalité postopératoire

	Effectif total (n=65) Nombre (%)	PEP (n=41) Nombre (%)	P/D (n=24) Nombre (%)
Suites opératoires J0-J30			
• Aucune complication	19 (29)	11 (27)	8 (33)
• Suites simples	17 (26)	8 (20)	9 (37,5)
• Suites compliquées	23 (35)	17 (41)	6 (25)
• Décès	6 (9)	5 (12)	1 (4)
Morbidité postopératoire	46 (71)	30 (73)	16 (66)
• Morbidité J0 à J7	35 (54)	20 (49)	15 (62,5)
• Morbidité J8 à J30	26 (40)	17 (41)	9 (37,5)
Mortalité postopératoire globale	11 (17)	10 (24)	1 (4)
Mortalité postopératoire précoce	6 (9)	5 (12)	1 (4)
• Mortalité J0 à J7	4 (6)	4 (10)	0
• Mortalité J8 à J30	2 (3)	1 (2)	1 (4)
• Mortalité après J30	5 (8)	5 (12)	0

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication

Les suites opératoires ont été marquées principalement par des complications respiratoires, pleurales, infectieuses ou cardio-vasculaires, avec parfois nécessité d'une reprise chirurgicale ou d'un transfert en réanimation (tableau 11).

Tableau 11 : Morbidité postopératoire

	Effectif total (n=65) Nombre (%)	PEP (n=41) Nombre (%)	P/D (n=24) Nombre (%)
Complications respiratoires	18 (28)	11 (27)	7 (29)
• Pneumonie	11 (61)	4 (36)	7 (100)
• Atélectasie	4 (22)	2 (18)	2 (29)
• SDRA	5 (28)	3 (27)	2 (29)
• Ré-intubation	6 (33)	5 (45)	1 (14)
• Trachéostomie	4 (22)	4 (36)	0
Complications pleurales	29 (45)	19 (46)	10 (42)
• Epanchement pleural	7 (24)	5 (26)	2 (20)
• Pyothorax	16 (55)	13 (68)	3 (30)
• Bullage prolongé	3 (10)	0	3 (30)
• Pneumothorax	2 (7)	0	2 (20)
• Fistule broncho-pleurale	8 (28)	8 (42)	0
Complications infectieuses	29 (45)	17 (41)	12 (50)
• Hyperthermie	19 (66)	11 (65)	8 (67)
• Sepsis	2 (7)	0	2 (17)
• Choc septique	8 (28)	6 (35)	2 (17)
• Origine de l'infection			
Pulmonaire	8 (28)	2 (18)	6 (50)
Pleurale	16 (55)	13 (76)	3 (25)
Paroi thoracique	1 (3)	1 (6)	0
Urinaire	4 (14)	1 (6)	3 (25)
Complications cardio-vasculaires	17 (26)	11 (27)	6 (25)
• Syndrome coronarien aigu	2 (12)	2 (18)	0
• Trouble du rythme cardiaque	6 (35)	3 (27)	3 (50)
• Œdème aigu pulmonaire	1 (6)	1 (9)	0
• Embolie pulmonaire	6 (35)	3 (27)	3 (50)
• Thrombose veineuse profonde	2 (12)	0	2 (33)
• Epanchement péricardique	3 (17)	1 (9)	2 (33)
• Arrêt cardio-respiratoire	4 (24)	4 (36)	0
Autres complications			
• Paralysie phrénique	4 (6)	0	4 (10)
• Paralysie récurrentielle	7 (11)	4 (17)	3 (12,5)
• Diverses	5 (8)	5 (12)	0

Transfert en réanimation	12 (18)	11 (27)	1 (4)
Ré-intervention chirurgicale	22 (34)	16 (39)	6 (25)

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication, SDRA=syndrome de détresse respiratoire aigue

Concernant les complications diverses (présente uniquement dans le groupe PEP), 1 patient a présenté une perforation de l'œsophage, 1 autre une péritonite, 1 patient a présenté un syndrome cave supérieur, 1 autre un syndrome de Claude-Bernard-Horner et 1 patient a développé une hernie diaphragmatique. Sur les 22 patients ayant nécessité une ré-intervention chirurgicale, elle consistait en une pleurostomie pour 16 d'entre eux (soit 73%).

La durée médiane d'hospitalisation dans le service de Chirurgie Thoracique était de 17 jours (12-28 jours) pour l'ensemble des patients. Celle-ci était de 17 jours (12-28 jours) et 18,5 jours (11,5-29,5 jours) respectivement pour le groupe PEP et P/D.

2.4. Traitement adjuvant

Le traitement adjuvant, comprenant de la chimiothérapie et/ou de la radiothérapie, est décrit dans le tableau ci-dessous (tableau 12).

Tableau 12 : Traitement adjuvant

	PEP et P/D (n=65) Nombre (%)	PEP (n=41) Nombre (%)	P/D (n=24) Nombre (%)
Traitement adjuvant	43 (66)	25 (61)	18 (75)
- Chimiothérapie	17 (26)	4 (10)	13 (54)
- Radiothérapie	40 (61,5)	25 (61)	15 (62,5)
• Thoracique	32 (49)	24 (59)	8 (33)
• Orifices de trocart post-chirurgie	15 (23)	4 (10)	11 (46)
• Cicatrice de thoracotomie	6 (9)	2 (5)	4 (17)

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication

Sur les 17 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante, 14 patients ont reçu du cisplatine et pémétréxed, 1 patient du carboplatine et pémétréxed, 1 patient du cisplatine et gemcitabine (en 2003), et 1 patient du pémétréxed seul. Le nombre de cures de chimiothérapie moyen était 4,6 cures. Un décès dans les suites de la chimiothérapie adjuvante a été constaté.

3. Données concernant la récurrence

Une récurrence locorégionale ou à distance du MPM a été constatée chez 41 patients (soit 63%). La survie sans progression médiane est de 14 mois (11-24 mois). Elle était identique pour le groupe PEP et P/D, soit respectivement de 14 mois (11-44 mois) et 14 mois (10-21 mois). A un an de leur diagnostic, 26% des patients avaient présenté une récurrence, IC 95% [16-37]. L'analyse globale et en sous-groupes des récurrences est détaillée dans le tableau 13.

Tableau 13 : Récurrences locorégionales et à distance

	PEP et P/D Nombre (%)	PEP Nombre (%)	P/D Nombre (%)
Récurrence locorégionale (n=65)	26 (40)	11 (17)	15 (23)
• Plèvre homolatérale	20 (77)	5 (45)	15 (100)
• Pulmonaire	5 (19)	1 (9)	4 (27)
• Péricarde	0	0	0
• Cutanée	5 (19)	5 (45)	0
Récurrence à distance (n=65)	23 (35)	16 (24,5)	7 (10,5)
• Plèvre controlatérale	4 (17)	2 (12,5)	2 (28,5)
• Péritoine	16 (70)	13 (81)	3 (43)
• Cerveau	0	0	0
• Autres	5 (22)	2 (12,5)	3 (43)

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication

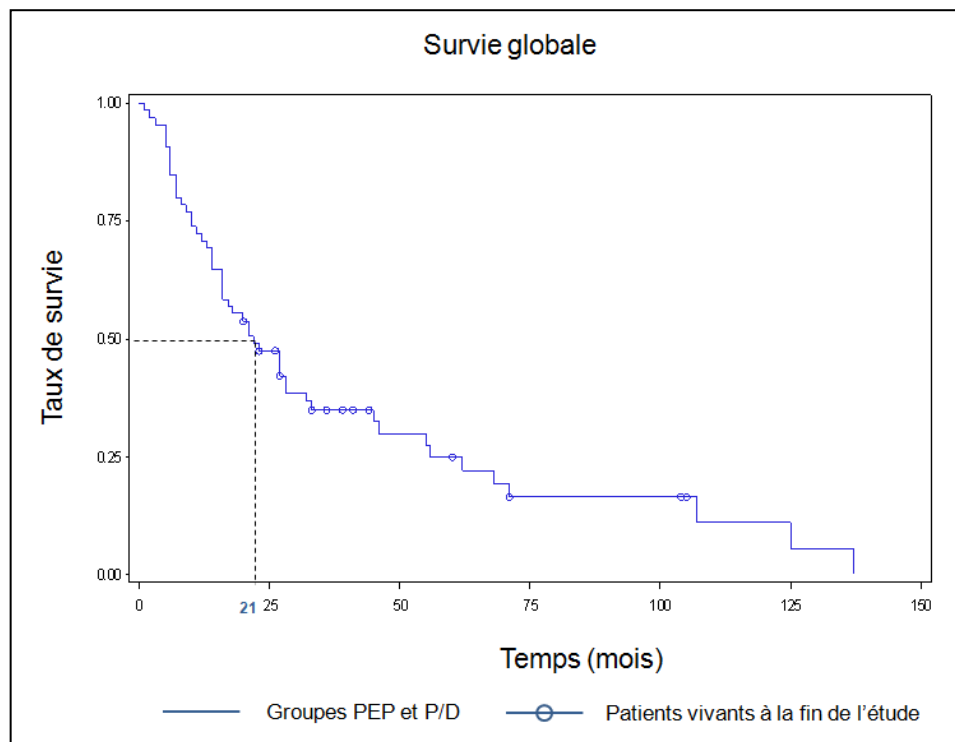
La récurrence locorégionale cutanée correspondait à un nodule de perméation chez 4 patients, dont seul 1 avait eu une irradiation prophylactique adjuvante des orifices de

trocart, et à une récurrence au niveau de la cicatrice de thoracotomie chez 1 patient, n'ayant pas eu d'irradiation adjuvante de sa cicatrice. Concernant les autres sites de récurrence à distance, il s'agissait d'une métastase osseuse pour 3 patients, d'un nodule sous cutané pour 1 patient et d'une atteinte médullaire pour 1 patient. A la suite de leur récurrence, 54% des patients ont reçu une chimiothérapie (majoritairement à base de platine et/ou pémétréxed), 17% ont été traité par radiothérapie et 12% ont eu une prise en charge chirurgicale (exérèse de nodule sous-cutané).

Concernant les patients morts avant que ne survienne une récurrence, 11 patients sont décédés dans les suites de l'intervention chirurgicale, un patient est mort des complications de sa cirrhose hépatique, un patient est décédé dans le contexte d'une altération de l'état général après sa chimiothérapie adjuvante. Pour le dernier patient, la cause de son décès était non connue.

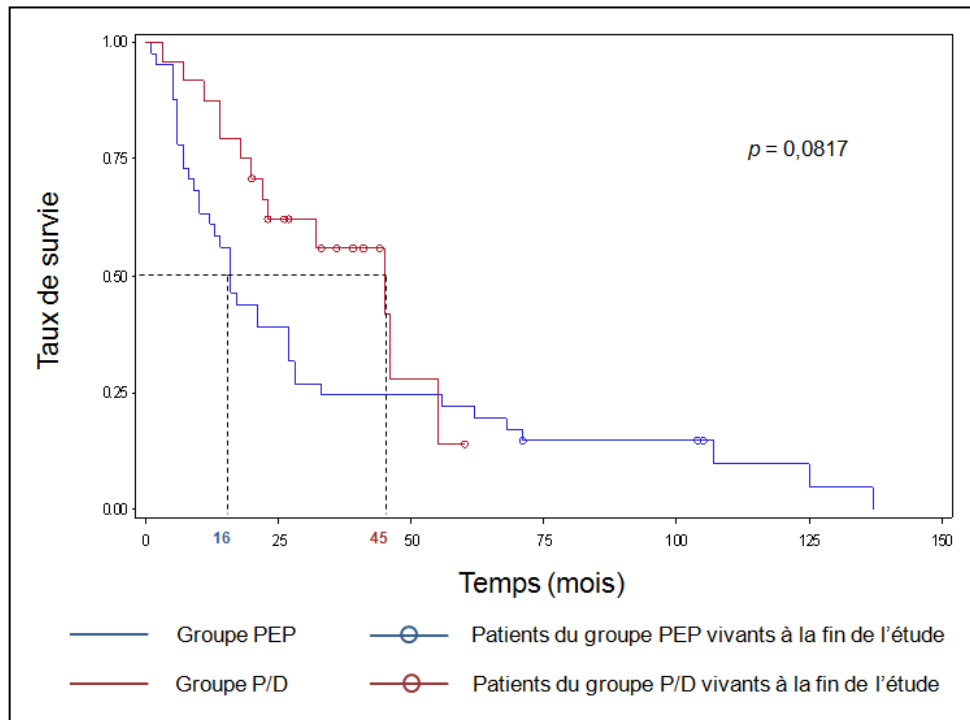
4. Analyse de la survie globale et des paramètres associés à la survie globale

La survie globale de l'ensemble des patients est représentée par la figure 8. La médiane de survie globale était de 21 mois (10-39 mois). 14 patients étaient vivants à la date de l'arrêt de l'étude et les données concernant leur survie ont été censurées. Quatre patients ont été perdus de vue.

Figure 8 : Etude de la survie globale de l'ensemble des patients

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication

La survie à un an était de 70,8%, 61% et 88% respectivement pour les 65 patients, le groupe PEP et le groupe P/D. Pour le groupe de patients opérés par PEP et P/D (figure 9), la survie globale était respectivement de 16 mois (7-33 mois) et 45 mois (19-55 mois). La différence de survie médiane entre le groupe PEP et le groupe P/D n'était pas statistiquement significative ($p=0,0817$).

Figure 9 : Etude de la survie globale dans le groupe PEP et le groupe P/D

PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication

Cinq patients avaient une survie globale comprise entre 104 et 137 mois (soit entre 8,6 et 11,4 années), et pouvaient donc être considérés comme « longs survivants ». Ils avaient tous été traités par PEP. Leurs caractéristiques cliniques et leurs traitements sont énoncés tableau 14. Deux patients étaient encore vivants à la fin de l'étude.

Tableau 14 : Patients « longs survivants »

Patient	Age	Sexe	TNM	Histologie	Traitement multimodal	SSP (mois)	SG (mois)
1	55	H	T2N0M0	Epithélioïde	CT + PEP + RT adjuvante	65	107
2	38	F	Non connu	Papillaire	CT + PEP + RT adjuvante	65	105*
3	65	H	T3N0M0	Epithélioïde	CT + PEP + RT adjuvante	58	104*
4	56	H	T3N1M0	Epithélioïde	PEP + RT adjuvante	12	137
5	53	H	T2N2M0	Epithélioïde	CT + PEP	123	125

SSP=survie sans progression, SG=survie globale, H=homme, F=femme, CT=chimiothérapie adjuvante, PEP=pneumonectomie extrapleurale, RT=radiothérapie

*Vivant à la fin de l'étude

Les résultats de l'analyse univariée des déterminants associés à la survie globale sont résumés dans le tableau 14.

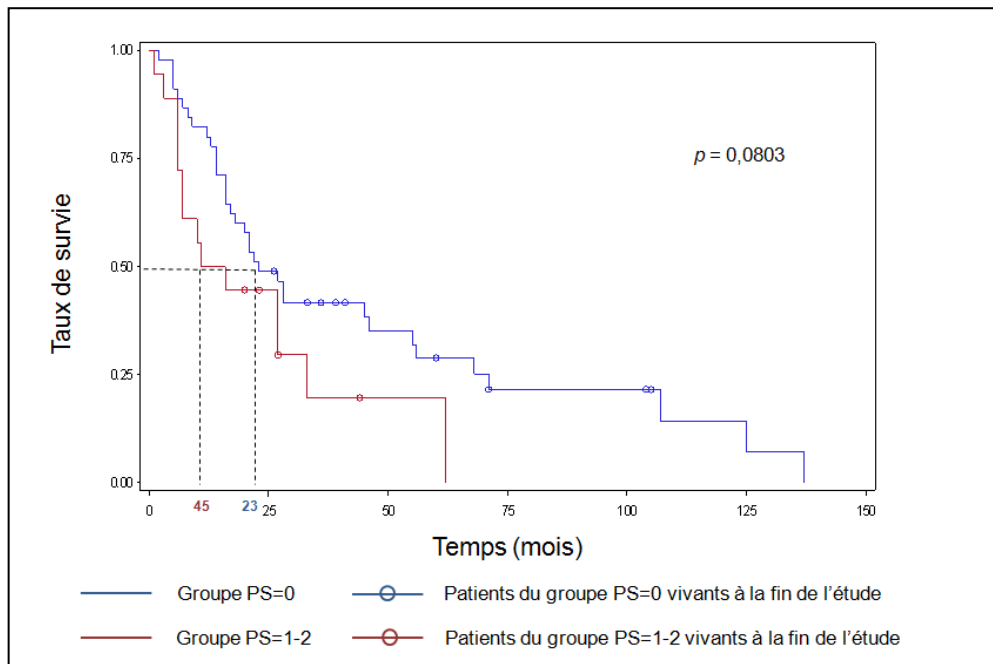
Tableau 14 : Analyse univariée des déterminants associés à la survie globale

Paramètres	<i>p</i>	RR	Intervalle de confiance
Age	0,0308	1,04	1,004-1,078
Sexe homme / femme	0,2782		
Côté hémithorax droit / gauche	0,9789		
PS=0 / PS=1-2	0,0803		
Histologie épithélioïde / non épithélioïde	0,7013		
Stade I-II / Stade III-IV	0,1158		
VEMS (% théorique)	0,6568	0,996	0,979-1,013
CVF (% théorique)	0,1889	0,989	0,972-1,006
DLCO/VA (% théorique)	0,7799	1,003	0,983-1,023

RR=risque relatif, PS=performans status, VEMS=volume expiratoire maximal à la première seconde, CVF=capacité vitale forcée, DLCO/VA= DLCO sur la ventilation alvéolaire

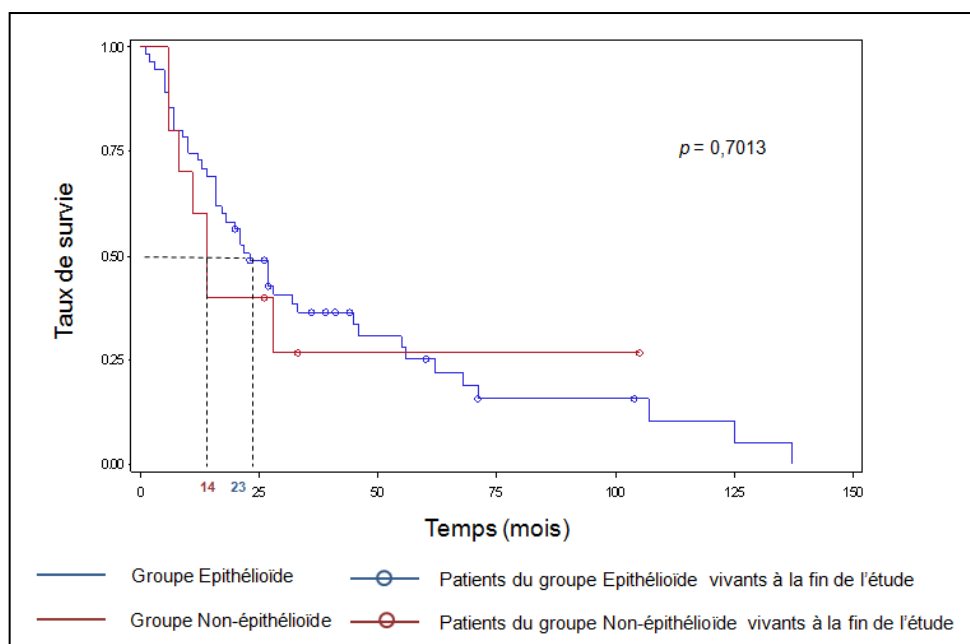
Seul l'âge est apparu comme un paramètre significativement associé à la survie. Le sexe, la latéralité du MPM, le PS, le sous-type histologique, le stade du MPM et la fonction respiratoire n'étaient pas corrélés de manière significative avec la survie globale. Cependant, le sexe féminin, un PS=0, le sous-type épithélioïde et un stade I-II semblaient être des facteurs associés à une meilleure survie.

La médiane de survie globale chez les patients avec un PS=0 et un PS=1-2 selon l'OMS au moment de leur diagnostic de MPM (figure 10) était respectivement de 23 mois (14-71 mois) et de 13,5 mois (6-33 mois).

Figure 10 : Etude de la survie globale selon le performans status

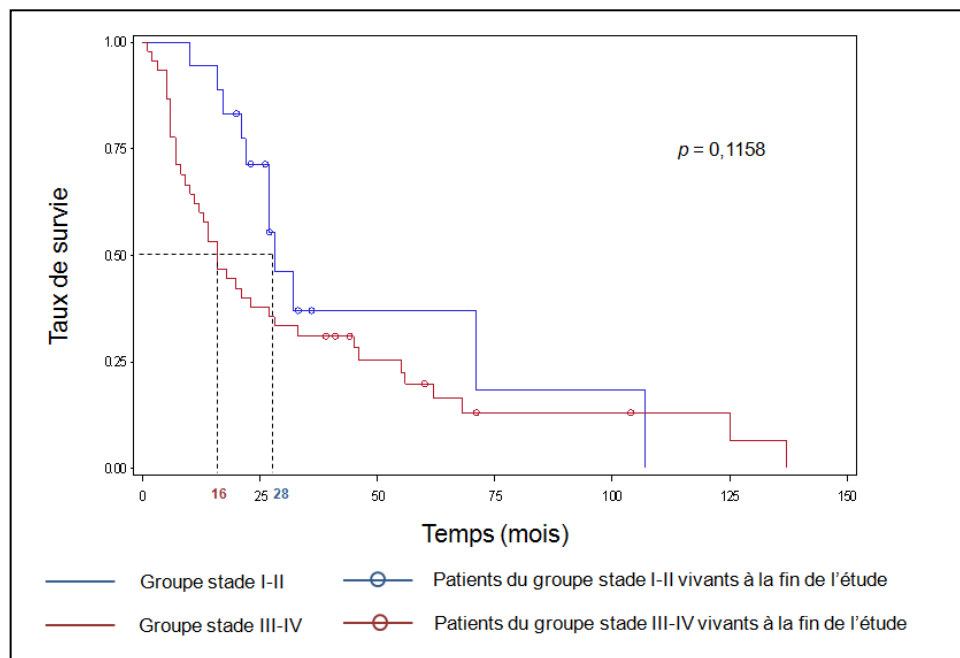
PS=performans status

La médiane de survie globale chez les patients avec un sous-type histologique épithélioïde et non-épithélioïde (figure 11) était respectivement de 23 mois (10-62 mois) et de 14 mois (8-/ mois).

Figure 11 : Etude de la survie globale selon l'histologie : épithélioïde et non-épithélioïde

La médiane de survie globale chez les patients avec un stade I-II et un stade III-IV de leur MPM (figure 12) était respectivement de 28 mois (22-71 mois) et de 16 mois (7-55 mois).

Figure 12 : Etude de la survie globale selon le stade du mésothéliome



5. Correspondance entre l'anatomopathologie initiale et finale

Chez 11 patients, l'anatomopathologie du sous-type histologique du MPM réalisée lors de l'examen diagnostique (anatomopathologie n°1) ne correspondait pas à l'anatomopathologie du sous-type histologique de la pièce opératoire (anatomopathologie n°2). Ces résultats sont présentés dans le tableau 15. Le taux de discordance était de 17%.

Tableau 15 : Sous-types histologiques des anatomopathologies n°1 et n°2

Anatomopathologie n°1	n	Anatomopathologie n°2	N
Epithélioïde	57	Epithélioïde	52
		Biphasique	4
		Papillaire	1
Sarcomatoïde	1	Biphasique	1
Biphasique	3	Epithélioïde	1
		Biphasique	2
Papillaire	2	Epithélioïde	2
Non typable	2	Biphasique	2

DISCUSSION

Notre étude présente la prise en charge multimodale de 65 patients présentant un MPM et opérés au C.H.R.U. de Lille entre les années 2000 et 2013. L'opération consistait en une PEP pour 41 patients et en une P/D pour 24 patients. Elle était plus ou moins associée à une chimiothérapie néo-adjuvante ou adjuvante, à une radiothérapie prophylactique des orifices de chirurgie ou une radiothérapie hémithoracique. Les principales limites de notre étude se situent dans son faible effectif de patients, son caractère rétrospectif et monocentrique. Toutefois, l'objectif de ce travail n'était pas d'établir la supériorité d'une prise en charge ou d'une opération chirurgicale par rapport à une autre, mais de faire une analyse descriptive de la prise en charge multimodale des patients opérés et suivis à Lille, afin de faire le point sur nos pratiques et les améliorer avant de débiter un nouvel essai de phase II de traitement multimodal du MPM dans le service, incluant la P/D et une thérapie photodynamique intrapleurale (PDT). Par ailleurs, le fait que les patients aient été traités dans le même centre hospitalier a permis une certaine homogénéité de prise en charge, notamment regardant les décisions thérapeutiques en RCP, la technique chirurgicale en elle-même et les modalités de radiothérapie thoracique.

Caractéristiques des patients

La majorité des patients suivis dans cette cohorte étaient des hommes (69%), avec une exposition à l'amiante professionnelle prédominante, comme il est classiquement

décrit dans la littérature. Peu de patients avaient des pathologies respiratoires sous-jacentes. L'ensemble des patients avaient un PS selon l'OMS ≤ 2 et celui-ci était égal à 0 pour 71% d'entre eux. Leurs épreuves fonctionnelles respiratoires avant traitement étaient correctes avec un VEMS, une CVF et une CPT aux alentours de 80% de la théorique et une DLCO moyenne à 71% (tableau 3). Ce bon statut fonctionnel est sans aucun doute biaisé par le fait que les patients étaient très sélectionnés en vue de pouvoir supporter la lourdeur d'une telle chirurgie thoracique.

Diagnostic de mésothéliome

Les symptômes cliniques révélateurs du MPM étaient ceux habituellement rapportés dans la littérature (12) à savoir principalement la dyspnée et la douleur thoracique, puis la toux et l'altération de l'état général. Dans notre série, on retrouve une atteinte de l'hémithorax droit légèrement supérieure, comme cela est mentionné dans d'autres études (18,19).

Les biopsies pleurales ayant conduit au diagnostic de MPM ont été réalisées lors d'une pleuroscopie ou une thoracoscopie, ou plus rarement au décours d'une thoracotomie. Les biopsies à l'aiguille fine ne sont pas privilégiée en routine, leur rentabilité étant moindre que la thoracoscopie et les informations complémentaires apportées par cette dernière en termes de stadification du MPM. Une chirurgie d'exérèse tumorale n'aurait pas été retenue sur une seule cytologie pleurale. La pleuroscopie ou la thoracoscopie sont en effet les examens recommandés pour poser le diagnostic de MPM avec certitude, et pour visualiser l'extension tumorale

intrapleurale, surtout si un traitement chirurgical est envisagé (20). L'interprétation du délai médian entre l'apparition du signe révélateur et du diagnostic doit tenir compte de la difficulté d'établir la date du signe révélateur à partir du dossier médical ; celui-ci peut être sur ou sous-estimé.

La majorité des patients avaient un sous-type histologique de MPM épithélioïde (88%) sur leur prélèvement diagnostique (anatomopathologie n°1). Ceci n'est pas surprenant puisque que le sous type histologique épithélioïde est un des plus fréquents et constitue un critère de bon pronostic (21), et donc de sélection pour un traitement multimodal.

Prise en charge multimodale et traitement chirurgical

Près de deux tiers des patients suivis dans cette cohorte étaient traités par PEP, et l'on peut observer d'après la figure 7, que la majorité d'entre elles étaient réalisées entre les années 2000 et 2007. A l'opposé, les P/D étaient essentiellement pratiquées entre 2008 et 2013. Les patients de notre étude ont été opérés à une période charnière de la chirurgie du MPM. La PEP a été initialement et longtemps considérée comme la seule intervention permettant d'obtenir une résection tumorale optimale à visée « curative ». La fin des années 2000 ont vu de plus en plus d'équipes chirurgicales remettre en question la PEP. Même si la P/D n'est pas satisfaisante sur un plan carcinologique, cette dernière engendre une morbi-mortalité postopératoire moindre que la PEP, une meilleure qualité de vie et la plupart du temps une survie globale plus élevée. De plus, il est envisagé actuellement dans des essais cliniques

d'associer des traitements intrapleuraux (PDT, chimiothérapie, immunothérapie...) à la P/D afin d'améliorer le pronostic des patients (16,17). Seul le groupe de Toronto (Canada) développe une stratégie multimodale incluant une PEP et radiothérapie hémithoracique par modulation d'intensité (IMRT).

Le délai médian entre le diagnostic de MPM et le traitement chirurgical était de 109 jours, soit un délai d'environ 3 à 4 mois. Ce délai concorde avec celui de 4 et 3 mois respectivement pour les patients traités par PEP et P/D, retrouvé par Lang *et al.* (22).

Chez notre cohorte de patients, il était difficile de savoir si l'ensemble du traitement multimodal prévu initialement était réalisé. La plupart du temps, les éléments concernant les décisions thérapeutiques dans les comptes rendus de RCP étaient présentés RCP après RCP, en fonction de l'évolution de la situation clinique des patients. Notre étude manquait également d'information sur les modalités de la radiothérapie (localisations, doses, toxicités).

La classification TNM pathologique (sur pièce opératoire) des MPM a mis en évidence une proportion plus importante de stade III dans le groupe PEP (75%) que dans le groupe P/D (57%), et de stade II dans le groupe P/D (39%) que dans le groupe PEP (22%). Il n'y avait étonnement aucun stade pIA ou IB parmi les patients opérés, notamment par P/D. Lorsque l'on regarde l'extension locale de la tumeur (T), on note une quantité relativement équivalente de stade pT2 et pT3 dans les deux groupes. Concernant le statut ganglionnaire, nous avons observé plus de stade pN2 dans le groupe PEP (40%) que dans le groupe P/D (26%).

Suites opératoires

La morbidité postopératoire était légèrement plus élevée chez les patients opérés par PEP (73%) que par P/D (66%), alors que la littérature rapporte généralement un taux de morbidité plus faible pour la P/D. Toutefois, les suites opératoires étaient plus « simples » (événements n'engageant pas le pronostic vital ou ne nécessitant pas une reprise chirurgicale ou un transfert en réanimation) dans le groupe P/D (37,5%) que dans le groupe PEP (20%). Les événements comme la nécessité de ré-intuber le patient ou de réaliser une trachéostomie, la survenue d'un pyothorax ou d'un arrêt cardio-respiratoire concernaient principalement le groupe PEP, tout comme les transferts en réanimation (tableau 11).

Dans leur méta-analyse comparant les données de 632 patients traités par PEP et 513 patients traités par eP/D (23), Cao *et al.* ont rapporté une morbidité significativement moins élevée ($p < 0,0001$) dans le groupe P/D (27,9%) versus PEP (62%). Plusieurs autres études citées dans le tableau 16 rapportent une morbidité postopératoire des patients traités par P/D moins importante que dans notre étude, soit entre 15 et 48%. Cependant, la comparaison de la morbidité postopératoire entre plusieurs études est difficile devant des définitions de morbidités hétérogènes selon les équipes. Ainsi, le type de complications postopératoires n'était pas spécifié dans l'étude de Nakas *et al.* (24) et celle d'Okada *et al.* (25) ne prenait en compte que les complications postopératoires majeures, n'incluant pas par exemple les infections respiratoires ou les troubles du rythme supraventriculaire. Le bullage prolongé et le pneumothorax étaient comptés dans notre taux de morbidité alors qu'ils peuvent être considérés bénins et classiques après une P/D par certaines équipes

Tableau 16 : Morbi-mortalité postopératoire et survie globale chez des patients traités de manière multimodale pour un mésothéliome pleural malin

Auteur	Année de publication	Période de l'étude	Chirurgie	Traitement néo/adjuvant	Morbidité (%)	Mortalité (%)	SG médiane (mois)	<i>p</i>	SSP médiane (mois)	<i>p</i>
Okada <i>et al.</i>	2008	1986-2006	PEP n=31	RT adj / CT néoadj + RT adj	48	3,2	13			
			P/D n=34	NR	15	0	17			
Flores <i>et al.</i>	2008	1990-2006	PEP n=385	CT adj + RT adj	NR	7	12	<i>p</i> < 0,001		
			P/D n=278	CT adj	NR	4	16			
Nakas <i>et al.</i>	2011	1999-2010	PEP n=98	CT adj ± CT néoadj ± RT adj	68	7	14,7	<i>p</i> =0,91	10,7	<i>p</i> =0,45
			P/D n=67	CT adj	43	3	13,4			
Friedberg <i>et al.</i>	2011	2004-2008	PEP n=14	PDT intrapleurale ± RT adj	NR	2/14	8,4	<i>p</i> =0,009	7,2	<i>p</i> =0,15
			P/D n=14	PDT intrapleurale ± CT adj	NR	0	> 25,2			
Lang <i>et al.</i>	2012	2004-2011	PEP n=22	CT néoadj + RT adj	68	4,5	12,8	<i>p</i> = 0,004		
			P/D n=54	CT adj	27,7	0	23			
Bedirhan <i>et al.</i>	2013	2001-2013	PEP n=31	CT adj + RT adj	48	12,9	17	<i>p</i> =0,088		
			P/E n=20	CT adj		0	27			
			P/D n=25	CT adj		4	15			

SG=survie globale, SSP=survie sans progression, PEP=pneumonectomie extrapleurale, P/D=pleurectomie/décortication, P/E=pleurectomie décortication étendue, RT=radiothérapie, CT=chimiothérapie, adj=adjuvante, néoadj=néoadjuvante, PDT=photothérapie dynamique, NR=non renseigné

Chez nos patients, la mortalité postopératoire précoce était plus élevée chez les patients opérés par PEP (12%) que chez ceux opérés par P/D (4%). Ceci peut s'expliquer par le fait que la PEP est grevée d'une morbidité postopératoire plus sévère que la P/D, comme une prévalence augmentée de pyothorax, et que les complications sont plus souvent fatales lorsque le patient n'a plus qu'un seul poumon. Cet écart de mortalité entre les deux types de chirurgie est rapporté dans toutes les études (tableau 16). Dans une des plus grandes études rétrospectives réalisée aux Etats-Unis, avec 663 patients opérés par PEP et P/D (19), la mortalité postopératoire était de 7% pour le groupe PEP (n=385) et de 4% pour le groupe P/D (n=278). La méta-analyse de Cao *et al.* (23) rapporte une mortalité similaire de 6,8% pour le groupe PEP contre 2,9% pour le groupe P/D ($p=0,02$).

Récidive

Dans notre étude, la médiane de survie sans progression était identique dans le groupe PEP et P/D (14 mois). Les patients traités par PEP présentaient plutôt une récurrence à distance (24,5%) que loco-régionale (17%). Il s'agissait surtout d'une récurrence péritonéale. Les patients traités par P/D récidivaient principalement au niveau loco-régional (23%) avec 100% de récurrence au niveau de la plèvre homolatérale. Cette différence pourrait s'expliquer par un meilleur contrôle local de la maladie après PEP, avec une résection tumorale plus maximale, et la possibilité de réaliser une radiothérapie hémithoracique à forte dose. Nos résultats sont en accord avec l'étude publiée par Flores *et al.* (9) qui met en évidence un taux de récurrence locale de 33% pour le groupe PEP et de 65% pour le groupe P/D, et un taux de récurrence à distance respectivement de 66% et 35%. Nakas *et al.* (24) ont retrouvé

une progression à distance de 21% après PEP comparé à 6% après P/D, mais une progression locale comparable entre les deux groupes (41% versus 44%).

Survie globale

La médiane de survie globale était bien plus élevée dans le groupe P/D (45 mois) que dans le groupe PEP (16 mois) mais il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,0817$). La plupart des patients dans le groupe P/D avaient été opérés entre 2010 et 2013 et douze d'entre eux étaient encore vivants à la fin de l'étude. De ce fait, la survie globale de ce groupe a probablement été sous-estimée. De même, le faible effectif du groupe P/D par rapport au groupe PEP a pu participer à l'absence de significativité. Quant à la faible médiane de survie globale des patients traités par PEP, il faut prendre en compte la mortalité postopératoire élevée dans ce groupe et le fait que les patients décédés n'étaient pas exclus de l'analyse de survie globale.

Dans la méta-analyse de Cao *et al*, la médiane de survie globale variait de 12 à 22 mois pour la PEP et de 13 à 29 mois pour la eP/D (23). La plupart des études (19,22,25,26) décrivent des médianes de survie globale plus élevées chez les patients traités par P/D, et surtout par eP/D, que par PEP (tableau 16).

La PEP a été un sujet de débat surtout après la publication en 2011 de l'essai MARS I (27) dans lequel les patients étaient randomisés après chimiothérapie soit dans un groupe traité par PEP et radiothérapie hémothoracique, soit dans un groupe sans PEP. La médiane de survie globale pour le groupe de patients traités par PEP était

de 14,4 mois contre 19,5 mois pour le groupe sans PEP. Bien qu'il s'agisse d'un essai de faisabilité et non de supériorité, que l'étude était truffée de biais pour les analyses statistiques (patients changeant de groupe, volontairement ou non...) et que l'effectif soit faible (n=16 dans le groupe PEP), cette étude a ébranlé les convictions que l'on pouvait avoir en faveur de la PEP dans le traitement multimodal du MPM ou même simplement de la faisabilité en routine de ce schéma thérapeutique.

La comparaison de ces deux techniques chirurgicales en termes de survie globale est difficile en l'absence d'essai randomisé, du fait des protocoles de thérapies néoadjuvantes et adjuvantes très différents entre chaque équipes (chimiothérapies, radiothérapie, thérapies intrapleurale adjuvantes, ...) et des définitions hétérogènes de la morbidité postopératoire (28). Il faut également prendre en compte la période où les patients ont été opérés, car les techniques chirurgicales ont évolué, ainsi que les chimiothérapies (notamment l'arrivée sur le marché du pémétrexed) et les modalités de la radiothérapie. Il n'y a pas à ce jour de recommandations scientifiques sur le choix de l'intervention chirurgicale. L'opération la plus adaptée est celle qui permet une résection macroscopiquement complète, en tenant compte de la tumeur et des comorbidités du patient. La P/D est habituellement préférée pour des stades précoces de MPM, alors que la PEP est choisie pour traiter des MPM à des stades localement avancés. Cette décision est parfois prise directement en salle d'opération, devant la faible fiabilité de la stadification clinique. Au cours de la dernière conférence de l'IMIG en 2012, les experts se sont mis d'accord sur le fait que la cyto-réduction chirurgicale est indiquée lorsqu'une RMC est jugée réalisable et que le choix du type de chirurgie (PEP ou P/D) dépendait de critères cliniques et du jugement individuel chirurgical et de l'expertise (29). Cependant, cette position est

probablement amenée à rapidement évoluer dans les prochaines guidelines britanniques (BTS 2016) et européennes (ERS 2017), en faveur de l'eP/D seule.

Malheureusement, un travail rétrospectif ne permet pas le recueil de données concernant la qualité de vie des patients opérés, mais il est primordial de la prendre en compte dans la comparaison de ces deux types de chirurgie.

Dans notre cohorte, 5 patients traités par PEP ont présenté une survie globale particulièrement longue (tableau 14) et ceci est rarement rapporté dans la littérature. Il s'agissait de patients jeunes. Le sous-type histologique issu de l'anatomopathologie finale était de bon pronostic (épithélioïde pour 4 patients et papillaire pour le cinquième) et trois d'entre eux avaient reçu un traitement multimodal optimal, à savoir chimiothérapie néoadjuvante (par cisplatine et pémétréxed, 2 ou 3 cures) et radiothérapie hémithoracique adjuvante. On peut donc discuter le fait que malgré une morbi-mortalité plus élevée, la PEP reste une option légitime chez des patients sélectionnés et lorsque les traitements adjuvants de la chirurgie peuvent être bien conduits. Une équipe japonaise (30) décrit le cas d'un homme de 58 ans, présentant un MPM épithélioïde gauche, cT3N0M0, traité par PEP et résection de la paroi thoracique seule. Aucune récurrence n'a été décelée cinq ans après son diagnostic. Une autre équipe japonaise (31) expose le cas d'un homme de 61 ans avec un MPM de type sarcomatoïde, cT3N0M0, traité par hyperthermie et chimiothérapie (cisplatine et irinotecan) et sans signe de récurrence plus de sept ans après. Cependant, il est aussi rapporté de rares long survivants dans des séries médicales, surtout à stade tumoral identique aux patients sélectionnés pour la chirurgie (32). Ainsi, le plus ancien patient survivant au CHRU de Lille s'est vu diagnostiqué un MPM en 1999 et n'a été traité que par

chimiothérapie à cette époque.

Un traitement adjuvant local efficace après P/D pourrait définitivement mettre en avant la P/D par rapport à la PEP. Dans ce sens, deux études rétrospectives récentes par Friedberg *et al.* (17,26) ont démontré l'efficacité sur la survie de la eP/D combinée avec la PDT intrapleurale adjuvante : chez 38 patients traités par eP/D suivie d'une PDT intrapleurale, la médiane de survie globale était de 31,7 mois (17). Ces résultats sont prometteurs et d'autres essais cliniques sont en cours ou à venir concernant la PDT après eP/D. Un essai clinique de phase II devrait débuter en 2016 au C.H.R.U. de Lille (eP/D suivie d'une PDT intrapleurale et de 4 à 6 cycles de chimiothérapie à base de platine et pémétrexed).

Concernant les paramètres associés à la survie globale, seul l'âge est apparu comme statistiquement significatif ($p=0,0308$) dans notre étude. Ce résultat est également retrouvé dans d'autres études (19,33). Chez nos patients, le sous-type histologique n'était pas significativement corrélé avec la survie, mais peut être était-ce lié au faible effectif de MPM non-épithélioïdes (12%) induite par une stricte sélection pré-opératoire. Les patients avec un MPM sarcomatoïde sont généralement exclus des prises en charge multimodales du fait d'un très mauvais pronostic. Dans la majorité des séries chirurgicales (18,19,22,25,34,35), le sous-type épithélioïde est significativement associé avec la survie par rapport aux sous-types non-épithélioïdes. Quant à la latéralité du MPM, il n'y avait pas de corrélation avec la survie dans notre étude et ceci n'a jamais été considérée comme un facteur pronostique dans la littérature (18,19,33,35,36), contrairement à la pneumonectomie droite dans le cancer pulmonaire. Notre étude n'a pas mis en évidence non plus de différence significative de survie liée au stade TNM du MPM, mais seulement une

tendance en faveur des stades I-II. Okada *et al.* (25) ont démontré que les stades III-IV étaient un facteur de mauvais pronostic indépendant ($p=0,0019$), tout comme l'équipe de Flores *et al.* (19). Le fait d'avoir pu réaliser une résection macroscopique complète (RMC) de la tumeur n'a pas été étudiée comme paramètre associé à la survie dans notre étude, car celle-ci était difficile à évaluer à partir des comptes rendus opératoires ou des dossiers médicaux. Dans d'autres études, elle est significativement corrélée à la survie (22,36,37).

Anatomopathologie

La comparaison de l'histologie obtenue lors du diagnostic (anatomopathologie n°1) et celle finale de la pièce opératoire (anatomopathologie n°2) de nos patients a conforté la fiabilité de la thoracoscopie médicale ou chirurgicale, et la thoracotomie pour le diagnostic de MPM mais a mis en évidence un taux de discordance de 17% pour le sous-type histologique. Sur les 11 patients concernés, l'histologie initiale avait été obtenue lors d'une thoracotomie pour un patient. Dans la littérature, trois études ont effectué cette comparaison. Une équipe française (38) a analysé la fiabilité diagnostique de la thoracoscopie chez 95 patients opérés par PEP ou P/D : 12 patients initialement diagnostiqués comme MPM épithélioïde avaient un sous-type histologique biphasique sur la pièce opératoire. Un patient avec une histologie biphasique à la thoracoscopie avait un MPM épithélioïde après chirurgie. Le taux calculé de discordance était de 13,7%. Une autre équipe (39) a publié une plus grande étude avec 305 patients opérés par PEP. Parmi les 192 patients avec un sous-type épithélioïde après chirurgie, 5 et 12 patients avaient été initialement diagnostiqués biphasiques ou non typables, respectivement. Parmi les 101 patients avec un sous-type histologique biphasique après PEP, 44, 4 et 6 patients étaient

respectivement classés comme épithélioïdes, sarcomatoïdes et non typables à la biopsie pleurale. Enfin, parmi les 10 patients avec un sous-type histologique sarcomatoïde après PEP, 2 et 1 patients étaient diagnostiqués initialement biphasiques et épithélioïde. Dans cette étude, le taux de discordance calculé était élevé à 24,6%, mais il faut tenir compte du nombre élevé inhabituel de MPM non typables initialement. La dernière étude par Kao *et al.* (40) concernant 85 patients traités par PEP, décrit un taux de discordance de 20% entre l'histologie initiale et celle de la pièce opératoire. Ces résultats remettent en cause la fiabilité de la thoracoscopie dans le diagnostic du sous-type histologique du MPM, alors que celui-ci a son importance dans le pronostic et la sélection des patients pour un traitement chirurgical. Dans le cas de notre étude, mais contrairement à celle de Bueno *et al.*, il n'y avait pas eu d'erreur de diagnostic pour le sous-type sarcomatoïde. Cela laisse penser que lorsque l'histologie initiale ne retrouve pas de MPM sarcomatoïde, on peut éliminer ce diagnostic. Cependant, la discrimination entre épithélioïde et biphasique peut être remise en cause. Techniquement, les biopsies sous pleuroscopie / thoracoscopie ne permettent pas une représentation histologique exhaustive de l'ensemble de la cavité pleurale.

CONCLUSION

Dans cette étude, nous avons décrit la prise en charge multimodale de patients présentant un MPM opérés au CHRU de Lille, à une période où la chirurgie du MPM connaît un tournant. Tout comme la plupart des équipes multidisciplinaires opérant les MPM, nous avons pu constater au fil des années un délaissement progressif de la PEP au profit de la P/D car cette dernière présente une morbi-mortalité moindre et une survie globale plus élevée. La mise en place de traitements adjuvants locaux efficaces, comme la PDT intrapleurale, pourrait à l'avenir renforcer l'assise de la P/D. Toutefois, une survie exceptionnellement prolongée a été observée chez quelques patients traités par PEP et radio-chimiothérapie périopératoire. Ces résultats laissent à penser que la PEP pourrait être encore discutée chez de rares patients très sélectionnés, candidats à un traitement multimodal complet. Par ailleurs, la discordance non-négligeable entre l'histologie diagnostique initiale et celle issue de la pièce d'exérèse opératoire de nos patients doit être prise en compte lors de la sélection de nos patients candidats à un traitement multimodal du MPM. Ainsi, il est très probable que certains patients porteurs d'une histologie finale de type biphasique, aient pu être initialement sélectionnés sur la base d'un diagnostic histologique initiale de MPM épithélioïde, critère habituel dans un traitement multimodal. Il est souhaitable que la sélection des patients s'affine encore dans le futur notamment sur le plan histologique, notamment par de nouveaux marqueurs d'intérêt comme l'expression tumorale de BAP-1 et la présence d'une délétion de p16 faisant également passer le MPM dans l'ère de la biologie moléculaire.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1454–61.
2. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the north western cape province. *Brit J Inustr Med*. 1960;17:260–71.
3. 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 Mar 1;35(3):479–95.
4. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet*. 2011 Aug 28;43(10):1022–5.
5. Carbone M, Ferris LK, Baumann F, Napolitano A, Lum CA, Flores EG, et al. BAP1 cancer syndrome: malignant mesothelioma, uveal and cutaneous melanoma, and MBAITs. *J Transl Med*. 2012;10(1):179.
6. Goldberg S, Rey G. Modélisation de l'évolution de la mortalité par mésothéliome de la plèvre en France. [cited 2015 Aug 12]; Available from: http://www.comprendre-agir.org/images/fichier-dyn/doc/2013/rapport_evolution_mortalite_mesotheliome_plevre_france_invs_chsct.pdf
7. Robinson BM. Malignant pleural mesothelioma: an epidemiological perspective. *Ann Cardiothorac Surg*. 2012;1(4):491.
8. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink H. Tumours of the pleura. World Health Organization Classification of Tumours Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press. 2004;
9. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2015 Sep;10(9):1243–60.
10. Sheffield B, Hwang H, Lee A. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH to separate benign from malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol*. 2015 ul;39(7):977–82.
11. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma from the International Mesothelioma Interest Group. *Lung Cancer*. 1996;14(1):1–12.
12. Delourme J, Dhalluin X, Cortot AB, Lafitte J-J, Scherpereel A. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du mésothéliome pleural malin. *Rev Pneumol Clin*. 2013 Feb;69(1):26–35.
13. Vogelzang NJ. Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin

Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003 Jul 15;21(14):2636–44.

14. Price A. What is the role of radiotherapy in malignant pleural mesothelioma? *The Oncologist*. 2011;16(3):359–65.

15. Rice D. Surgery for malignant pleural mesothelioma. *Ann Diagn Pathol*. 2009 Feb;13(1):65–72.

16. Tsao AS, Mehran R, Roth JA. Neoadjuvant and Intrapleural Therapies for Malignant Pleural Mesothelioma. *Clin Lung Cancer*. 2009 Jan;10(1):36–41.

17. Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, Stevenson J, Hahn SM, Stermann D, et al. Radical Pleurectomy and Intraoperative Photodynamic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg*. 2012 May;93(5):1658–67.

18. Neragi-Miandoab S, Richards WG, Sugarbaker DJ. Morbidity, mortality, mean survival, and the impact of histology on survival after pleurectomy in 64 patients with malignant pleural mesothelioma. *Int J Surg*. 2008;6(4):293–7.

19. Flores RM, Pass HI, Seshan V. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008;3(125):620–6.

20. 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 Mar 1;35(3):479–95.

21. Johansson L, Lindén C-J. Aspects of histopathologic subtype as a prognostic factor in 85 pleural mesotheliomas. *CHEST J*. 1996;109(1):109–14.

22. 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(4):737–43.

23. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2014 Feb;83(2):240–5.

24. Nakas A, von Meyenfeldt E, Lau K, Muller S, Waller D. Long-term survival after lung-sparing total pleurectomy for locally advanced (International Mesothelioma Interest Group Stage T3–T4) non-sarcomatoid malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;ezr192.

25. Okada M, Mimura T, Tsubota N. Radical surgery or malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;(83):240–5.

26. 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 Jun;91(6):1738–45.

27. Treasure T, Lang-Lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol*. 2011;12(8):763–

72.

28. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma - The European experience. *J Thorac Dis.* 2014;6(S2):S238–52.

29. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(4):909–10.

30. Yamashita Y, Harada H, Mukaida H, Kaneko M. Extrapleural pneumonectomy plus rib resection for malignant pleural mesothelioma. A case report. *J Cardiothorac Surg.* 2014;99:999.

31. Okonogi N, Ebara T, Ishikawa H, Yoshida D, Ueno M, Maeno T, et al. A seven-year disease-free survivor of malignant pleural mesothelioma treated with hyperthermia and chemotherapy: a case report. *J Med Case Rep.* 2012;6:427.

32. Bovolato P, Casadio C, Ardisson F. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: a multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol.* 2014 Mar;9(3):390–6.

33. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural Pneumonectomy in the Treatment of Epithelioid Malignant Pleural Mesothelioma: Novel Prognostic Implications of Combined N1 and N2 Nodal Involvement Based on Experience in 529 Patients. *Ann Surg.* 2014 Oct;260(4):577–82.

34. Zellos L, Richards WG, Capalbo L, Jaklitsch MT, Chirieac LR, Johnson BE, et al. A phase I study of extrapleural pneumonectomy and intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with amifostine cytoprotection for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009 Feb;137(2):453–8.

35. Trousse DS, Avaro J-P, D'Journo XB, Doddoli C, Astoul P, Giudicelli R, et al. Is malignant pleural mesothelioma a surgical disease? A review of 83 consecutive extra-pleural pneumonectomies☆☆☆. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009 Oct;36(4):759–63.

36. Buduhan G, Menon S, Aye R, Louie B, Mehta V, Vallières E. Trimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2009 Sep;88(3):870–6.

37. Bölükbas S, Manegold C, Eberlein M, Bergmann T, Fisseler-Eckhoff A, Schirren J. Survival after trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: Radical Pleurectomy, chemotherapy with Cisplatin/Pemetrexed and radiotherapy. *Lung Cancer.* 2011 Jan;71(1):75–81.

38. Greillier L, Cavailles A, Fraticelli A, Scherpereel A, Barlesi F, Tassi G, et al. Accuracy of pleural biopsy using thoracoscopy for the diagnosis of histologic subtype in patients with malignant pleural mesothelioma. *Cancer.* 2007 Nov 15;110(10):2248–52.

39. Bueno R, Reblando J, Glickman J, Jaklitsch MT, Lukanich JM, Sugarbaker DJ. Pleural Biopsy: A Reliable Method for Determining the Diagnosis But Not Subtype in Mesothelioma. *Ann Thorac Surg.* 2004 Nov;78(5):1774–6.

40. Kao S, Yan T, Burn J. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2011 Mar;6(3):602–5.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau des Maladies Professionnelles n°30 et N°47 bis, en rapport avec une inhalation de poussières d'amiante

30		RÉGIME GÉNÉRAL
Affections professionnelles consécutives à l'inhalation de poussières d'amiante		
Date de création : Décret du 31 août 1950*		Dernière mise à jour : Décret du 14 avril 2000
Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
A. Asbestose : fibrose pulmonaire diagnostiquée sur des signes radiologiques spécifiques, qu'il y ait ou non des modifications des explorations fonctionnelles respiratoires. Complications : insuffisance respiratoire aiguë, insuffisance ventriculaire droite.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 2 ans)	Cette liste est commune à l'ensemble des affections désignées aux paragraphes A, B, C, D et E. Travaux exposant à l'inhalation de poussières d'amiante, notamment : - extraction, manipulation et traitement de minerais et roches amiantifères.
B. Lésions pleurales bénignes : avec ou sans modifications des explorations fonctionnelles respiratoires : - plaques calcifiées ou non, péricardiques ou pleurales, unilatérales ou bilatérales, lorsqu'elles sont confirmées par un examen tomodensitométrique ; - pleurésie exsudative ; - épaissement de la plèvre viscérale, soit diffus soit localisé lorsqu'il est associé à des bandes parenchymateuses ou à une atelectasie par enroulement. Ces anomalies devront être confirmées par un examen tomodensitométrique.	40 ans 35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Manipulation et utilisation de l'amiante brut dans les opérations de fabrication suivantes : - amiante-ciment ; amiante-plastique ; amiante-textile ; amiante-caoutchouc ; carton, papier et feutre d'amiante enduit ; feuilles et joints en amiante ; garnitures de friction contenant de l'amiante ; produits moulés ou en matériaux à base d'amiante et isolants ; Travaux de cardage, filage, tissage d'amiante et confection de produits contenant de l'amiante. Application, destruction et élimination de produits à base d'amiante : - amiante projeté ; calorifugeage au moyen de produits contenant de l'amiante ; démolition d'appareils et de matériaux contenant de l'amiante, déflocage. Travaux de pose et de dépose de calorifugeage contenant de l'amiante.
C. Dégénérescence maligne broncho-pulmonaire compliquant les lésions parenchymateuses et pleurales bénignes ci-dessus mentionnées.	35 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	Travaux d'équipement, d'entretien ou de maintenance effectués sur des matériels ou dans des locaux et annexes revêtus ou contenant des matériaux à base d'amiante. Conduite de four.
D. Mésothéliome malin primitif de la plèvre, du péricarde.	40 ans	Travaux nécessitant le port habituel de vêtements contenant de l'amiante.
E. Autres tumeurs pleurales primitives.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 5 ans)	

47 bis**RÉGIME AGRICOLE****Cancer broncho-pulmonaire provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante**

Date de création : Décret du 17 juin 1998

Dernière mise à jour : Décret du 19 juillet 2007

Désignation des maladies	Délai de prise en charge	Liste indicative des principaux travaux susceptibles de provoquer ces maladies
Cancer broncho-pulmonaire primitif.	40 ans (sous réserve d'une durée d'exposition de 10 ans)	Travaux d'isolation utilisant des matériaux contenant de l'amiante. Travaux de retrait d'amiante. Travaux de pose et de dépose de matériaux isolants à base d'amiante. Travaux d'usinage, de découpe et de ponçage de matériaux contenant de l'amiante. Travaux d'entretien ou de maintenance effectués sur des équipements contenant des matériaux à base d'amiante.

Annexe 2 : Classification TNM et stades des mésothéliomes pleuraux malins (IMIG : International Mesothelioma Interest Group 1995)

Classification TNM des mésothéliomes (IMIG: International Mesothelioma Interest Group 1995)

Taille tumorale

T1 :

T1a : tumeur limitée à la plèvre pariétale homolatérale +/- médiastinale +/- diaphragmatique

T1b : invasion focale de la plèvre viscérale homolatérale

T2 : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique et viscérale homolatérale avec l'un au moins des caractères suivants :

- Invasion confluyente de la plèvre viscérale, incluant les scissures
- atteinte du muscle diaphragmatique
- atteinte du parenchyme pulmonaire

T3 : tumeur localement avancée mais potentiellement résécable: tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique et viscérale homolatérale avec au moins l'un des caractères suivants :

- Atteinte du fascia endothoracique
- Extension à la graisse médiastinale
- Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique

T4 : tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale, médiastinale, diaphragmatique et viscérale homolatérale avec au moins un des caractères suivants :

- 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

Adénopathies

• **N0** : pas de métastase 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

Métastases

• **M0** : pas de métastases à distance

• **M1** : présence de métastases

Définition des stades

Stade IA	T1a	N0	M0
Stade IB	T1b	N0	M0
Stade II	T2	N0	M0
Stade III	T3	N1, 2	M0
Stade IV	T4	N3 ou	M1

Annexe 3 : Performans status selon l'OMS

Activités	Score
Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps	2
Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps	3
Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence	4

AUTEUR : Nom : MUNCK Prénom : Camille

Date de Soutenance : 16 Octobre 2015

Titre de la Thèse : Etude rétrospective monocentrique d'une cohorte de patients porteurs d'un mésothéliome pleural malin traités de manière multimodale

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pneumologie

Mots-clés : Mésothéliome pleural malin, pneumonectomie extrapleurale, pleurectomie décortication, histologie

Contexte : La prise en charge du mésothéliome pleural malin (MPM) est complexe, depuis son diagnostic anatomopathologique jusqu'à son traitement. Dans le cadre d'un traitement multimodal, la procédure chirurgicale, pneumonectomie extrapleurale (PEP) ou pleurectomie/décortication (P/D), reste un sujet de controverses. Nos objectifs étaient de faire une analyse descriptive de la prise en charge multimodale des patients opérés à Lille, d'étudier la survie globale et ses paramètres associés, et de comparer les anatomopathologies initiales et finales.

Matériels et méthodes : Notre étude incluait les patients présentant un MPM, opérés par PEP ou P/D en intention de traiter, entre 2000 et 2013 au C.H.R.U. de Lille. Les données étaient analysées de manière rétrospective à partir de leurs dossiers médicaux. Les courbes de survie étaient établies selon la méthode de Kaplan Meyer et comparées par le test du Log Rank.

Résultats : Soixante-cinq patients ont été opérés par PEP (n=41) ou P/D (n=24), encadrées par une chimiothérapie néoadjuvante ou adjuvante, et/ou une radiothérapie prophylactique ou hémithoracique. La morbidité postopératoire du groupe PEP et P/D était respectivement de 73% et 66% et la mortalité à J30 de la chirurgie du groupe PEP et P/D était de 12% et 4%. La survie sans progression était de 14 mois pour les deux groupes. La médiane de survie globale était de 21 mois (10-39) pour l'ensemble des patients, et de 16 mois (7-33) et 45 mois (19-55) respectivement pour le groupe PEP et le groupe P/D ($p=0,0817$). Une survie globale supérieure à 100 mois a été retrouvée chez 5 patients traités par PEP. Seul l'âge était significativement associé à la survie globale ($p=0,0308$). Le sexe féminin, un performans status égal à 0, le sous-type épithélioïde et un stade I-II semblaient être des facteurs associés à une meilleure survie. Le taux de discordance entre le sous-type histologique initial et final était de 17%.

Conclusion : Au sein d'un traitement multimodal, les patients opérés par P/D présentaient une moindre morbi-mortalité et une survie globale plus élevée en comparaison à la PEP. Bien que ces deux opérations ne soient pas comparables, la PEP est donc progressivement délaissée au profit d'une chirurgie préservant le poumon (P/D) et associée à des traitements adjuvants systémiques (chimiothérapie), locaux-régionaux (radiothérapie) et peut-être également intrapleuraux plus efficaces, dans le futur.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL

Assesseurs : Madame le Professeur M.C. COPIN

Monsieur le Professeur A. CORTOT

Madame le Docteur C. DUSSON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur X. DHALLUIN