



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**La pleurectomie décortication dans le cadre du traitement  
multimodal pour un mésothéliome pleural malin  
Etude d'une cohorte monocentrique**

Présentée et soutenue publiquement le mardi 20 Juin 2017 à 16 heures  
au Pôle Formation  
**Par François Montagne**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur H. PORTE**

**Assesseurs :**

**Madame le Professeur. M. REMY-JARDIN**

**Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL**

**Madame le Professeur F. LE PIMPEC BARTHES**

**Madame le Docteur E. SURMEI-PINTILIE**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur H. PORTE**

---

## **Avertissement**

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



# Table des matières

## Abréviations

## Sommaire des tableaux

## Sommaire des figures

## Sommaire des annexes

<b>Résumé</b>	<b>1</b>
<b>I - Introduction</b>	<b>3</b>
I-1) L'amiante, historique, caractéristiques et utilisation de ce matériau	<b>3</b>
I-2) Amiante et Mésothéliome pleural malin : un lien connu depuis plus de 57 ans... une première description dès 1767...	<b>7</b>
I-3) De la fibre d'amiante au MPM - mécanismes physiopathologiques liés à l'amiante	<b>9</b>
I-4) Introduction à l'épidémiologie du MPM et à ses autres facteurs de risque	<b>11</b>
I-5) Les politiques de restriction d'utilisation de l'amiante à travers le monde	<b>13</b>
I-6) I-6) Quelques mots d'anatomie thoracique et pleurale et du drainage lymphatique thoracique pleural	<b>15</b>
I-7) Le MPM : des symptômes au diagnostic anatomopathologique	<b>19</b>
I-8) La chirurgie à visée curative dans le MPM : de l'historique de cette chirurgie aux bénéfices du traitement multimodal	<b>21</b>
I-8-1) Petite histoire de cette chirurgie...	<b>21</b>
I-8-2) Les principes et bénéfices du traitement multimodal	<b>22</b>
I-8-3) Les traitements adjuvants peropératoires	<b>25</b>
I-9) Les Récidives chez les patients opérés d'un MPM	<b>25</b>
I-10) Introduction aux traitements existants et en développement dans le MPM à ce jour chez les patients ne pouvant être opérés	<b>26</b>
I-11) Objectifs de ce travail	<b>28</b>

<b>II - Matériel et Méthodes</b>	<b>30</b>
II-1) Stratégies de recherches bibliographiques	30
II-2) Critères de sélection des articles	31
II-3) Population de l'étude	31
II-3-1) Les critères d'inclusion de cette étude rétrospective furent	32
II-3-2) Les critères d'exclusion de cette étude rétrospective furent	33
II-4) Recueil des données	33
II-5) Traitement des données	34
II-6) Le diagnostic chirurgical du MPM	34
II-7) Sélection des patients en vue d'une prise en charge chirurgicale curative	37
II-8) Le bilan d'extension	38
II-9) Le bilan fonctionnel	40
II-10) Les procédures chirurgicales dans le cadre du traitement multimodal : des éléments de choix en faveur d'une EPP ou d'une P/D à leurs spécificités	42
II-10-1) Les éléments de choix en faveur d'une EPP ou d'une P/D	42
II-10-2) Les traitements chirurgicaux : nos pratiques selon les définitions établies	43
II-11) Les traitements adjuvants dans le traitement multimodal	50
II-12) Le suivi	51
II-13) Les récurrences	52
II-14) Analyses statistiques	52
<b>III - Résultats</b>	<b>54</b>
III-1) Epidémiologie du mésothéliome pleurale malin	54
III-1-1) Les données de l'OMS	54
III-1-2) Modèles prédictifs de mortalité liée MPM - épidémiologie future...	56
III-2) Population de l'étude, ses caractéristiques lors de la chirurgie et lors des récurrences	59
III-2-1) Caractéristiques de la population de l'étude	59
III-2-2) Caractéristiques d'exposition à l'amiante	59
III-2-3) Circonstances et symptômes au diagnostic et modalités diagnostiques	61
III-2-4) Antécédents, et données fonctionnelles des patients de cette cohorte	63
III-2-5) Les traitements pré opératoires du MPM	66
III-2-6) Les types de chirurgies à visée curative	66
III-2-7) Les traitements adjuvants chirurgicaux per opératoires	69
III-2-8) Les données anatomopathologiques de la chirurgie à visée curative	69
III-2-9) Données post opératoires et de morbidité des chirurgies	71
III-2-10) Les traitements adjuvants	80
III-2-11) Suivi clinique à 6 mois de la chirurgie	83
III-2-12) Les récurrences et leurs traitements	85
III-4-13) La survie globale et les causes de décès	92
III-3) Les autres facteurs de risques du mésothéliome pleural malin et leurs analyses dans notre cohorte	94

III-3-1) l'exposition dans les clusters géographiques riches en fibres naturelles	95
III-3-2) Le rôle des fibres artificielles	97
III-3-3) Le rôle des radiations ionisantes	98
III-3-4) Une cause infectieuse virale incriminée	100
III-3-5) La génétique des MPM	101
III-3-6) Ces facteurs de risques analysés dans notre cohorte	102
III-3-6-1) Le rôle de l'exposition aux autres fibres naturelles	102
III-3-6-2) Le rôle de l'exposition aux autres fibres artificielles	102
III-3-6-3) Le rôle des radiations ionisantes	103
III-3-6-4) Le rôle de l'infection par le virus SV 40	105
III-3-6-5) Le rôle de la mutation BAP1	105
III-4) Les facteurs pronostics en chirurgie du mésothéliome pleural malin - données de la littérature au sein de notre cohorte	106
III-4-1) Le sous type histologique du MPM	107
III-4-2) Les facteurs pronostics cliniques	110
III-4-2-1) Le sexe et l'âge	110
III-4-2-2) Les symptômes	112
III-4-2-3) Le score PS - performance status - et de qualité de vie	113
III-4-3) Les marqueurs biologiques	114
III-4-4) Le score pronostic clinique et biologique de l'EORTC	116
III-4-5) Les facteurs pronostics du bilan d'extension et du staging	118
III-4-6) La chirurgie potentiellement curatrice - l'impact des marges	123
III-4-7) Facteurs dépendant des traitements adjuvants	124
III-4-8) Les expositions à l'amiante	126
III-4-9) Le score de Leuzzi <i>et al.</i> , analysé dans notre cohorte	127
<b>IV - Discussion</b>	<b>130</b>
IV-1) Caractéristiques cliniques des patients	131
IV-2) Modalités diagnostiques	131
IV-3) La chirurgie à visée curative, de l'EPP à la P/D	132
IV-4) Le délai nécessaire du diagnostic à la chirurgie	138
IV-5) Une médecine innovante, des remises en question pour des pratiques adaptées	140
IV-6) Morbimortalité dans notre cohorte et dans la littérature	148
IV-7) Les récurrences	153
IV-8) La survie globale	159
<b>V - Conclusion</b>	<b>163</b>
<b>Annexes I à V</b>	<b>167</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>209</b>

## Abréviations

ACFA : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire  
BAP1 : BRCA1-associated protein : Protéine associée au produit du gène BRCA1  
CHIT : Chimiothérapie Intra-Thoracique Hyperthermique  
DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires  
EPP : PleuroPneumectomie  
ERS : Société Respiratoire Européenne  
FRANCIM : France Cancer Incidence Mortalité - réseau français des registres de cancer  
FIVA : Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante  
IARC working group - groupe de travail de l'agence internationale de recherche contre le cancer - organisation membre de l'OMS  
IASLC : International Association for Study of Lung Cancer - Association Internationale d'études du Cancer du poumon  
IC à 95% : Intervalle de confiance à 95%  
IMIG : International Mesothelioma Interest Group - Groupe International d'intérêt du Mésothéliome  
INVS : Institut National de Veille Sanitaire  
MPM : Mésothéliome Pleural Malin  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
P/D : Pleurectomie Décortication  
PDT : Photothérapie Dynamique  
PNSM : Programme National de Surveillance du MPM  
PS : Performance Status  
RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire  
SDRA : Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë  
SEER : Surveillance Epidemiology and End database Results : Programme de surveillance épidémiologique américain  
VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde  
VO2max : Consommation maximale d'oxygène en situation d'aérobiose

## Sommaire des Tableaux

Tableau Population de l'étude	<b>61</b>
Tableau Caractéristiques cliniques des patients au moment du diagnostic du MPM	<b>62</b>
Tableau Moyens utilisés pour le diagnostic anatomopathologique de MPM	<b>63</b>
Tableau Caractéristiques physiques et antécédents des patients en préopératoire	<b>64</b>
Tableau Caractéristiques fonctionnelle des patients en préopératoires	<b>65</b>
Tableau Données et caractéristiques des interventions chirurgicales	<b>68</b>
Tableau Données anatomopathologiques de la chirurgie à visée curative	<b>70</b>
Tableau Données de séjours lors de l'hospitalisation pour la chirurgie curative	<b>71</b>
Tableau Suites post opératoires chirurgicales et anesthésiques immédiates	<b>72</b>
Tableau Suites post opératoires et complications	<b>75</b>
Tableau Traitements néo adjuvants, pré opératoires, adjuvants et multimodaux	<b>83</b>
Tableau Suivi et caractéristiques cliniques à 6 mois	<b>84</b>
Tableau Les récurrences post opératoires du MPM - Caractéristiques de la première récurrence	<b>89</b>
Tableau Les récurrences post opératoires du MPM - Caractéristiques des récurrences à partir de la seconde récurrence	<b>91</b>
Tableau Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte	<b>129</b>



## Sommaire des Figures

Figure Phagocytose frustrée d'une fibre d'amiante par le macrophage	10
Figure Anatomie thoracique	15
Figure Anatomie pleurale	16
Figure Ganglions lymphatiques drainant les plèvres	18
Figure Photos d'atteintes de la plèvre pariétale antérieure (a) et diaphragmatique (b)	36
Figure Schéma de la pleuropneumectomie par Rice <i>et al.</i> ,	44
Figure Schéma de la pleurectomie décortication par Rice <i>et al.</i> ,	46
Figure Expositions professionnelles à l'amiante par secteurs d'activités	60
Figure Répartitions des complications majeures et mineures des patients ayant bénéficié d'une P/D, EPP ou PDT	76 à 80
Figure Survie globale selon le type anatomopathologique	109
Figure Survie sans récurrence selon le type anatomopathologique	109
Figure Survie globale selon le sexe : Hommes vs Femmes	111
Figure Comparaison des survies globales et sans récurrences selon l'âge : moins de 65 ans vs plus de 65 ans	112
Figure Survie globale selon le score pronostic de l'EORTC	118
Figure : Survie globale selon le stade pT	121
Figure : Survie globale selon les traitements adjuvants	125

## **Sommaire des Annexes**

Annexe I : Tableau relatant les expositions à l'amiante de la série de 33 patients ayant un MPM issu de l'article original de Wagner de 1965	<b>167</b>
Annexe II : Décret du 1 <sup>er</sup> janvier 1997, interdisant l'amiante en France	<b>168</b>
Annexe III : Politiques de restriction de l'amiante dans le monde	<b>169</b>
Annexe IV : Classification TNM proposée par l'IMIG en 1995	<b>170</b>
Annexe V : Tableau en deux parties présentant les données de la littérature traitant des séries chirurgicales du MPM	<b>171 à 208</b>

# Résumé

## Introduction

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer rare, mais très agressif, pour lequel il n'existe pas de traitement curatif à ce jour. La médiane de survie globale excède rarement les 12 à 18 mois dans la littérature. La pleurectomie décortication (P/D) dans le cadre d'un traitement multimodal est l'un des traitements qui chez des malades sélectionnés permet un net gain de survie globale et de survie sans récurrence à ce jour. Les objectifs de ce travail sont en étudiant la cohorte de patients ayant bénéficié d'une P/D d'étudier leurs facteurs de risques de MPM, et d'identifier des facteurs pronostics.

## Matériel et méthodes

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 50 patients, ayant bénéficié en intention de traiter d'une P/D, pour le traitement d'un MPM, au CHRU de Lille entre Janvier 2009 et Mars 2017.

## Résultats

Parmi les 50 patients de cette cohorte, 43 ont bénéficié d'une P/D, 3 d'une pleuropneumonectomie devant un envahissement majeur du poumon et 4 d'une P/D associée à une photothérapie dynamique dans le cadre d'un essai de phase II. L'exposition à l'amiante était le principal facteur de risque retrouvé chez 80% des patients. La mortalité péri-opératoire s'était élevée à 6%, et la morbidité à 88%. 34% des patients avaient bénéficié d'un traitement multimodal complet, pour 22% d'entre eux il était incomplet et enfin 20% des patients ne purent bénéficier d'aucun

traitement adjuvant. 28 patients avaient présenté au moins une récurrence qui fut traitée pour 75% d'entre eux essentiellement par chimiothérapie. La survie globale médiane était de 37 mois et la survie sans récurrence médiane de 18 mois. Le sexe féminin, un âge inférieur à 65 ans, un score EORTC inférieur à 3, un stade pT3 et un traitement multimodal complet constituaient des facteurs de bon pronostic significatifs concernant la survie globale et la survie sans récurrence dans notre cohorte. A l'issue du recueil de données, 25 patients étaient en vie plus de 6 mois après la chirurgie dont 12 n'ayant pas présenté de récurrence.

## **Conclusion**

Cette étude rapporte que la P/D en intention de traiter, dans le cadre d'un traitement multimodal, par une équipe entraînée, et chez des patients sélectionnés, permet un gain de survie globale et de survie sans récurrence parmi les plus importants comparé aux données de la littérature chirurgicale.

## **I - Introduction**

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer de la séreuse pleurale rare et agressif chez l'homme. Il est essentiellement lié à l'exposition aux fibres d'amiante. Le MPM est une cause fréquente de mortalité suite à l'exposition à l'amiante (1). A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif du MPM et la plupart des patients se voient proposer et délivrer une chimiothérapie à base de sels de platine et de Pemetrexed associée aux meilleurs soins de support (2) (3). Néanmoins, de nouvelles thérapeutiques innovantes sont développées actuellement comme, les traitements adjuvants per opératoires, mais aussi les chimiothérapies associées à des thérapies ciblées, l'immunothérapie et la radiothérapie.

Malgré ces progrès et le recours à des traitements « agressifs » combinant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, le pronostic du MPM reste sombre avec une médiane de survie suite au diagnostic de 12 mois, voire 17 à 20 mois selon les auteurs (4) (5).

### **I-1) L'amiante, historique, caractéristiques et utilisation de ce matériau**

Le terme « amiante » recouvre une variété de silicates hydratés naturellement formés lors du métamorphisme des roches, qui est alors mécaniquement transformée en fibre utilisable industriellement. On distingue deux variétés d'amiante : la serpentine et les amphiboles. La chrysotile est le nom de la structure cristalline de la roche serpentine, elle est aussi appelée « amiante blanc ». Les amphiboles rassemblent cinq espèces distinctes : l'anthophyllite, l'amosite (amiante brun), la crocidolite (amiante bleu), l'actinolite et la trémolite.



Photo d'un fragment de roche d'amiante chrysotile - amiante blanc.  
Source : Institut du Chrysotile, Québec

Leurs propriétés physiques et chimiques exceptionnelles de résistance au feu, au stress mécanique (à la traction, à la flexion, et à l'usure), et à certains agents chimiques, mais aussi, son élasticité, la possibilité d'être tissée et son faible coût, ont favorisé l'utilisation intensive de ces fibres dans de nombreux domaines sous de multiples formes (6).

L'amiante était déjà utilisée dans l'antiquité dans des textiles funéraires et les mèches d'éclairage. Son développement industriel fut entrepris en Russie dans l'Oural au XVIII<sup>ème</sup> siècle, en Italie et au Québec au XIX<sup>ème</sup> siècle sous l'impulsion de l'industrie textile. Son exploitation industrielle et commerciale n'a ensuite cessé d'augmenter et ce jusqu'en 1975 (6). A ce jour, les principaux pays producteurs d'amiante sont la Russie, la Chine, le Kazakhstan, le Brésil et le Zimbabwe. Les principaux pays consommateurs sont la Russie, la Chine, le Brésil, l'Inde et la Thaïlande. Par ailleurs des pays au développement économique croissant, enrichissent leur économie par l'industrie de l'exploitation ou de la transformation de l'amiante. Ainsi, alors que les pays industrialisés diminuent nettement leur consommation d'amiante, la production mondiale connaît un nouvel essor depuis

quelques années en dépit du consensus scientifique international sur les dangers de ce produit (6)(7).

Ainsi l'amiante considéré comme un matériau miracle fut incorporé à de nombreux produits industriels et domestiques sous différentes formes (6) :

- L'amiante en vrac était utilisé pour l'isolation thermique en flochage,
- L'amiante tressé, tissé était utilisé pour l'isolation thermique des canalisations, des équipements de protection individuels, des câbles électriques, les housses à repasser...
- L'amiante était utilisé sous forme de plaque de papier ou carton servant à l'isolation thermique des équipements chauffants ou dans les plafonds...
- L'amiante était utilisé sous forme de feutre pour des filtrations, y compris dans le domaine médical,
- L'amiante sous forme de poudre était incorporé dans les matériaux de construction de la plaque ondulée, aux canalisations...
- L'amiante comme charge minérale était incorporé à des peintures, vernis, mastics et mousses d'isolation...
- L'amiante était mélangé à des plastiques et élastomères permettant la fabrication de joints, revêtements d'ustensiles ménagers et garnitures de freins, de jouets...
- L'amiante était aussi incorporé aux bitumes pour assurer l'étanchéité des toits, contre la corrosion, et pour renforcer la résistance des enrobés routiers.

Ainsi l'exposition à l'amiante pouvait, et peut, toujours à l'heure actuelle être professionnelle ou domestique. Les professions les plus fréquemment exposées à l'amiante furent par exemple (6)(8) :

- travailleurs de l'acier et du fer,
- monteurs ajusteurs,
- employés aux forages
- plombiers et monteurs de canalisations
- ouvriers agricoles,
- ouvriers du bâtiment : maçons, charpentiers, couvreurs, étancheurs...
- mécaniciens industriels, automobiles
- ouvriers à la fabrication et entretien des appareils de réfrigération et chauffage,
- ouvriers en maintenance et entretiens divers...
- ouvriers des réseaux de câblage en électricité et télécommunication
- et aujourd'hui les employés de désamiantage, et des laboratoires de prélèvement et d'analyses...

Les industries ayant utilisé l'amiante abondamment furent et sont entre autre (6)(8) :

- le bâtiment du gros œuvre et du second oeuvre,
- la construction et réparation navale
- les industries de l'acier et du fer, de la fabrication, à la transformation au recyclage
- l'agriculture
- les entreprises de confection de machines outils...
- la construction et l'entretien des avions



- les sociétés de production d'appareils de chauffage et de réfrigération
- Et aujourd'hui les entreprises de désamiantage

Mais l'amiante ayant été utilisé « partout » dans de nombreux bâtiments, on la trouve aujourd'hui (8) :

- dans les bâtiments des administrations publiques, y compris les écoles et les hôpitaux (« l'ancien hôpital cardiologique » du CHRU de Lille n'a par exemple été désamianté que durant l'été 2015 dans le cadre de son extension).
- Dans les bâtiments professionnels...
- Chez les particuliers...

L'amiante est aussi présent naturellement dans les sols de certains départements français (6) sous forme d'affleurement en Haute-Corse, en Loire-Atlantique, Hautes-Alpes, Haute-Garonne, Savoie, Haute-Vienne, Côtes-d'Armor...

## **I-2) Amiante et Mésothéliome pleural malin : un lien connu depuis plus de 57 ans... une première description dès 1767...**

Wagner en Avril 1960(9) en Afrique du Sud, fut le premier à publier un article rapportant une série de 33 cas (11 femmes et 22 hommes âgés de 31 à 68 ans) atteints d'un MPM et exposés à l'amiante. Mais il ne fut pas le premier à rapporter cette pathologie.

En effet, Joseph Lieutaud (10), médecin français, publia en 1767 la description de 3 000 autopsies parmi lesquelles se trouvaient deux cas de tumeurs pleurales qui pourraient correspondre à des MPM. Wagner en 1870 donna la première description

anatomopathologique du MPM mais c'est Du Bray, Rosson qui en 1920 utilisa le premier le terme de mésothéliome (11).

Doll en 1955 en Angleterre (12), rapportât un rôle de cause à effet entre l'exposition professionnelle à l'amiante et le cancer pulmonaire. Il décrivit et étudia une série de 17 cas de cancers pulmonaires et un cas de MPM chez des patients exposés professionnellement à l'amiante. En 1952, Cartier (11) rapporta deux cas de MPM issus d'une mine canadienne d'amiante chrysotile. Van der Schoot en 1958 décrivit 3 cas supplémentaires en Hollande (13).

Particularité de la série de Wagner J. C.(9) de 1960, et non des moindres, est que ces 33 cas furent en effet tous exposés à l'amiante, et notamment à la crocidolite, à l'exception d'un cas. Cette exposition était rapportée et détaillée à l'inverse des précédents auteurs qui rapportèrent cette pathologie sans mentionner précisément l'exposition à l'amiante. Dans la série de Wagner J. C. le premier cas autopsique fut examiné en 1956 dans le centre de recherche de la pneumoconiose. Six biopsies leurs furent ensuite adressées la même année, puis 8 cas en deux ans. Cette hausse brutale de l'incidence de cette pathologie, qui n'avait d'ailleurs jamais été observée précédemment lors de l'analyse de 10 000 poumons - au sein du même centre - a amené l'équipe de Wagner J. C. à incriminer l'amiante pour deux raisons. La première raison était que des fibres d'amiante avaient été retrouvées au sein du poumon du 1<sup>er</sup> cas. La seconde était que 10 de ces patients initialement adressés à ce centre pour une tuberculose provenaient d'une zone située proche d'une mine d'amiante. Afin de valider cette hypothèse, les auteurs réalisèrent une enquête sur les professions et lieux d'habitations des cas. L'Annexe I est le tableau de l'article original relatant les expositions de ces 33 cas.

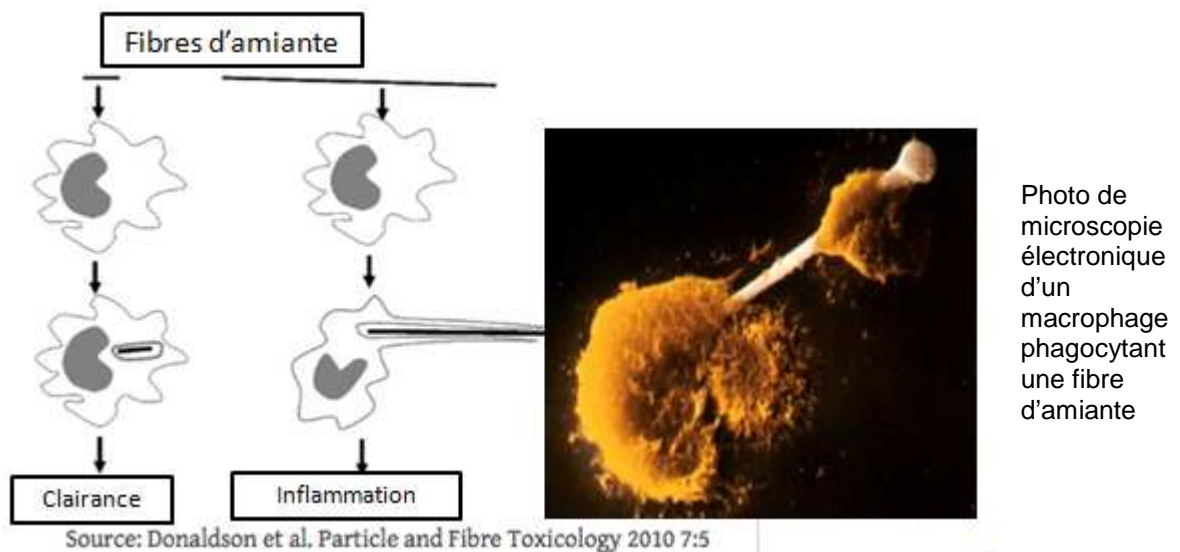
Gilson en 1966, rapporta que le risque de MPM était différent selon le type de fibres inhalées, à savoir qu'aucun cas de MPM n'avait encore été rapporté à la suite d'une exposition à l'amosite ou au chrysotile(14). Enfin, des modèles animaux ont été développés afin de confirmer le lien de cause à effet entre l'exposition à l'amiante et la survenue d'un mésothéliome pleural malin. Ainsi Wagner J. C., pour ne citer que lui, dès 1962(15) développa deux modèles murins de MPM à la suite d'injection intra-pleurale d'amiante.

### **I-3) De la fibre d'amiante au MPM - mécanismes physiopathologiques liés à l'amiante**

Le rôle des fibres d'amiante dans l'induction d'un MPM n'est pas encore clairement établi. Néanmoins la forme et la taille de la fibre d'amiante inhalée, impactent la carcinogenèse mésothéliale. Ainsi les fibres longues - plus de 5 mm de long - et fines - moins de 0,25 mm de diamètre - ont une plus grande capacité de migration depuis le poumon vers la cavité pleurale, la plèvre pariétale et les ganglions médiastinaux (16). Une fois au sein de la cavité pleurale, leur présence induit une réaction inflammatoire physiologique par l'organisme, visant à éliminer ces fibres. Notons qu'une différence existe dans l'élimination de ces fibres. En effet, la clairance des fibres amphiboles est réalisée sur plusieurs décennies alors que la clairance des fibres chrysotiles est effective en quelques mois. C'est pour cela que dans la littérature, malgré l'exposition, aux fibres chrysotiles, c'est la fibre amphibole qui est retrouvée au sein de la cavité pleurale (17).

L'agent principal à qui revient le rôle de « nettoyeur de l'organisme » est le macrophage. Mais de part le profil de la fibre, le macrophage est incapable de phagocytoser en entier cette fibre. Cet état est appelé la « phagocytose frustrée » (Figure « phagocytose frustrée d'une fibre d'amante par le macrophage »).

Figure « La phagocytose frustrée d'une fibre d'amante par le macrophage »



Dans cet état, la fibre d'amiante est capable d'induire la production des dérivés réactifs de l'oxygène et induit la synthèse par le macrophage d'interleukines inflammatoires (18). Ainsi, la persistance des fibres amphiboles - sans nier le rôle des fibres chrysotiles - et l'état inflammatoire local chronique ont un effet mutagène non encore complètement décrit et connu (19).

Volontairement, il ne sera pas traité des mécanismes moléculaires de la carcinogenèse mésothéliale.

#### **I-4) Introduction à l'épidémiologie du MPM et à ses autres facteurs de risque**

L'exposition à l'amiante, aux fibres d'amiantes est le principal facteur de risque de développer un MPM à ce jour. Depuis les premiers travaux de Wagner J. C., de nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées dans chaque pays. Ainsi l'incidence du MPM varie de 7 cas par million d'habitants au Japon, à environ 20 cas par million d'habitants en Europe et jusqu'à 40 cas par million d'habitants en Australie(20,21). Ces variations sont le reflet « imparfait » de l'exploitation, de l'extraction de l'amiante, de son importation, et de son utilisation au quotidien. Ainsi les études épidémiologiques - se basant sur les données d'incidence du MPM durant les phases d'utilisation de cette fibre, et s'appuyant sur les politiques de restriction - ont annoncé en Europe un pic d'incidence en cours depuis 2015 jusque 2020 (20). Ces mêmes études ont permis de prédire que le MPM serait alors responsable de la mort lors des 40 prochaines années de plus de 70 000 personnes aux Etats-Unis d'Amérique, de plus de 200 000 personnes en Europe, de plus de 100 000 personnes au Japon et enfin de 30 000 personnes en Australie (20).

Néanmoins de nouvelles données semblent plus encourageantes, ainsi, l'article de Järholm *et al.*, rapporte qu'en Suède, depuis l'instauration des politiques gouvernementales de limitations et les restrictions d'utilisation de l'amiante, l'incidence du MPM est en baisse. Ainsi chez les personnes exposées professionnellement à l'amiante, le risque de développer un MPM pour la cohorte d'hommes et femmes nés entre 1955 et 1979 est significativement inférieur à celui de la cohorte d'hommes et femmes nés entre 1940 et 1949 avec un risque relatif de respectivement 0,16 (IC à 95% : 0,11-0,25) et 0,47 (IC à 95% : 0,23-0,97 à 95%).

Ces mesures de restriction permettent ainsi d'épargner chaque année la vie de 10 hommes et 2 femmes de moins de 57 ans en Suède (22). Le délai de latence du MPM est environ de 30 à 40 ans mais il peut être variable d'un patient à l'autre et est fonction aussi de la dose à laquelle le patient a été exposé (23). De plus, il existe une forte incidence du MPM chez les apparentés des patients exposés professionnellement à l'amiante (24) (25). Néanmoins, tous les patients exposés à l'amiante ne développent pas de MPM.

L'exposition d'origine professionnelle à la fibre d'amiante n'est pas le seul facteur de risque de MPM. Aussi d'autres facteurs de risques et cofacteurs de risques sont décrits mais ayant un potentiel carcinogène moindre lorsque toutes ces causes sont confondues avec une incidence de moins de 1 cas par million d'habitants(26). Ainsi il existe des « clusters » géographiques où les sols sont riches en fibres naturelles d'amiante de différentes formes comme en Turquie, en Corse et à Chypre par exemple. Dans ces régions, l'incidence du MPM est plus élevée que dans d'autres régions de ces pays approchant celle des patients exposés professionnellement à l'amiante (27) (28). Les autres facteurs de risques et cofacteurs de risques connus et qui seront détaillés par la suite sont entre autre l'exposition aux radiations ionisantes, médicales diagnostiques et thérapeutiques, aux autres fibres minérales naturelles comme les fibres de la famille des zéolites dont l'ériionite (29), aux fibres minérales artificielles, aux composés chimiques organiques comme le polyuréthane, le plastique poly silicone, l'oxyde d'éthylène, le méthyl nitrosamine, mais aussi la contamination par le virus dont le SV40 (Virus Simien 40) (30) mais aussi l'existence d'une prédisposition génétique(31-33)...

La consommation de tabac n'était pas retrouvée comme un facteur de risque de développer un MPM(3).

Ainsi, les mesures de limitations et restrictions d'utilisation de l'amiante prises par les gouvernements ont un effet bénéfique(22). Mais dans des pays, comme l'Inde, la Chine, la Russie, le Kazakhstan entre autre où l'amiante est exploité et industrialisé en masse, il faut s'attendre à une catastrophe humanitaire et sociétale avec près 70 000 décès aux Etats-Unis d'Amérique, 200 000 décès en Europe, 100 000 décès au Japon et enfin 30 000 décès en Australie (20,34).

Si l'on tient de plus compte, des données relatives à ces autres facteurs de risque et cofacteurs de risque de développer un MPM qui sont récentes et sont de plus en plus étoffées, l'on conçoit aisément que le MPM n'est pas une maladie qui va disparaître. Ainsi, il est nécessaire de continuer à étudier cette pathologie et de développer des thérapeutiques innovantes pour ces futurs nombreux patients.

#### **I-5) Les politiques de restriction d'utilisation de l'amiante à travers le monde**

A la suite de travaux académiques - comprenant les premiers relevés épidémiologiques mais aussi des modèles expérimentaux - où il fut établi et confirmé un clair lien entre l'exposition à l'amiante et la survenue d'un MPM - et à la lumière des études épidémiologiques à plus grandes échelles et nombreuses qui furent réalisées dans différents pays, les gouvernements ont alors pris des mesures de limitations et/ou d'interdiction d'utilisation de ce matériau.

Le Danemark fut alors le premier pays à limiter l'utilisation de l'amiante, mais uniquement l'utilisation des fibres projetées pour l'isolation en 1972. Les Etats-Unis en 1973 interdirent l'application par projection de la fibre d'amiante. C'est en 1983 que l'Islande fut le 1er pays à interdire toutes les formes d'amiante.

En France, l'interdiction d'utilisation et d'importation de la fibre chrysotile fut décidée en 1995 mais le décret d'application fut publié le 24 décembre 1996 et fut pris en application le 1<sup>er</sup> janvier 1997. La copie des articles 1 et 2 de ce décret est dans l'annexe II. Il est intéressant de voir que l'article 2 de ce décret stipule que « *les interdiction édictées à l'article 1<sup>er</sup> ne s'appliquent pas à certains matériaux, produits ou dispositifs existants qui contiennent de la fibre chrysotile lorsque, pour assurer une fonction équivalente, il n'existe aucun substitut à cette fibre qui : - d'une part présente en l'état actuel des connaissances scientifiques, un moindre risque [...] pour la santé du travailleur...* » Des limitations et des restrictions d'utilisation de l'amiante avaient été prises en France dès les années 1970.

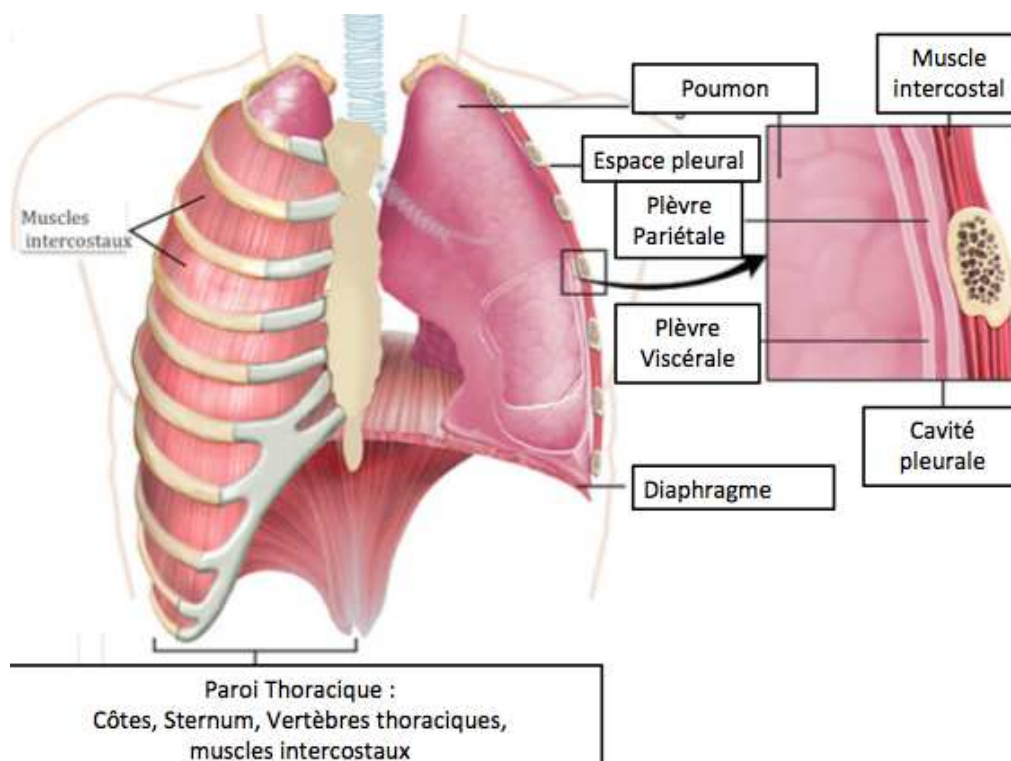
A l'heure actuelle, en se référant aux sites officiels américains, l'on mettra en avance que l'amiante n'est pas interdit. Quant au Canada, le 15 décembre 2015, était annoncé l'interdiction de l'utilisation de l'amiante pour 2018.... (35). L'annexe III « Politiques de restriction de l'amiante dans le monde » rassemble les données non exhaustives de limitations et d'interdictions d'utilisation, d'importation et d'exportation prises par les différents gouvernements.



## I-6) Quelques mots d'anatomie thoracique et pleurale et du drainage lymphatique thoracique pleural

Le thorax est une cavité rigide, limitée par les côtes et les espaces intercostaux, et le diaphragme. Le diaphragme est le muscle respiratoire principal, les muscles respiratoires accessoires sont les muscles scalènes et intercostaux. La plèvre est issue de l'endoderme tout comme le péritoine et le péricarde. Cette même origine explique le tropisme particulier du MPM pour la plèvre, le péricarde, le péritoine, mais aussi la vaginale testiculaire. Au cours de l'embryogenèse, se produit la séparation de la cavité pleurale et péritonéale par le septum transversum - futur diaphragme - et la séparation de la plèvre du péricarde. (Figure anatomie thoracique)

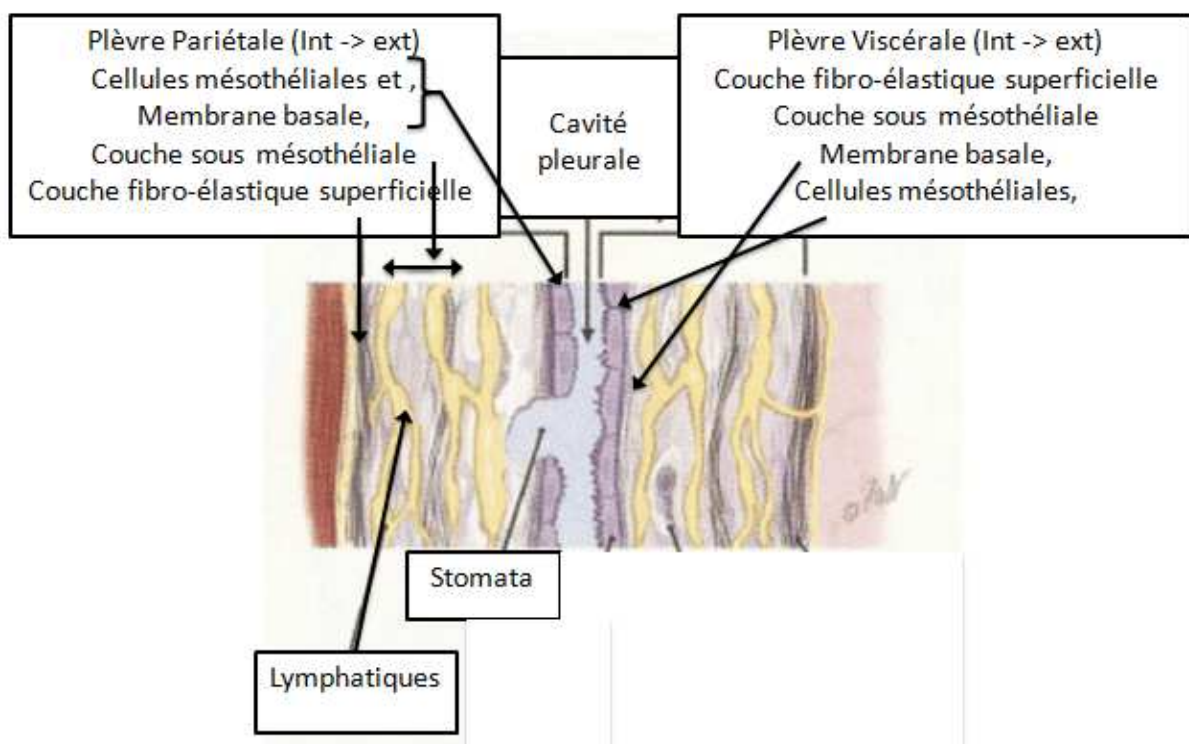
Figure « Anatomie Thoracique »



La plèvre constitue une cavité virtuelle et est composée de la plèvre viscérale, et pariétale qui cette dernière est costale, diaphragmatique et médiastine. La plèvre a une surface totale chez l'homme de 0,4 m<sup>2</sup> et une épaisseur de 21 à 25 µm.

La plèvre est constituée de différentes couches de tissus, depuis le poumon jusqu'à la paroi se succèdent : - un tissu fibro-élastique ; - la couche sous pleurale contenant des vaisseaux sanguins et des lymphatiques ; - la plèvre viscérale qui contient alors une couche fibro-élastique superficielle, la couche sous mésothéliale, la membrane basale et les cellules mésothéliales ; - la cavité pleurale ; - la plèvre pariétale contenant aussi une couche de cellules mésothéliales, la membrane basale, une couche sous mésothéliale et une couche fibro-élastique superficielle ; - la couche sous pleurale contenant des vaisseaux sanguins et des lymphatiques ; - le fascia endothoracique ; - le grill costal. (Figure Anatomie pleurale)

Figure « Anatomie pleurale »



La plèvre viscérale a sa vascularisation issue des artères pulmonaires et systémiques bronchiques, et la plèvre pariétale des artères systémiques pariétales.

Le drainage lymphatique pleural est particulier. Le drainage lymphatique de la plèvre viscérale se fait via le réseau conjonctif sous mésothéliale. C'est un drainage centripète vers le hile depuis des collecteurs sous pleuraux. Le drainage de la plèvre pariétale est centrifuge à partir des stomatas pleuro-lymphatiques qui sont des orifices situés essentiellement en déclivité sur les plèvres thoraciques, diaphragmatiques et médiastine. Leur diamètre est variable de 2 à 12  $\mu\text{m}$ . Particularité de la plèvre médiastinale, la présence de fentes de 30  $\mu\text{m}$  de long pour 10  $\mu\text{m}$  de large qui sont les orifices de drainage lymphatiques anastomosés avec le réseau lymphatique sous pleural.


Par ces orifices pleuraux lymphatiques sont résorbés le liquide pleural ainsi que ses composés, mais aussi les fibres d'amiante. Au sein des capillaires lymphatiques se trouvent des valvules permettant une circulation unilatérale. Le drainage lymphatique pleural se fait essentiellement vers et par les stomata de la plèvre pariétale, Ainsi, ce sont les pompes lymphatiques des stomata qui, pulsatiles à chaque inspiration, entraînent une dépression de moins 10  $\text{cmH}_2\text{O}$  au sein de la cavité pleurale. Ceci a pour effet de créer une pression pleurale négative. Ainsi ce drainage, vers la plèvre pariétale explique l'atteinte première de la plèvre pariétale dans le MPM. La cellule mésothéliale est elle aussi impliquée dans ce drainage lymphatique car participe activement au transport intracellulaire des liquides et composés organiques et para-cellulaires vers et depuis la cavité pleurale.

Les voies de drainages sont fonction de la plèvre drainée. La figure « Ganglions lymphatiques drainant les plèvre » illustre les relais ganglionnaires des

différentes plèvres. Ces voies de drainage ont un intérêt dans la compréhension de la physiopathologie du MPM. De plus, ces voies de drainage atteintes lors du MPM grèvent le pronostic. Ainsi, la classification TNM proposée par l'IMIG en 1995 ne tient pas compte de ces voies particulières de drainage de la plèvre, superposant la classification N à celle des cancers du poumon. Dans cette dernière, les atteintes mammaire interne et médiastinales étant considérées N2 par exemple. L'Annexe IV présente cette classification.

**Figure « Ganglions lymphatiques drainant les plèvre »**

<i>Groupes de ganglions (ou nœuds) lymphatiques</i>	<i>Plèvre drainée *</i>
<i>Sternaux</i>	<i>Plèvre pariétale Paroi thoracique antérieure</i>
<i>Intercostaux</i>	<i>Plèvre <math>\Phi</math> antérieure Plèvre pariétale</i>
<i>Médiastinaux :</i>	
<i>-moyens</i>	<i>Plèvre viscérale Plèvre <math>\Phi</math></i>
<i>-antérieurs</i>	<i>Plèvre <math>\Phi</math> antérieure Plèvre médiastinale</i>
<i>-postérieurs</i>	<i>Plèvre <math>\Phi</math> postérieure Plèvre viscérale lobes supérieurs</i>



*\* Selon Rouvière (1962), Fraser et Paré (1971) et Marsac (1982)*

Récemment, fin 2016 est parue une proposition d'adaptation de cette classification pour la 8<sup>ème</sup> classification TNM du MPM(36). Dans cette dernière, le stade N1 est défini par l'atteinte métastatique de ganglions broncho-pulmonaires, hilaires, médiastinaux homolatéraux comprenant la chaîne ganglionnaire mammaire

interne, diaphragmatique, péricardique, de la graisse médiastinale et des chaînes intercostales ; l'atteinte des ganglions controlatéraux signant désormais une atteinte N2.

### **I-7) Le MPM : des symptômes au diagnostic anatomopathologique**

Les symptômes liés au MPM sont peu spécifiques. Les principaux symptômes ayant amené les patients à consulter sont une dyspnée et/ou une douleur thoracique. Ces symptômes sont la conséquence d'une pleurésie liée à l'exsudat produit par la plèvre qui comprime le poumon et réduit la capacité vitale, et de l'envahissement pariétal pleural par le MPM. D'autres symptômes sont aussi observés comme une toux d'irritation, une hyperthermie et plus rarement des hémoptysies par exemple. Enfin on observe aussi des symptômes généraux observés dans les cancers comme une altération de l'état général marquée par une asthénie, une anorexie et un amaigrissement. L'importance et le retentissement de ces symptômes sont fonction de l'agressivité de la maladie et du patient.

A l'examen clinique, on observera une rétraction et une moindre ampliation de l'hémithorax selon l'importance de l'atteinte par le MPM. La percussion et l'auscultation pulmonaire seront fonction de l'importance de la pleurésie.

Les examens radiologiques réalisés le plus souvent sont alors une radiographie de thorax qui permet de voir une pleurésie et une rétraction de l'hémithorax mais surtout un scanner thoracique avec injection de produit de contraste iodé. Cet examen permettra certes d'évaluer l'importance de la pleurésie et d'objectiver la présence de plaques pleurales mais permettra surtout de juger de l'extension du MPM sur les différentes surfaces pleurales viscérales et pariétales.

Sur cet examen, l'étude du médiastin et du rétropéritoine sera aussi réalisée. Ainsi il sera le plus souvent observé chez les patients suspects de MPM un épanchement pleural homolatéral (74%), un épaississement pleural (92%) et des plaques pleurales (20%). Néanmoins d'autres signes sont visibles en fonction de la sévérité du MPM comme des nodules pleuraux et une rétraction de l'hémithorax atteint (42%) (37). Enfin chez un patient ayant un antécédent d'exposition à l'amiante, la présence au scanner thoracique d'un épanchement pleural circonférentiel et d'un épaississement pleural de plus de 1 cm sont des arguments sensibles et spécifiques en faveur de la présence d'un MPM (38).

Le gold standard pour le diagnostic du MPM est l'analyse anatomopathologique de fragments de plèvre obtenus lors d'une thoracoscopie - grade 1A - (3) (39). Cette technique a une grande sensibilité de 94% à 98% à l'inverse des biopsies réalisées à l'aveugle à l'aiguille d'Abrams ayant une sensibilité de 21% à 71% et biopsies sous contrôle scanner ayant une sensibilité de 83% à 88% (39). Il est recommandé - grade 1C - de réaliser des prélèvements des zones d'allures pathologiques mais aussi des prélèvements « étagés » de zones macroscopiquement saines et pathologiques afin de ne pas « passer à côté » de la forme biphasique. De plus, la thoracoscopie permet une évaluation visuelle de l'ensemble de la cavité pleurale ie de l'atteinte macroscopique qui est un des critères qui permet de sélectionner ou non les patients pour un traitement multimodal comprenant une chirurgie.

Il est important de fournir au médecin anatomopathologiste une quantité suffisante et de bonne qualité de matériel histopathologique afin qu'un diagnostic de certitude puisse être posé. En effet, le diagnostic de MPM n'est pas aisé à poser

malgré des définitions internationales claires. En effet la cellule mésothéliale qui s'est cancérisée peut mimer de nombreuses cellules épithéliales et sarcomateuses. Ainsi en France, chaque cas de MPM est lu une seconde fois et validé par deux médecins anatomopathologistes du réseau français MESOPATH (40). Notons enfin que depuis 2011, le MPM est une maladie à déclaration obligatoire(41) (42) - la 31<sup>ème</sup> -.

## **I-8) La chirurgie à visée curative dans le MPM : de l'historique de cette chirurgie aux bénéfices du traitement multimodal**

### **I-8-1) Petite histoire de cette chirurgie...**

L'objectif de la chirurgie curative du MPM est la résection macroscopiquement complète de la tumeur, par deux types d'interventions que sont la pleuropneumonectomie (EPP) et la pleurectomie décortication élargie (P/D). La littérature médicale nous rapporte que c'est Fowler qui réalisa le premier en 1893 une P/D avec succès chez un patient présentant un empyème chronique favorisé par une fistule broncho pleurale (43). Martini *et al.*, en 1975 (44) rapporta la 1<sup>ère</sup> série de 106 patients chez qui il réalisa une pleurectomie pariétale - incluant la résection de la plèvre pariétale et de la plèvre médiastinale - en laissant intacte la plèvre viscérale, péricardique et diaphragmatique pour le traitement de pleurésies d'origine néoplasiques. Parmi ces 106 patients, 14 d'entre eux avaient un MPM. La médiane de survie de ces 14 patients était de 16 mois, et 79% d'entre eux étaient vivants à un an, avec une faible limitation de leurs capacités respiratoires voire sans limitations de ces réserves. Un an plus tard cette série était étendue à 33 patients affectés par

MPM chez qui la médiane de survie était de 21 mois pour le sous groupe de patient ayant un MPM de forme épithélioïde(45).

#### I-8-2) Les principes et bénéfices du traitement multimodal

Dans le guide de l'ESMO (46) - European Society for Medical Oncology - les recommandations concernant la chirurgie dans le MPM sont:

- La chirurgie doit être effectuée dans le cadre multimodal et préférentiellement au sein d'une étude ou d'un essai - Preuve de niveau II et recommandation de grade A ;
- La chirurgie doit s'efforcer d'être macroscopiquement complète quelque soit le type d'intervention EPP ou P/D - Recommandation de grade C ;

Ce « guide » rapportait des médianes de survie allant de 12,8 mois à 46,9 mois, et une mortalité allant de 0% à 19% en fonction des séries. Ces recommandations ont servi de bases aux réflexions menées lors du congrès de l'IMIG en 2012. A la suite de ce congrès, des recommandations et synthèses ont été publiées et l'on mettra principalement en exergue les points suivant au sujet de la chirurgie du MPM(47) :

- La résection chirurgicale macroscopiquement complète associée au contrôle micro métastatique du MPM ont un rôle majeur, mais dans le cadre d'un traitement multimodal ;
- La résection chirurgicale est indiquée si elle semble réalisable « complètement » ;



- Le type de chirurgie *ie* EPP ou P/D est choisi en fonction des données pré opératoires issues du bilan d'extension et fonctionnel, mais aussi selon l'expertise et le jugement du chirurgien.

La chirurgie fait donc partie intégrante du traitement du MPM, mais doit être :

- Réalisée dans l'objectif d'une résection macroscopiquement complète - survie médiane de 18 mois contre 12 mois en cas de chirurgie à but palliatif ;
- Intégrée dans un cadre multimodal, associant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie et non seule - survie médiane de 20 mois dans le cadre d'un traitement multimodal contre 11 mois en cas de chirurgie seule.

Lors d'analyses en sous groupe, effectuées sur la base de données de l'IASLC (International Association for Study of Lung Cancer) - 3101 patients issus de 15 centres sur 4 continents - il ressort uniquement pour les patients ayant à l'analyse anatomopathologique définitive un MPM de stade I, une meilleure médiane de survie chez ceux ayant bénéficié d'une EPP - 40 mois - contre 23 mois chez les patients ayant bénéficié d'une P/D. Chez les patients ayant un MPM de stade plus avancé, plus aucune différence significative n'était observée dans les deux groupes de patients ayant bénéficié d'une EPP ou d'une P/D (48). Takuwa et Hasegawa ont rapporté dans leur revue de la littérature qu'il n'y a pas, à l'heure actuelle, de preuve formelle en faveur ou contre un type de chirurgie plutôt qu'une autre - EPP et P/D (49). Certes, ces deux interventions sont grevées d'une certaine morbidité, qui varie selon les séries rapportées. Mais devant une prise en charge complexe, qui est celle du traitement multimodal du MPM, il n'y a pas de substitut à l'expérience, l'expertise du chirurgien et les compétences multidisciplinaires de l'équipe médicale et paramédicales dans l'objectif d'optimiser les suites des patients (49).

La chirurgie avec l'objectif d'une résection macroscopiquement complète a bien sa place dans le traitement du MPM mais dans un cadre multimodal. La définition de « traitement multimodal » n'est pas uniforme selon le type de chirurgie et les équipes (3).

Dans le cadre d'une P/D, les traitements inclus dans le traitement multimodal sont adjuvants à la chirurgie :

- Une chimiothérapie à base de sels de platine : - Cisplatine ou Carboplatine associée au Pemetrexed (Alimta®) de 4 à 6 cures.
- Une radiothérapie des cicatrices chirurgicales en 3 séances de 7 Gy selon le protocole de Boutin *et al.*, (50) (51). Il peut se discuter en fonction des constatations per opératoires une irradiation complémentaire pariétales de zones particulièrement infiltrantes. Il sera discuté depuis les travaux de Rimner *et al.*, la radiothérapie pariétale malgré le « poumon en place » selon la technique IMRT (52) (53).

Dans le cadre d'une EPP, les traitements inclus dans le traitement multimodal sont néo adjuvants et adjuvants à la chirurgie:

- Une chimiothérapie néo adjuvante à base de sels de platine : - Cisplatine ou Carboplatine associée au Pemetrexed (Alimta®) de 2 à 4 cures. L'intervention étant programmée entre 6 et 8 semaines après la dernière cure de chimiothérapie.
- Une radiothérapie adjuvante des parois de la cavité de pneumonectomie selon la technique IMRT à la dose de 54 Gy sur une durée de 5 semaines en moyenne. Il pourra être discuté une radiothérapie complémentaire de certaines zones particulièrement infiltrées en peropératoire.

### I-8-3) Les traitements adjuvants peropératoires

Néanmoins dans cette pathologie particulière qu'est le MPM et devant son caractère infiltrant, l'on retiendra aisément que la chirurgie permet certes la résection macroscopique de la maladie mais est « démunie » face à la composante microscopique de cette dernière. C'est devant cette constatation que furent développés des procédures complémentaires, per opératoires afin d'améliorer ce contrôle local. Parmi ces traitements on trouve : - la chimiothérapie intra-thoracique hyperthermique (CHIT) développée par Sugarbaker D. J. (54) ; - le lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® à 10% développé par Lang-Lazdunski L. (55) ; - la photothérapie dynamique (PDT) développée par Friedberg J. S. (56) ; et en préopératoire la technique d'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité (IMRT) « en boost » une semaine avant la réalisation d'une EPP développée par de Perrot M. (57).

### I-9) Les Récidives chez les patients opérés d'un MPM

Les récurrences sont fréquentes chez les patients opérés d'un MPM et ces récurrences *ie* l'évolution de cette maladie sont responsables du sombre pronostic de cette pathologie. Dans la littérature médicale, et plus particulièrement dans les séries chirurgicales, peu de données sont disponibles sur les données de récurrences des patients traités pour un MPM. De plus, il n'y a pas à ma connaissance de données sur les séquences thérapeutiques délivrées aux patients traités au delà de la première récurrence. Par ailleurs, les données disponibles évoluant, certains dogmes

vont aussi évoluer. Ainsi en 2004, dans son article, Jänne PA *et al.*, écrivait que « les récurrences chez les patients opérés d'un MPM par P/D étaient le plus souvent locales » et que « chez les patients opérés par EPP, les sites de récurrences «étaient le plus souvent la combinaison de métastases locale(s) et à distance » (58). Le dernier article traitant des récurrences après traitement multimodal associant une EPP par Baldini EH *et al.*, de 2015 a conclu qu'après une EPP dans le cadre d'un traitement multimodal, le site de récurrence le plus fréquent est le site local ie l'hémithorax opéré incluant le médiastin pour 54% des patients de leur cohorte de 169 patients(59). Concernant la P/D, c'est Chance WW *et al.*, la même année qui étudia les sites de récurrences dans une série de patients opérés par P/D mais particularité, ces patients avaient bénéficié d'une radiothérapie de l'hémithorax opéré à la dose de 45 Gy en post opératoire(60). Ces 24 patients étaient comparés à 22 patients opérés par EPP et qui avaient aussi bénéficiés d'une radiothérapie de la cavité de pneumonectomie comme il est recommandé dans le cadre d'un traitement multimodal. Ainsi, il n'y avait pas de différence significative de survie sans progression concernant le contrôle local, cette dernière était de 18,7 mois. Il n'y avait pas non plus de différence dans le contrôle de la maladie à distance même si pour les métastases à distances, elles semblaient survenir plus tardivement dans le groupe P/D à 18,8 mois contre 11,8 mois pour le groupe EPP.

#### **I-10) Introduction aux traitements existants et en développement dans le MPM à ce jour chez les patients ne pouvant être opérés**

Parmi les traitements utilisés dans le traitement du MPM, il y a bien sur la chimiothérapie, et plus particulièrement l'association d'un sel de platine - Cisplatine

ou Carboplatine - au Pemetrexed - Alimta® depuis la publication de Vogelzang *et al.*, de son essai de phase III. Dans cet essai l'association Cisplatine-Alimta® permettait d'augmenter significativement la médiane de survie par rapport au groupe Cisplatine seul à 12,1 mois contre 9,3 mois. La médiane de survie sans progression était aussi allongée significativement et respectivement de 5,7 mois contre 3,9 mois dans ces deux groupes. Le taux de réponse à ce doublet avait été déterminé à 41,3% contre 16,7% dans le groupe Cisplatine (4).

Concernant les patients affectés par un MPM qui n'est pas résécable, les traitements systémiques utilisés habituellement sont depuis récemment l'association Cisplatine - Alimta® - Avastin® - Bevacizumab - depuis l'essai de phase III MAPS qui a mis en évidence grâce à cette triple association une augmentation de la survie médiane d'un peu moins de 3 mois à 18,8 mois contre 16,1 mois dans le groupe Cisplatine-Alimta® - Bevacizumab vs Cisplatine-Alimta® - (61).

Dans le cadre d'essais cliniques, des immunothérapies sont utilisées dans le traitement des formes non résécables de MPM en première ou seconde ligne de traitement. Parmi ces traitements innovants notamment ceux ciblant les « checkpoint inhibiteur du système immunitaire », des résultats encourageants sont observés. Ainsi, dans l'essai de phase II utilisant un anti-CTLA4 - le Tremelimumab - chez les patients résistants à une première ligne de chimiothérapie par Cisplatine - Avastin® avec un contrôle de la maladie pour 31% des patients (29 patients), une survie médiane sans progression de 6,2 mois et une survie médiane globale de 10,7 mois (62). Un anti-PD-L1, l'Avelumab a été délivré dans le cadre d'un essai de phase Ib chez des patients ayant progressé après une première ligne de chimiothérapie par Cisplatine - Avastin®. Dans cet essai, le taux de réponse était de 9,4% et la survie médiane sans progression était de 17,1 semaines sans distinction du taux

d'expression de PD-L1 (63). Dans l'essai de phase Ib Keynote-28 évaluant le Pembrolizumab, un autre anti PD-L1, ce traitement de seconde ligne a permis une stabilité de la maladie chez 52% des patients, et d'obtenir une réponse - radiologique - critère Recist v1.1 - chez 20% des patients durant une durée médiane de 12 mois (64). Enfin l'essai MAPS-2 - IFCT 1402, essai de phase II randomisé, compare la réponse au Nivolumab - Anti PD-1 - à l'association Nivolumab et Ipilimumab - Anti-CTLA4 - en 2<sup>nde</sup> ou 3<sup>ème</sup> ligne de traitement d'un MPM non résécable est en cours.

Un vaccin, ciblant la mésothéline, une protéine membranaire mésothéliale (65) a été utilisé dans un essai de phase Ib en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement associé la chimiothérapie habituelle par Cisplatine-Pemetrexed. Les résultats ont fait état d'une survie globale médiane de 20,1 mois et d'une survie sans récurrence de 8,5 mois (66).

En France, une équipe Inserm de Nantes travaille sur le développement d'une virothérapie anticancéreuse utilisant le virus de la rougeole. Ce traitement utilise la capacité oncolytique qu'ont certains virus comme les adénovirus, les réovirus, le virus de la coqueluche, les virus herpès, le virus de la rougeole avec pour certains d'entre eux des essais en cours (67).

### **I-11) Objectifs de ce travail**

L'objectif principal est de rapporter la cohorte des patients opérés - dans le service du Pr. Henri Porte au CHRU de Lille, hôpital Calmette - dans un but curatif de leur MPM et inclus en intention de traiter comme pouvant bénéficier d'une P/D. En rapportant notamment les données pré opératoires, les données de morbidité, les données liées au traitement multimodal, les données liées aux récurrences et à leur

traitement et les données de survie et en les évaluant par rapport à d'autres séries chirurgicales publiées dans la littérature.

Les objectifs secondaires sont de rapporter les données de la littérature traitant de l'épidémiologie du MPM mais aussi ses autres facteurs de risques en rapportant leur présence ou non dans notre cohorte mais aussi d'évaluer des marqueurs pronostics décrits dans la littérature sur notre cohorte.

La finalité est de mettre en lumière que cette pathologie est amenée à persister encore malgré l'interdiction de l'amiante ce qui justifie la nécessité de développer des thérapeutiques innovantes, notamment chirurgicales comme la PDT, développée dans le service et présentée dans ce travail.

## **II - Matériel et Méthodes**

### **II-1) Stratégies de recherches bibliographiques**

Afin de faire la synthèse de l'histoire, des caractéristiques physico-chimiques, et de l'utilisation de l'amiante ; les recherches ont été faites sur PubMed, mais aussi les sites de l'INPES, de l'INRS, en utilisant les termes « amiante », « asbestos », « historic », « characteristics ».

La synthèse épidémiologique du MPM a été faite sur PubMed en utilisant les termes : « mésothéliome pleural », « amiante », « asbestos », « mesothelioma », « malignant pleural mesothelioma », « epidemiology », ainsi que les noms de pays.

La revue des facteurs de risques connus décrits de la littérature a été aussi faite *via* PubMed en utilisant les termes : « mésothéliome pleural », « amiante », « asbestos », « mesothelioma », « malignant pleural mesothelioma », « risk factor », et le nom des éléments incriminés afin d'affiner la recherche.

La synthèse des traitements accessibles dans le MPM a été faite en utilisant PubMed en employant les termes : « mésothéliome pleural », « amiante », « asbestos », « mesothelioma », « malignant pleural mesothelioma », « chirurgie », « surgery », « Pleurectomie Décortication », « Pleuro-Pneumectomie », « Pleuro-Pneumectomie élargie », « extended P/D », « photodynamique », « intra pleural photodynamic therapy », « pneumectomy », « chimiothérapie », « chemotherapy », « radiothérapie », « radiotherapy », « méta-analyse », « meta-analysis », « phase thérapeutique », « essai thérapeutique », « phase trial » et « clinical trial ».



## **II-2) Critères de sélection des articles**

Les articles étaient sélectionnés en fonction de critères d'inclusion et d'exclusion.

Les critères d'inclusion étaient :

- Les articles traitant du mésothéliome pleural malin
- Les articles historiques en favorisant les articles les plus anciens, et les plus récents selon chaque domaine.
- Les articles rapportant des séries de plus de 40 patients opérés ou traités par un autre traitement d'intérêt, en favorisant selon les centres rapportant leur série l'article relatif à la série la plus récente et à jour.

Les critères d'exclusion étaient :

- Les articles traitant du mésothéliome péricardique, péritonéale et de la vaginale testiculaire.
- Les articles dont l'article entier n'étaient pas disponibles sur PubMed ou les sites des éditeurs.

## **II-3) Population de l'étude**

Lors de cette étude rétrospective monocentrique, l'inclusion concernait des patients atteints d'un MPM, ayant bénéficié d'une chirurgie de résection à but curatif ie pleuro-pneumonectomie (EPP), ou une pleurectomie décortication (P/D) ou une pleurectomie décortication associée à une photothérapie dynamique (PDT), mais pour lesquels l'acte chirurgical initialement envisagé - lors du bilan pré opératoire - était une P/D. La chirurgie devait avoir été réalisée dans le service de chirurgie

thoracique du Pr. Henri PORTE à l'hôpital Calmette au CHRU de Lille entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 8 Mars 2017.

La sélection des patients a été faite en croisant les données médico-économiques du logiciel CoRa activité®, les « cahiers de bloc opératoires », et le diagnostic anatomopathologique dont le compte rendu était disponible dans le logiciel Sillage® - dossier informatisé du patient. Ceci, afin de retenir les patients ayant bénéficié d'une chirurgie curative à type d'EPP, de P/D ou de PDT, pour le traitement d'un MPM prouvé sur l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire réalisée dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHRU de Lille du Pr. Marie-Christine COPIN. La période avait pour but d'inclure tous les malades traités chirurgicalement dans un but curatif à compter de l'année où il fut réalisé dans le service la première P/D soit en 2009, et l'inclusion se termina le 8 Mars 2017 veille de l'intervention du prochain patient qui bénéficia d'une P/D.

#### II-3-1) Les critères d'inclusion de cette étude rétrospective furent :

- Un diagnostic de certitude de MPM lors du traitement chirurgical curatif établie par le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHRU de Lille du Pr. Marie-Christine COPIN ;
- Une chirurgie en intention de traiter à but curatif et à type de P/D initialement envisagée et effectuée dans le service de chirurgie thoracique du Pr. Henri PORTE à l'hôpital Calmette au CHRU de Lille ;
- Une période entre le 1<sup>er</sup> janvier 2009 et le 8 Mars 2017 ;

- Les traitements néo-adjuvants, adjuvants et délivrés lors des récurrences comme la chimiothérapie et la radiothérapie pouvaient être délivrés aux patients en dehors du CHRU de Lille et du Centre Oscar Lambret et notamment dans les hôpitaux de référence du patient dans les Hauts de France mais aussi ailleurs en France.

#### II-3-2) Les critères d'exclusion de cette étude rétrospective furent :

- Toute chirurgie à visée palliative sans intention de résection macroscopiquement complète ;
- Les dossiers médicaux incomplets ;

#### **II-4) Recueil des données**

Les données de chaque patient étaient recueillies en consultant le « dossier médical papier du patient » et le « dossier médical informatisé du patient » du service de chirurgie thoracique du Pr. Henri PORTE à l'hôpital Calmette au CHRU de Lille, mais aussi du service de chirurgie générale digestive, thoracique et vasculaire du Centre hospitalier de Dunkerque, du service de chirurgie générale digestive, thoracique et vasculaire du Centre hospitalier de Calais. Le Centre Oscar Lambret à Lille, le Centre Andrée Dutreix à Dunkerque, la Clinique des Flandres de Grande Synthe, le centre Joliot-Curie de St Martin Les Boulogne, le CHRU d'Amiens, le centre hospitalier de Toulon et d'Angoulême étaient contactés afin de collecter les données relatives aux patients ayant reçu un traitement dans ces centres pour leur MPM.

Les données de chaque patient étaient collectées à partir de la première consultation au CHRU de Lille concernant le MPM avec la recherche de données antérieures relatives au MPM dans le centre hospitalier de référence si le patient était adressé par un autre centre. Ce recueil de données était réalisé jusqu'à la dernière information retrouvée dans les dossiers médicaux informatiques et papiers des patients *ie* date de dernières nouvelles ou date de décès. Ce recueil de données s'est achevé le 8 Mars 2017, veille de l'intervention du prochain patient.

### **II-5) Traitement des données**

Les données étaient collectées au sein d'un fichier Excel® de Microsoft® et étaient anonymisées. Ces données comprenaient entre autre, des données administratives, d'exposition à l'amiante, les circonstances et moyens de diagnostics, le bilan préopératoire fonctionnel et d'extension, les modalités du traitement chirurgical ainsi que les données des suites post-opératoires, les traitements néo et adjuvant, mais aussi les données de récurrences et leurs traitements ainsi que les données relatives à la mortalité des patients issus de cette cohorte.

### **II-6) Le diagnostic chirurgical du MPM**

Tous les patients opérés dans le service à visée curative avaient un diagnostic de MPM posé avec certitude. Le diagnostic avait été posé à la suite d'une thoracoscopie diagnostique réalisée dans le service de chirurgie thoracique du Pr. Henri PORTE au CHRU de Lille ou dans des hôpitaux périphériques. Enfin, certains patients ont bénéficié d'un diagnostic par pleuroscopie médicale ou biopsie sous

contrôle scanner. Un diagnostic posé par une biopsie à l'aveugle ou une cytologie pleurale simple n'était pas accepté.

En pratique clinique quotidienne, chaque patient qui présente un épanchement pleural associé à une notion d'exposition à l'amiante - quel que soit le type d'exposition - et qui nous était adressé, se voyait proposer la réalisation d'une thoroscopie à visée diagnostique sous anesthésie générale conformément aux recommandations établies à l'heure actuelle, pour poser le diagnostic de MPM - Grade A -(68) (69) (39). La réalisation d'une thoroscopie diagnostique qui permet d'obtenir une quantité suffisante de tissu pleural pathologique et « sain » pour les analyses histopathologiques. Cette intervention a une sensibilité et spécificité de plus de 95% et une morbidité faible de moins de 5%. Cette intervention a l'avantage de permettre l'exploration de toute la cavité thoracique afin d'apprécier macroscopiquement l'envahissement des différentes surfaces pleurales. De plus, lors des gestes de biopsies, on peut estimer l'envahissement de ces différentes structures. Les photos (données personnelles) « atteintes de la plèvre pariétale antérieure (a) et diaphragmatique (b) par un MPM sont des photos issues d'une thoroscopie diagnostique ayant permis de poser le diagnostic de MPM de forme épithélioïde chez un patient opéré ensuite par P/D).

Figure « Photos d'atteintes de la plèvre pariétale antérieure (a) et diaphragmatique (b) »

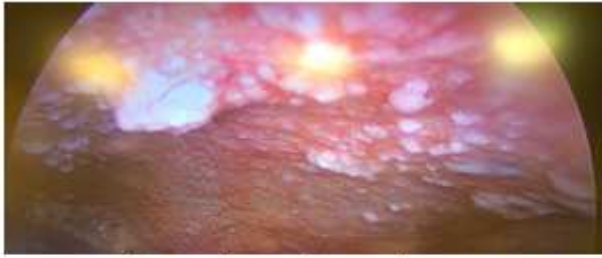
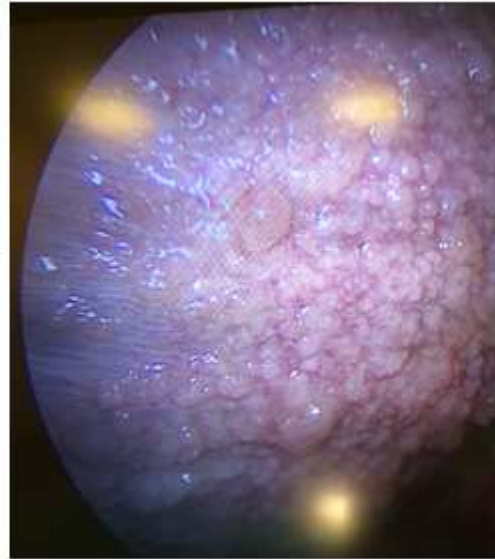


Photo a: Plèvre pariétale antérieure siège d'une macro et d'une micronodulation et de lésions hyperhémiques.

Photo b: Plèvre diaphragmatique et diaphragme sièges d'une macro nodulation

Photos prises lors d'une thoroscopie diagnostique qui permis de poser le diagnostic d'un MPM épithélioïde chez un patient qui bénéficia par la suite d'une P/D (Données personnelles)



Les tissus prélevés étaient ensuite analysés par un médecin anatomopathologiste. Le diagnostic de MPM n'est pas évident à poser, et nécessite l'expertise d'un médecin expérimenté. Ainsi, après établissement du diagnostic anatomopathologique par un médecin anatomopathologique du CHRU de Lille ou d'un autre laboratoire anatomopathologique, une double relecture était systématiquement organisée par le réseau MESOPATH. Il était aussi réalisé depuis 2011 la déclaration à l'Institut National de Veille Sanitaire (INVS) - cette pathologie étant devenue la 31<sup>ème</sup> maladie à déclaration obligatoire (42).

Le patient qui se voyait poser le diagnostic de MPM était orienté vers la consultation de médecine professionnelle afin de rechercher une exposition professionnelle à l'amiante pour une reconnaissance en maladie professionnelle au titre des tableaux n°30 et n°30 bis du régime générale et n°47 du Régime agricole. Dans le cadre de l'indemnisation versée par le Fond d'Indemnisation des Victimes de

l'Amiante (FIVA), tout document était remis au patient à sa demande pour qu'il puisse constituer son dossier de demande d'indemnisation.

## **II-7) Sélection des patients en vue d'une prise en charge chirurgicale curative**

Le « processus de sélection » des patients est un processus complexe avec pour objectif de sélectionner les patients qui pourront tirer le meilleur avantage d'un traitement multimodal incluant une chirurgie à visée curative.

Ce « processus de sélection » débutait dans les suites immédiates de la chirurgie diagnostique, en amont de la réception de l'analyse anatomopathologique. En effet, grâce aux données cliniques d'évolution post opératoire de la chirurgie diagnostique, et dans l'hypothèse d'un MPM, si l'équipe médico-chirurgicale jugeait le patient apte à pouvoir bénéficier d'un traitement multimodal, différents examens étaient programmés en anticipation afin de gagner jusqu'à 3 semaines dans cette programmation et ainsi anticiper l'intervention curative.

Les différentes étapes de ce « processus de sélection » comprenaient le bilan d'extension qui, par différents examens, permettait d'évaluer l'extension locorégionale voire à distance du MPM mais aussi un bilan fonctionnel afin d'évaluer les conséquences fonctionnelles du MPM chez le patient et estimer sa « marge de tolérance » du traitement multimodal et de la chirurgie curative. L'ensemble de ces deux bilans distincts était réalisé selon les propositions et les recommandations établies sous l'égide de l'IASLC, de l'IMIG et de l'ERS (Société Respiratoire Européenne) (3,70) .

Dès l'obtention de l'analyse anatomopathologique, le patient était vu en consultation d'annonce par notre équipe. Ainsi, en cas de forme épithélioïde, et si l'équipe médico-chirurgicale avait jugé que le patient pouvait tirer bénéfice d'une chirurgie curative, le patient se voyait proposer un traitement multimodal comprenant une chirurgie à visée curative, une chimiothérapie adjuvante et une radiothérapie sous réserve du bilan d'extension et fonctionnel. Si le patient acceptait ce projet thérapeutique, les différents examens de ces bilans d'extension et fonctionnels étaient organisés. Le patient bénéficiait d'un délai de réflexion et était revu en consultation. Si le patient était jugé trop fragile à la vue de ses antécédents médico-chirurgicaux et de son score de PS (Performance Status) - et/ou si l'analyse anatomopathologique confirmait le diagnostic d'un MPM de forme sarcomatoïde, le patient se voyait proposer un traitement médical comprenant une chimiothérapie et une radiothérapie des cicatrices de la chirurgie diagnostique. Son dossier était présenté en RCP - Réunion de Concertation Pluridisciplinaire - et la décision lui était communiquée en consultation et le patient était alors adressé en onco-pneumologie.

## **II-8) Le bilan d'extension**

Il comprenait la réalisation d'un scanner thoracique injecté, qui est l'examen clé de l'évaluation de l'extension locale du MPM. En effet, grâce à cet examen, il est possible de mesurer les « plèvres épaissies », d'estimer l'infiltration du parenchyme pulmonaire et de certains espaces intercostaux(71). Néanmoins l'interprétation peut être faussée par un antécédent de talcage. L'IRM thoracique n'est pas utilisée en routine et n'est pas recommandée à l'exception de l'analyse de la plèvre péricardique voire de l'extension au myocarde, du diaphragme et de l'invasion du fascia



endothoracique en certains endroits(71). Le TEP-TDM est un examen utile à l'évaluation de l'extension régionale notamment en la mesure d'hyper métabolismes ganglionnaires homolatéraux et/ou controlatéraux. Néanmoins, ces hyper métabolismes sont à interpréter avec précaution car ils correspondent souvent à des ganglions anthracosiques chez des patients « empoussiérés ». Ainsi, en cas de doute sur une atteinte N2 ou N3, il était réalisé un médiastinoscopie qui permettait à l'inverse de l'EBUS de prélever un matériel histologique plus important afin de renforcer ou d'infirmer le diagnostic de l'atteinte ganglionnaire N2 et/ou N3. Le TEP-TDM est aussi utile à l'évaluation à distance, mais était complété systématiquement par une coelioscopie diagnostique, et une thoracoscopie controlatérale en cas de doute sur une atteinte pleurale controlatérale. Le TEP-TDM est un examen d'interprétation difficile en ce qui concerne l'évaluation locale du MPM car un antécédent de thoracoscopie et le talcage entraînaient un hyper métabolisme lié à une inflammation non spécifiquement tumorale et le sous type sarcomatoïde est très peu hypermétabolique au TEP-TDM(72).

Une imagerie cérébrale à type d'IRM ou à défaut un scanner étaient réalisés afin de s'assurer de l'absence de lésion cérébrale, néanmoins, ce genre de métastase est rare dans le MPM.

De plus, chaque patient présentant un antécédent d'intoxication tabagique bénéficiait d'une fibroscopie bronchique afin de ne pas méconnaître de lésion endoluminale bronchique néoplasique.

## **II-9) Le bilan fonctionnel**

Le bilan fonctionnel est un bilan « traditionnel » en préopératoire de toute intervention en chirurgie thoracique. Il comprenait la réalisation d'EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires) avec mesure du VEMS (volume expiratoire maximal seconde) et de la DLCO (diffusion libre du monoxyde de carbone). Une scintigraphie de ventilation/perfusion était réalisée afin de mesurer l'impact du MPM sur la fonction respiratoire et la capacité respiratoire prédictive post-opératoire après P/D et EPP. Un bilan cardiaque était réalisé comprenant une échocardiographie transthoracique, et une échocardiographie trans oesophagienne en cas de mauvaise échogénicité du patient et une échographie doppler des troncs supra-aortiques. Chaque patient bénéficiait d'un test d'effort en la réalisation du test de marche qui consistait en l'ascension en une fois sans arrêt à son rythme de quatre des cinq étages de l'hôpital Calmette. Ce test prédit une VO<sub>2</sub>max d'au moins 20mL/kg/min en cas de réussite. En cas d'échec de ce test, une épreuve d'effort était réalisée afin de mesurer avec certitude la VO<sub>2</sub>max. Au besoin, le patient se voyait proposer une réhabilitation respiratoire.

Chaque patient était vu en consultation d'anesthésie où le score ASA était donné.

Tout patient bénéficiait aussi d'une consultation avec l'équipe de kinésithérapie du service qui expliquait à ce dernier les exercices à réaliser au domicile et les exercices qui seraient réalisés en post opératoire afin de renforcer l'activité physique du patient et son adhésion au projet thérapeutique ; l'objectif final étant une diminution de la morbidité liée à la chirurgie.

Une consultation avec la diététicienne du service était organisée afin d'éduquer le patient quant aux bonnes règles hygiéno-diététiques à instaurer dans le cadre du MPM en préopératoire. Ainsi en cas de dénutrition, définie par une albuminémie inférieure à 35g/L, le patient, avec son accord, se voyait poser lors de la coelioscopie diagnostique une jéjunostomie d'alimentation jusqu'en 2015. En effet à partir de cette année, il fut réalisé la pose systématique de cette jéjunostomie d'alimentation chez tout patient, car le MPM, et le traitement chirurgical compliqué ou non, entraînent un hyper catabolisme bien plus important que les ingestas capables d'être absorbés par un patient opéré ce qui entraîne inexorablement une dénutrition.

Tout patient présentant une intoxication tabagique active bénéficiait d'une consultation d'aide à l'arrêt du tabac, afin de cesser sa consommation de tabac. Le patient pouvait alors selon les conseils de l'IDE de tabacologie et selon ses souhaits bénéficier de substituts nicotiques sous les différentes formes connues (Patch transdermique, inhalateur, gommes à mâcher...). Par ailleurs, il était exigé un arrêt total du tabac au moins quatre semaines avant l'intervention qui était reportée en cas d'absence de sevrage tabagique.

Par ailleurs, tout patient présentant à la consultation préopératoire un mauvais état bucco-dentaire, était adressé en consultation chez son dentiste ou au CHRU de Lille afin de procéder aux soins nécessaires ce qui permettait d'éliminer un foyer infectieux post-opératoire potentiel.

A l'issue de ces examens, le patient était revu par l'équipe chirurgicale, les résultats lui étaient communiqués, et si le patient présentait un MPM accessible à un

geste chirurgical curatif, en l'absence de contre indication carcinologique ou fonctionnelle et anesthésiques, son dossier était alors présenté en RCP afin de valider le projet thérapeutique multimodal associant une chirurgie curative à type d'EPP, de P/D ou de PDT.

## **II-10) Les procédures chirurgicales dans le cadre du traitement multimodal : des éléments de choix en faveur d'une EPP ou d'une P/D à leurs spécificités**

### **II-10-1) Les éléments de choix en faveur d'une EPP ou d'une P/D**

A l'exception du traitement chirurgical curatif par PDT qui est un essai de phase II et qui a débuté dans le service de chirurgie thoracique du Pr. Henri PORTE à l'hôpital Calmette au CHRU de Lille le 22 Février 2016 et qui imposait une chirurgie à type de P/D, chez certains patients un projet chirurgical précis - EPP ou P/D - pouvait être défini d'emblé.

Notre objectif, et notre pratique étaient et sont de « décortiquer le plus possible » quand cela était, et est possible, tout en réalisant une résection macroscopiquement complète. Néanmoins, en préopératoire à l'issu des bilans fonctionnels et d'extension, si un malade présentait un MPM qui entraînait un « tableau de pneumonectomie fonctionnel » c'est à dire une amputation quasi-complète des possibilités de ventilation et de perfusion du poumon homolatéral au MPM, et si le patient avait un bilan d'extension négatif, et un bilan fonctionnel correct malgré ce tableau de pneumonectomie fonctionnelle, il était validé d'emblée une EPP par l'équipe anesthésique et chirurgicale et aussi par l'équipe pluridisciplinaire

en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Ces présentations cliniques étaient vues chez des patients présentant un MPM infiltrant particulièrement le parenchyme pulmonaire. Dans tous les autres cas, la décortication primait et prime encore aujourd'hui. Une EPP était décidée en per opératoire sur l'un des deux critères suivants. Après la décortication de la plèvre viscérale si le parenchyme pulmonaire présentait un défaut majeur de ré-expansion, des fuites aériennes importantes ne permettant pas à ce dernier d'être ventilé correctement (perte majeure du volume minute) une EPP était réalisée. En cas d'envahissement pariétal majeur et diffus qui faisait poser l'indication et la nécessité de réaliser une radiothérapie pariétale adjuvante afin d'éradiquer un résidu tumoral microscopique. Systématiquement, le patient bénéficiait lors des consultations préopératoires d'une information claire, loyale et adaptée qui détaillait cette possibilité thérapeutique.

#### II-10-2) Les traitements chirurgicaux : nos pratiques selon les définitions établies

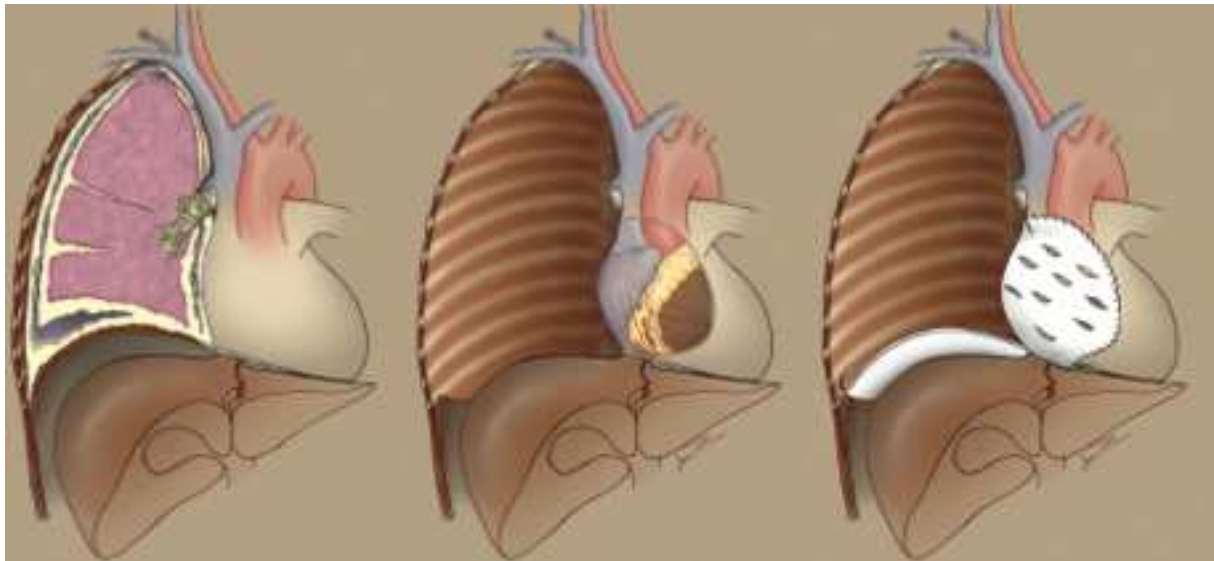
Toutes les interventions chirurgicales en intention de traiter dans un but curatif se sont déroulées dans le service du Pr. Henri PORTE à l'hôpital Calmette au CHRU de Lille. Les trois types de d'intervention chirurgicale : EPP, P/D et PDT ; avec l'objectif d'une résection macroscopiquement complète ; furent réalisés selon les « Guidelines » et définitions établies par les experts de l'IASLC et de l'IMIG dans les deux articles de David Rice *et al.*, paru en Août 2011 dans *Journal of Thoracic Oncology* (70) et en Novembre 2012 dans *Annals of Cardiothoracic Surgery* (73) avec pour la PDT une première étape chirurgicale de P/D dans les règles établies

précédemment et une seconde étape de photothérapie dynamique selon le protocole établi par Joseph S. Friedberg (56).

Les particularités de ces trois interventions sont:

- l'EPP *ie* la pleuropneumonectomie (Figure « Schéma de la pleuropneumonectomie) : Intervention qui consiste en la résection « en bloc » de la plèvre pariétale, de la plèvre viscérale et du poumon homolatéral, mais aussi du péricarde et du diaphragme si ces deux dernières structures sont envahies par le MPM.

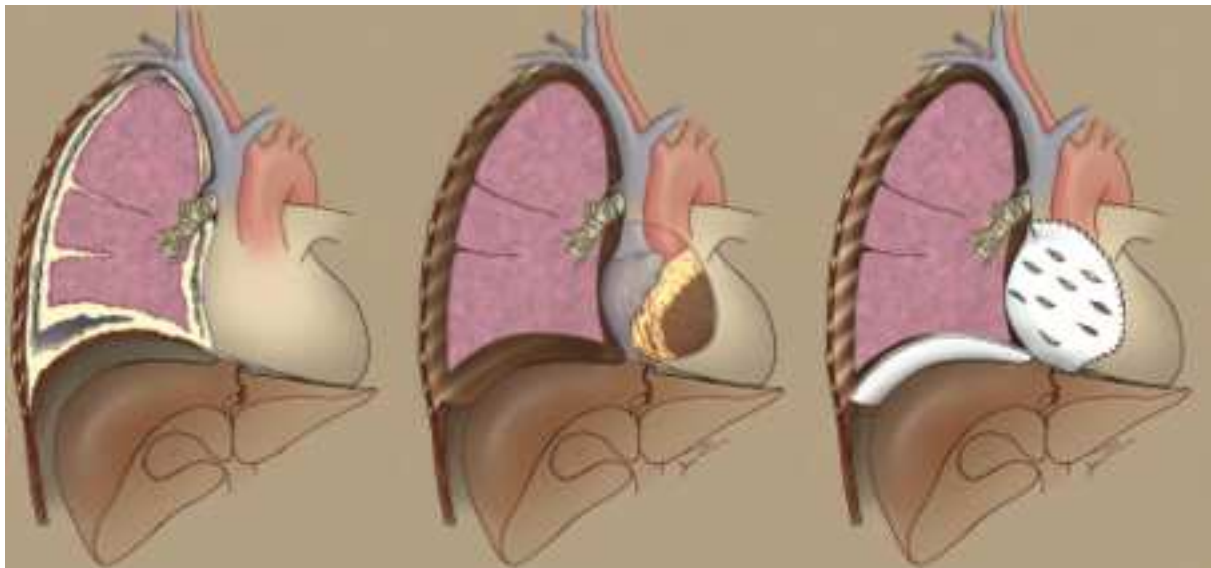
[Figure « Schéma de la Pleuropneumonectomie - EPP - par Rice et al.,\(73\)](#)



- La P/D *ie* la pleurectomie décortication (Figure « Schéma de la pleurectomie décortication) : appelée pleurectomie décortication élargie au lieu de radicale car ce second terme implique une résection tumorale complète, hors l'on ne peut garantir l'existence d'un résidu tumoral

microscopique, tout au moins sur le poumon. Ce dernier point fait débat, car *quid* des marges de résection pariétales, et des organes médiastinaux ? Peut-on garantir l'absence de résidu tumoral microscopique ? Au cours de cette intervention, sont réséqués la plèvre pariétale, la plèvre viscérale en laissant le poumon en place, mais aussi en cas d'envahissement tumoral le péricarde et le diaphragme. Au cours des années et de l'expérience acquise par l'équipe chirurgicale, la technique de décortication pulmonaire a évolué. Initialement et selon les « Guidelines » cette décortication n'était réalisée qu'en regard des lésions d'allures néoplasiques avec une marge périphérique de sécurité et sans « creuser » le parenchyme pulmonaire. L'objectif étant un compromis entre une résection macroscopiquement complète et un moindre volume de fuites aériennes parenchymateuses lors de la ventilation mécanique. Depuis environ 2013, la décortication est réalisée sur l'ensemble du poumon afin de réséquer « toute » la plèvre viscérale y compris les zones macroscopiquement saines. Cela entraîne une majoration des fuites aériennes mais qui restent compatibles avec une expansion et une ventilation pulmonaire efficace.

Figure « Schéma de la Pleurectomie Décortication - P/D - par Rice et al.,(73)



- La P/D *ie* la pleurectomie décortication suivie d'un lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® : La particularité est ici qu'à l'issue de la P/D détaillée ci dessus, était et est réalisé en fin d'intervention, un lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® selon le protocole établi et publié par le Dr. L Lang-Lazdunski de Londres (Royaume-Uni) (55,74). Ainsi en fin d'intervention une fois la P/D macroscopiquement complète effectuée, était et est réalisé un lavage de la cavité pleurale avec une solution de sérum salé isotonique à 41°C de température contenant 10% de Bétadine® dermique. Une solution de 4 à 5 litres était préparée, et des lavages successifs étaient réalisés pour une durée totale de 20 minutes. A l'issu de ces lavages, la totalité de cette solution était aspirée et la fermeture thoraco-pariétale était réalisée selon notre pratique habituelle.
- La PDT *ie* pleurectomie décortication suivie de la photothérapie dynamique : le patient bénéficiait 48h avant la chirurgie curative de l'injection intra veineuse d'un photo sensibilisateur, le Photofrin® puis



bénéficiait d'une photo protection en l'absence de l'exposition directe à la lumière naturelle avant, pendant et dans les 30 jours qui suivirent l'intervention. L'intervention consistait en une P/D classique détaillée ci dessus, mais à la fin de l'intervention, l'on l'utilisait une sonde laser - à 630nm - qui éclairerait l'ensemble de la cavité thoracique, afin de délivrer une dose de 60 J/cm<sup>2</sup>. Pour mesurer cette énergie délivrée, 7 capteurs étaient placés dans la cavité, par ailleurs remplie d'une solution saline contenant 0,01% d'intralipide. Cette solution a pour effet de permettre une meilleure diffusion de l'énergie lumineuse. Ce traitement était en moyenne délivré durant 45 minutes à une heure. Les effets anti-tumoraux et cytotoxiques de ce traitement sont : - d'une part oxygène-dépendant *ie* le photo sensibilisateur en présence d'oxygène et stimulé par la lumière laser, va permettre la production de dérivés réactifs de l'oxygène entraînant des lésions cellulaires importantes qui dans la cellule cancéreuse dépassent les capacités de réparation entraînant la mort de cette dernière ; - mais aussi oxygène-indépendant en la transmission directe de l'énergie du photo sensibilisateur stimulé à d'autres éléments comme l'eau(75-77). A ce jour les mécanismes d'action connus de la PDT sont une action directe cytotoxique anti tumorale, une destruction des néo-vaisseaux, et l'amplification de la réponse immunitaire anti-tumorale(78-80). Ces effets sont modulés selon le type de photo sensibilisateur, la dose du photo sensibilisateur, le type de source lumineuse laser, la durée d'exposition à la source lumineuse, le type de tissus cible et la concentration en oxygène de ce dernier(75).

Les points communs de ces trois interventions sont :

- l'abord chirurgical : Les patients étaient et sont installés en décubitus latéral, et une thoracotomie postéro-latérale était et est systématiquement réalisée, avec préservation de chef antérieur du muscle grand dorsal. Les ouvertures thoraciques furent et sont réalisées au bord supérieur de la 6<sup>ème</sup> et de la 9<sup>e</sup> côte ou alors il était et est réalisé la costectomie de la 5<sup>ème</sup> ou de la 6<sup>ème</sup> côte selon les constatations anatomiques per opératoires. La seconde thoracotomie inférieure a pour objectif de mieux exposer les culs de sac costo-diaphragmatique postérieur et antérieur. Néanmoins, chez certains patients ayant un thorax de plus petite taille, une seule thoracotomie permettait une exposition optimale.
- La pleurectomie pariétale et médiastinale : La première étape de l'intervention est la libération de la tumeur de la paroi thoracique latérale, postérieure, antérieure, supérieure, mais aussi du médiastin. Les côtes étaient « squeletisées ». En cas de tumeur infiltrant fortement la paroi, une costectomie de la côte envahie était réalisée, et les espaces intercostaux envahis étaient réséqués. Une plaque non résorbable de Mersuture® était utilisée afin de réaliser la reconstruction pariétale.
- L'abord médiastinal antérieur était réalisé en enlevant la graisse médiastinale antérieure et pré-péricardique avec pour objectif de séparer la tumeur du péricarde. Dans le cas inverse où la tumeur ne pouvait être individualisée du péricarde, il était réalisé une péricardectomie partielle en respectant le nerf phrénique qui était « pelé » sur toute sa longueur. Une reconstruction péricardique était systématiquement réalisée après

péricardectomie en utilisant une plaque résorbable Vicryl® à mailles larges pour prévenir toute luxation cardiaque.

- Le diaphragme était abordé d'abord par le récessus costo-diaphragmatique afin de séparer la tumeur du muscle diaphragmatique à proprement parler. Dans les cas où la tumeur rendait indissociable cette dernière du muscle, il était réalisé la résection en bloc du diaphragme, avec préservation du péritoine. Au décours, la reconstruction de cette barrière anatomique était réalisée par la mise en place d'une plaque non résorbable de Mersuture®.
- Le poumon : A ce stade de l'intervention, en cas d'EPP, il était réséqué « en bloc » avec le reste de la tumeur, et une pneumonectomie était réalisée après dissection du hile. En cas de P/D et de PDT, l'ensemble de la plèvre viscérale était, ces trois dernières années, réséquée dans sa totalité sans se limiter aux lésions tumorales, avec un soin particulier aux scissures et au hile. Les années précédentes, la plèvre viscérale était réséquée au pourtour des nodules tumoraux, les emportant ainsi avec une marge de sécurité. Cette pleurectomie viscérale était réalisée sur poumon ventilé ou sur poumon inflaté sur C-PAP. En cas d'infiltration tumorale pulmonaire, des résections atypiques à la pince automatique étaient réalisées.
- Le curage ganglionnaire : systématique au décours de ces trois interventions, il intéressait les ganglions intercostaux postérieurs, mais aussi les ganglions de la chaîne mammaire interne, les ganglions hilaires, médiastinaux et interlobaires.

## **II-11) Les traitements adjuvants dans le traitement multimodal**

Chaque dossier de patient était présenté en RCP. Les dossiers étaient discutés à trois reprises au moins. La première fois dès l'obtention du diagnostic anatomopathologique, à ce moment là, notre équipe présentait en plus des données cliniques préliminaires, et du diagnostic anatomopathologique, les constatations per opératoires qui permettaient d'envisager un traitement multimodal comprenant une chirurgie à type de P/D ou d'EPP le cas échéant. Il était alors validé une prise en charge chirurgicale dans le cadre d'un traitement multimodal sous réserve d'un bilan pré opératoire fonctionnel et de résectabilité compatible avec un temps chirurgical. Le dossier était présenté de nouveau par notre équipe à l'issue du bilan pré opératoire et était validé la décision d'un traitement multimodal incluant une chirurgie. A l'inverse, en cas de progression de la maladie la rendant irrésécable, ou si le patient présentait une contre-indication à la chirurgie, le patient, récusé, était orienté vers un traitement médical associant une chimiothérapie et une radiothérapie des cicatrices.

En post opératoire, le dossier du patient était de nouveau présenté en RCP où il était confronté à l'état clinique post opératoire, les données anatomopathologique et le délai de délivrance estimé des traitements adjuvants. Ainsi notre objectif était en cas de P/D de débiter par la chimiothérapie dans les 2 à 3 mois qui suivaient cette intervention. Chez les patients chez qui les complications post opératoires avaient altéré l'état clinique et ne permettaient pas la délivrance de cette chimiothérapie une surveillance était alors validée. La chimiothérapie était délivrée, le plus souvent, après la pose d'une chambre implantable. Cette chimiothérapie associait un sel de

platine : Cisplatine ou Carboplatine en fonction de l'état général et des comorbidités ;  
au Pemetrexed pour 4 à 6 cycles.

Le protocole de radiothérapie, lui, différait en fonction de l'intervention réalisée. Cette radiothérapie était délivrée en premier lieu avant la chimiothérapie chez les patients ayant bénéficié d'un EPP. Dans ce cas, elle devait être délivrée dans les 2 à 3 mois qui suivaient l'intervention. Elle consistait en une irradiation de l'ensemble de la cavité selon la technique en modulation d'intensité (IMRT) à la dose de 54Gy sur, en moyenne, 5 semaines de traitement. Chez les patients ayant bénéficié d'une P/D, la radiothérapie consistait en une irradiation des cicatrices chirurgicale à la dose de 21Gy en 3 séances et était débutée autour des deux premières séances de chimiothérapie. Dans le cadre de l'essai PDT, la radiothérapie des cicatrices devait être délivrée avant la chimiothérapie. Enfin chez tous ces malades, si en per opératoires des zones pariétales étaient le siège d'une infiltration majeure, elles pouvaient bénéficier d'une irradiation complémentaire après expertise des radiothérapeutes.

## **II-12) Le suivi**

Les patients étaient suivis en consultation conjointement par notre service de chirurgie, en collaboration avec le pneumologue référent du patient, son onco-pneumologue, et son oncologue.

La surveillance carcinologique était assurée par un examen clinique semestriel (par notre équipe, le pneumologue et l'onco-pneumologue référent), et complété par un scanner thoracique, un TEP scanner et une imagerie cérébrale. En

cas de suspicion de progression, chaque dossier était discuté en RCP et les investigations complémentaires nécessaires programmées le cas échéant.

### **II-13) Les récurrences**

Les récurrences de MPM ont été classées en récurrence : - locale en cas de métastase au sein de l'hémithorax opéré, et/ou de la paroi thoracique homolatérale ; - à distance en cas de métastase en dehors de l'hémithorax opéré et de la paroi thoracique homolatérale au MPM initial ; - locale et à distance en cas de métastases diffuses selon les deux définitions précédentes. Le diagnostic de récurrence et la date de récurrence étaient fixés à la date de la RCP où après relectures des différents examens d'imagerie : scanner(s) et TEP scanner ; cette dernière était affirmée. Si aucun compte rendu de RCP n'était disponible, la date de récurrence était fixée au premier examen - radiologique, biologique ou anatomopathologique - affirmant cette dernière.

### **II-14) Analyses statistiques**

Les données étaient collectées sur le logiciel Excel (Microsoft Company®). Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel GraphPad Prism® version 6 et le logiciel Excel (Microsoft Company®). Les variables qualitatives étaient exprimées selon leur fréquence et incidences et par des pourcentages. Les variables quantitatives étaient présentées sous la forme de moyenne et de son écart type à 95% (soit 2 écarts-types) et de médiane. Respectivement un test paramétrique et un test de Chi2 ou de Fischer étaient réalisés. L'étude des survies était faite selon la

méthode de Kaplan-Meier. Les valeurs de  $p < 0,05$  furent considérées significatives statistiquement. Les graphiques ont été réalisés sur les logiciels GraphPad Prism® version 6 et Excel (Microsoft Company®).

## **III - Résultats**

### **III-1) Epidémiologie du mésothéliome pleurale malin**

#### **III-1-1) Les données de l'OMS**

Delgermaa V *et al.*, en 2011 publièrent les données de mortalité enregistrées à l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) depuis 1994 - date de début d'enregistrement du Mésothéliome à l'OMS - jusqu'en 2008. Ainsi, le Mésothéliome était responsable de 92 253 décès sur ces 15 années, dans 83 pays. Le MPM concernait 41,3% des cas, 43,1% des mésothéliomes n'avaient pas leur origine précisée, le péritoine était envahi dans 4,5% des cas, le péricarde dans 0,3% des cas, et les autres sites et les sites non reportés étaient retrouvés dans 10,8% des cas. L'Europe rassemblait 54% des cas, les USA 25,9%, l'Asie 13% et l'Océanie 4,6% des cas. Le sexe ratio homme femme est de 3,6 :1, et l'âge médian de décès est de 70 ans. De plus, les 5 pays reportant le plus grand nombre de décès durant cette période sont : - Les Etats-Unis d'Amérique avec 17 062 décès ; - le Royaume-Uni avec 13 517 décès ; - le Japon avec 11 212 décès ; - l'Allemagne avec 9 569 décès et ; - la France avec 6 608 décès. L'analyse statistique finale fut effectuée sur les 10 pays concentrant la plus forte mortalité liée au mésothéliome. Ainsi, l'incidence annuelle de la mortalité observée aux Etats-Unis d'Amérique décroissait de 0,84%, mais progressait en Europe de 3,44% et au Japon de 3,46%. Néanmoins, ces chiffres représentent la mortalité liée au mésothéliome pour 29% de la population mondiale - en 2000 - plus particulièrement sur 95% de la population des pays



développés, 27% de la population des pays dits en voie de développement et 1% de la population des pays dits faiblement développés.

Les données d'exposition à l'amiante sont en effet associées au caractère de développement économique des pays. L'évolution de la mortalité est associée à l'utilisation et à l'exposition à l'amiante mais il manque des données issues des pays en voie de développement qui eux utilisent encore beaucoup ce matériau ce qui pourraient influencer fortement cette mortalité (81).

Ainsi parmi les pays connus comme exploitant et utilisant l'amiante encore aujourd'hui - 33 pays dont la Russie, le Kazakhstan, la Chine, l'Inde... - et en rapportant le ratio exposition à l'amiante / décès dans les 56 pays ayant rapporté l'utilisation de l'amiante et la mortalité, il fut calculé que 40 000 décès dus à un mésothéliome sur la même période 1994-2008 n'ont pas été déclarés - par ces 33 pays - (34).

De plus, les données d'utilisation de l'amiante rapportées pour ces 89 pays, ont permis de mettre en évidence que l'utilisation de l'amiante a doublé passant en 1970 de 65 millions de tonnes métriques à 124 millions de tonnes métriques à ce jour et que ce doublement est lié à l'extraction et à l'utilisation de l'amiante dans les pays en voie de développement et pays faiblement développés, à l'exception de la Russie, et de la Chine qui sont quant à eux des pays développés.

Le MPM est ainsi responsable à ce jour d'environ 5 000 décès annuels en Europe de l'Ouest (82) et 3 000 décès annuels aux Etats-Unis d'Amérique(83).

### III-1-2) Modèles prédictifs de mortalité liée MPM - épidémiologie future...

Les fibres d'amiante ont été utilisées de façon intensive dans les pays industrialisés depuis plus de 100 ans entraînant ainsi l'augmentation de la mortalité liée à un MPM. Ainsi en France, la mortalité liée au MPM a été multipliée par un facteur 50 chez l'homme et d'un facteur 10 chez la femme depuis 1925 à 1996 (84). L'exposition se poursuivant encore mais dans une moindre proportion - depuis l'adoption des mesures gouvernementales de limitations d'utilisation de l'amiante - et devant un long délai de latence de la maladie, des modèles ont été développés afin de « prédire » l'évolution de la mortalité liée à cette exposition à l'amiante. Ces modèles prédisent, pour la plupart d'entre eux, un accroissement de la mortalité liée au MPM pour de nombreuses années encore dans le monde. Ces modèles ont un rôle médico-économique. Certains de ces modèles prédictifs étant demandés/soutenus par des gouvernements, qui, pour nombre d'entre eux ont engagé des procédures d'indemnisation des victimes de l'amiante à l'image du FIVA en France. C'est ainsi que le « coût » de l'amiante est estimé pour les 40 années à venir, à près de 200 milliards de dollars américains aux Etats Unis d'Amérique et en Europe à près de 80 milliards de dollars américains (85).

Ainsi pour la France, Banaei A *et al.*, estiment que le pic de mortalité lié au MPM se situerait autour de 2030 avec de 820 à 1300 décès annuels chez les hommes âgés de 50 à 79 ans (84). Gilg Soit ilg A *et al.*, ont estimé que le nombre annuel de décès liés au MPM allait progresser de 550 hommes en 1996 à 1040 hommes en 2020 et chez les femmes que ce nombre de décès annuel serait stable à 115 durant cette même période. Néanmoins, l'analyse des données issues du

registre français des cancers (FRANCIM) et du Programme National de Surveillance du MPM (PNSM) réalisée par Le Stang N *et al.*, a fait suggérer qu'un début de baisse de l'incidence des cancers pleuraux chez l'homme avait débuté depuis 2000 après une augmentation progressivement continue de cette dernière depuis les années 1980 (86). Si les données venaient à se confirmer, cette diminution de l'incidence chez l'homme des cancers pleuraux et du MPM de 3,4% observée entre 2000 et 2005 serait potentiellement la conséquence des lois de régulation de l'utilisation de la fibre amphibole instaurées en 1977. En parallèle, Le Stang N *et al.*, ont observé une augmentation croissante de l'incidence des cancers pleuraux et du MPM chez la femme, mais liée à un sous diagnostic rattrapé depuis 1997 (86).

D'autres pays ont aussi publié des estimations des incidences attendues du MPM, et même si ces études sont différentes, de part des niveaux d'exposition aux fibres d'amiante différents, mais aussi des différences dans leurs collections de données, et leurs analyses de statistiques, certaines sont informatives. Pour l'Europe nous retiendrons qu'en Grande Bretagne, Hodgson JT *et al.*, ont prédit avec son modèle statistique que le pic de mortalité du MPM serait atteint entre 2011 et 2015 entraînant le décès de 1950 à 2450 personnes par an (87). Qu'en Italie, il se situerait entre 2012 et 2024 et affecterait 800 personnes par an environ (88,89). Quand au Danemark, le pic d'incidence du MPM se situerait en 2015 et serait de 93 cas annuels (90). Qu'aux Pays Bas, le pic d'incidence serait en 2028 et serait de plus de 900 cas annuels (91). Outre Atlantique, aux Etats-Unis d'Amérique, l'analyse des données du SEER (programme de surveillance épidémiologique américain) a permis de prédire que le pic d'incidence du MPM se situait entre 2000 et 2004 et était de 2000 MPM annuels avant une baisse de ce dernier autour des années 2055 (92,93).

Au Canada, le pic d'incidence estimé se situait en 2012 dans le territoire excluant le Québec et en 2003 au Québec (94). En effet, le Québec est la région Canadienne qui produisait 95% de l'amiante dans ce pays. Enfin, en Australie - pays ayant un taux d'incidence du MPM très élevé - les dernières prédictions font état d'un pic d'incidence du MPM chez les hommes qui se situerait entre les années 2015 et 2025 (95).

Ces estimations réalisées n'ont pas été, pour la plupart, réactualisées et les données épidémiologiques nationales et internationales collectées n'ont pas été publiées. Néanmoins, on observe une différence nette entre ces différents pays, avec en Amérique du Nord, des pics d'incidences dépassés depuis 10 à 15 années, et en Europe, des pics d'incidence dépassés il y a 5 ans ou encore en cours. A l'inverse, en Australie le pic d'incidence débute juste. Ces variations de pics d'incidence, prédits sur l'analyse de données épidémiologiques, sont la conséquence des différentes politiques gouvernementales de protection, de limitation puis d'interdiction de l'exploitation et de l'utilisation de la fibre d'amiante et notamment de l'amphibole dans les pays cités et du délai de latence de déclaration de la maladie à la suite de l'exposition à l'amiante.

### **III-2) Population de l'étude, ses caractéristiques lors de la chirurgie et lors des récidives**

Du 1er Janvier 2009 au 8 Mars 2017, 63 patients ont été opérés dans le service du Pr. Henri PORTE pour un MPM hors procédure diagnostique. On mettra en exergue que 2 malades furent opérés à but symptomatique et un pour la prise en charge d'une pleurésie purulente à la suite de la thoracoscopie diagnostique et furent donc exclus. De plus, les 10 patients ayant bénéficié d'une EPP d'emblée ont été exclus. Ainsi 50 patients ont été inclus en intention de traiter par une P/D de leur MPM.

#### **III-2-1) Caractéristiques de la population de l'étude**

Parmi ces patients, 43 (86% de l'effectif analysé) ont bénéficié d'une P/D, 3 (6% de l'effectif analysé) d'une EPP décidée en per opératoire, 4 (8% de l'effectif analysé) bénéficièrent d'une P/D associée à la PDT. Chez ces 50 patients, 37 (74%) étaient des hommes de 66 ans d'âge médian et 13 (26%) étaient des femmes de 55 ans d'âge médian. 21 patients présentaient un MPM latéralisé à gauche et 29 à droite.

#### **III-2-2) Caractéristiques d'exposition à l'amiante**

Les données d'exposition à l'amiante, d'origine professionnelle, non professionnelle ou inconnue sont probablement sous estimées car collectées rétrospectivement pour cette analyse, et notamment pour les patients pour lesquels

l'exposition est d'origine non professionnelle ou inconnue. En effet, les patients exposés professionnellement ont bénéficié d'une consultation de médecine du travail qui a permise de mettre en exergue toutes les situations d'expositions professionnelles mais aussi d'expositions domestiques à l'amiante. Ainsi parmi les 50 patients, 37 d'entre eux (74%) ont été professionnellement exposés à l'amiante avec une durée médiane d'exposition de 34 ans. Les expositions professionnelles concernaient principalement les industries lourdes pour 8 patients, les secteurs tertiaires pour 9 patients, les secteurs secondaires et 8 patients, puis le bâtiment et la construction navale pour respectivement 6 et 5 patients (Figure « Expositions professionnelles à l'amiante par secteurs d'activités »). De plus, certains patients ont exercé plusieurs professions à risques au cours de leurs carrières. La fibre principalement rencontrée dans ces professions dans notre région était la fibre chrysotile. Chez 8 patients (16%), l'exposition à l'amiante était d'origine domestique - non professionnelle - et enfin chez 5 patients (10%) il n'a pas été possible de retrouver une exposition à l'amiante. Le tableau « Population de l'étude » reprend ces informations.

Figure « Expositions professionnelles à l'amiante par secteurs d'activités »

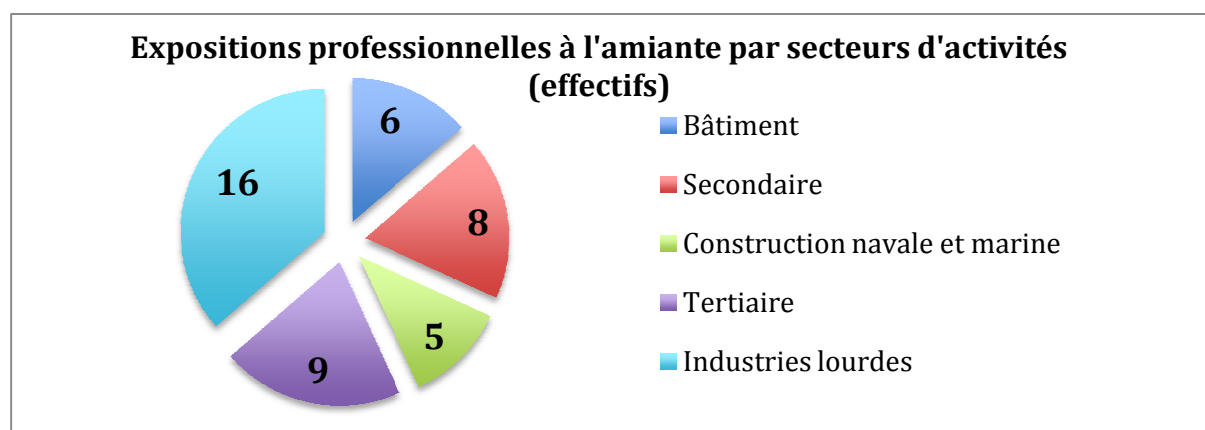


Tableau « Population de l'étude »

Population de l'étude					
		Total	P/D	EPP	PDT
Effectif	nombre de patients	50	43	3	4
	pourcentage	100%	86%	6%	8%
Sexe	hommes	37	32	3	2
	femmes	13	11	0	2
age (années)	médiane	64	64	59	64,5
	moyenne	63,1	63,2	60,7	63,3
	écart type à 95% (2 $\sigma$ )	20,9	22,1	7,6	15,5
âge des hommes (années)	médiane	66	66	59	69
	moyenne	65,0	65,2	60,7	69,0
	écart type à 95% (2 $\sigma$ )	17,2	18,0	7,6	5,7
âge des femmes (années)	médiane	55	55	NC	57,5
	moyenne	57,5	57,5	NC	57,5
	écart type à 95% (2 $\sigma$ )	26,8	29,0	NC	12,7
Exposition professionnelle à l'amiante	effectif	37	32	3	2
	durée médiane (années)	34	35	15	18
	nombre de patients suivis post exposition	5	4	0	1
Exposition non professionnelle	effectif	8	6	0	2
Exposition inconnue	effectif	5	5	0	0
Latéralité du MPM	Gauche	21	18	3	0
	Droite	29	25	0	4

### III-2-3) Circonstances et symptômes au diagnostic et modalités diagnostiques

Parmi les patients professionnellement exposés, 5 d'entre eux (10%) se sont vus diagnostiquer leur MPM au décours du suivi systématique organisé suite à leur exposition professionnelle. Les autres patients exposés se sont vus diagnostiquer leur MPM à la suite de symptômes généraux et/ou respiratoires, de façon fortuite pour un malade, ou lors du suivi oncologique pour les 3 patients aux antécédents néoplasiques et professionnellement exposés à l'amiante.

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés à l'interrogatoire des patients et qui ont permis de débiter le bilan étiologique étaient principalement une sensation dyspnéique pour 26 patients (52%) et la douleur pour 23 patients (46%). Uniquement

6 patients (12%) avaient rapporté une altération de l'état général et pour 5 d'entre eux un amaigrissement de 4kg de poids médian. Ainsi, 10 patients (20%) étaient asymptomatiques au moment du diagnostic. Ces données sont synthétisées dans le tableau « Caractéristiques cliniques des patients au moment du diagnostic du MPM ».

**Tableau « Caractéristiques cliniques des patients au moment du diagnostic du MPM »**

Caractéristiques cliniques des patients au moment du diagnostic du MPM								
	total:	50	P/D	43	EPP	3	PDT	4
	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
AEG	6	12%	6	14%	0	0%	0	0%
Amaigrissement	5	10%	5	12%	0	0%	0	0%
Perte de poids médian (kg)	4		4		NC		NC	
Douleur(s)	23	46%	22	51%	0	0%	1	25%
Dyspnée	26	52%	22	51%	2	67%	2	50%
Asymptomatique	10	20%	8	19%	1	33%	1	25%

AEG : Altération de l'Etat Général

Le diagnostic de MPM a été établi après analyse anatomopathologique et certification MESOPATH de prélèvements obtenus lors d'une thoracoscopie pour 37 patients (74%). Une thoracotomie diagnostique due être réalisée chez 9 patients (18%) devant l'impossibilité de réaliser par thoracoscopie des prélèvements anatomopathologiques de qualité. Deux patients (4%) ont bénéficié d'une pleuroscopie médicale (une en 2010 et une en 2013). Deux autres patients (4%) ont vu leur diagnostic de MPM posé à la suite d'une biopsie sous scanner. Concernant ces deux derniers patients, ils présentaient 2 masses volumineuses pleurales et le diagnostic suspecté était un processus sarcomateux ou carcinomateux autre qu'un MPM. Il fut validé en RCP de ne pas proposer d'abord complémentaire à visée diagnostic avant la réalisation de la chirurgie à visée curative. Un talcage fut réalisé chez 25 patients (50%) au décours des thoracoscopies ou thoracotomies



diagnostiques. Parmi ces 50 patients, 46 d'entre eux (92%) avaient au diagnostic un MPM de type épithélioïde, et 4 patients (8%) un MPM de type biphasique. Le tableau « Moyens utilisés pour le diagnostic anatomopathologique de MPM » reprend ces informations.

**Tableau « Moyens utilisés pour le diagnostic anatomopathologique de MPM »**

<b>Moyens utilisés pour le diagnostic anatomopathologique</b>									
Modalités diagnostiques \ Effectifs	Total: 50		P/D: 43		EPP: 3		PDT: 4		
Thoracoscopie	37	74%	30	70%	3	100%	4	100%	
Thoracotomie	9	18%	9	21%	0	0%	0	0%	
Pleuroscopie médicale	2	4%	2	5%	0	0%	0	0%	
Biopsie sous contrôle scanner	2	4%	2	5%	0	0%	0	0%	
Talcage	25	50%	20	47%	3	100%	2	50%	
Analyse anatomopathologique au diagnostic	MME	46	92%	39	91%	3	100%	4	100%
	MMB	4	8%	4	9%	0	0%	0	0%
	MMS	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%

P/D : Pleurectomie Décortication ; EPP : Pleuropneumonectomie ; PDT : Photothérapie dynamique ; MME : Mésothéliome Malin Epithélioïde ; MMB : Mésothéliome Malin Biphasique ; MMS : Mésothéliome Malin Sarcomatoïde

#### III-2-4) Antécédents, et données fonctionnelles des patients de cette cohorte

Les antécédents des patients de cette série ayant bénéficié d'une chirurgie à visée curative étaient une consommation tabagique pour 25 d'entre eux (50%) avec une médiane de 15 paquets année, mais un sevrage toujours obtenu plus de 4 semaines avant la chirurgie à visée curative. Au total 8 patients (16%) étaient suivis pour une BPCO et 4 autres (8%) présentaient une maladie respiratoire à type d'asthme (n=3) ou sarcoïdose (n=1). Un seul malade avait un antécédent de geste chirurgical thoracique - geste diagnostic exclu - homolatéral au côté du MPM qui allait être opéré. Concernant les antécédents cardiologiques et vasculaires, 3 patients (6%) avaient des antécédents de cardiopathie ischémique et étaient

porteurs de stents coronaires, 28 patients (56%) présentaient des facteurs de risque cardiovasculaires à type d'hypertension artérielle et/ou de dyslipidémie et aucun patient n'était affecté par une artériopathie ou artérite des membres inférieurs. 10 patients (20%) présentaient un antécédent de cancer et/ou d'hémopathie, mais aucun n'avait été affecté par un cancer pulmonaire ou ORL. Parmi ces 10 patients, 3 d'entre eux (6%) avaient bénéficié lors du traitement de leur cancer d'une radiothérapie thoracique pour des cancers du sein (n=2) et un pour un lymphome de Hodgkin (n=1). Le tableau « Caractéristiques physiques et antécédents des patients » reprend ces données.

**Tableau « Caractéristiques physiques et antécédents des patients en préopératoire »**

Caractéristiques physiques et antécédents des patients en préopératoire						
Effectifs et pourcentages		total:		P/D	EPP	PDT
		50		43	3	4
statut clinique OMS	0	44	88%	38	2	4
	1	5	10%	4	1	0
	2	1	2%	1	0	0
Dénutrition		11	22%	8	1	2
Tabagisme	effectif	25	50%	20	3	2
	consommation médiane (paquets année)	15		20	12	20,5
	consommation moyenne (paquets année)	19,1		20,3	10,7	20,5
	Consommation écart type à 95% (2σ) (paquets année)	28,8		28,7	10,3	55,2
Antécédent de BPCO	effectif total	8	16%	7	1	0
	stade I	2	4%	1	1	0
	stade II	5	10%	5	0	0
	stade III	1	2%	1	0	0
Antécédents de maladie respiratoire		4	8%	4	0	0
Antécédents de chirurgie thoracique (hors abord diagnostic)		1	2%	1	0	0
Antécédent de Diabète	effectif total	5	10%	4	0	1
	type 1	0	0%	0	0	0
	type 2	5	10%	4	0	1
Antécédents de cardiopathie ischémique		3	6%	3	0	0
Antécédents de maladie vasculaire		0	0%	0	0	0
Présence de facteurs de risque cardiovasculaire (HTA dyslipidémie)		28	56%	24	2	2
Antécédents de cancer et/ou hémopathie		10	20%	9	0	1
Antécédents de chimiothérapie		5	10%	5	0	0
Antécédents de radiothérapie thoracique		3	6%	3	0	0

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

Les données fonctionnelles préopératoires sont reprises dans le tableau « Caractéristiques fonctionnelle des patients en préopératoires ». On mettra en exergue un VEMS et une DLCO conservés chez ces patients ayant un VEMS médian de 82%, et une DLCO médiane de 73%. On notait une nette asymétrie de perfusion du côté affecté par le MPM avec une valeur médiane de 35%. Enfin chez ces patients ayant peu de comorbidités cardiaques, la valeur médiane de FEVG était de 63%.

**Tableau « Caractéristiques fonctionnelle des patients en préopératoires »**

Caractéristiques fonctionnelles des patients en préopératoire									
		total: 50		P/D: 43		EPP: 3		PDT: 4	
		effectif	pourcentage	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage	effectif	pourcentage
Score ASA	1	12	24%	10	23%	2	67%	0	0%
	2	26	52%	22	51%	1	33%	3	75%
	3	10	20%	9	21%	0	0%	1	25%
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	médiane	26		27		24		25	
	moyenne	26		27		24		25	
	écart type à 95% (2σ)	6		7		3		3	
VEMS (% de la théorique)	médiane	82		82		81		85	
	moyenne	81		81		80		85	
	écart type à 95% (2σ)	35		37		24		28	
DLCO (% de la théorique)	médiane	73		75		67		72	
	moyenne	72		72		65		73	
	écart type à 95% (2σ)	25		25		9		32	
Perfusion côté malade (%)	médiane	35		36		31		40	
	moyenne	34		34		27		37	
	écart type à 95% (2σ)	22		23		15		20	
Ventilation côté malade (%)	médiane	32		32		12		40	
	moyenne	31		32		18		37	
	écart type à 95% (2σ)	26		25		21		22	
FEVG (%)	médiane	63		64		60		64	
	moyenne	63		63		60		63	
	écart type à 95% (2σ)	12		12		7		5	

Score ASA : score anesthésiste ; IMC : Indice de masse corporelle ; VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde ; DLCO : Diffusion Libre du Monoxyde de Carbone ; FEVG : Fraction d'éjection du Ventricule gauche

### III-2-5) Les traitements pré opératoires du MPM

Dans cette série, les patients qui ont bénéficiés d'une EPP ont été pris en charge en intention de traiter dans l'objectif de réaliser une P/D, et n'avaient donc pas reçu de chimiothérapie néo adjuvante. Concernant les autres patients de la série, pour certains, après discussion pluridisciplinaire, il fut validé une chimiothérapie néo-adjuvante. Ainsi 4 patients ont pu avoir une chimiothérapie néo-adjuvante et 6 patients une radiothérapie des cicatrices de la chirurgie diagnostique. Enfin, 3 malades avaient bénéficié d'une chimiothérapie à visée curative, délivrée en préopératoire ; Parmi ces malades, l'un d'entre eux ne bénéficia que d'une seule cure à visée curative, car récusé de toute chirurgie par son hôpital de référence, il avait sollicité l'avis chirurgical de notre service à l'issue de celle-ci. Les deux autres patients avaient reçu 6 cures de chimiothérapie par Cisplatine Alimta® à visée « curative » et le bilan morphologique d'évaluation post thérapeutique permit d'envisager une chirurgie à visée curative validée en RCP. Ces données sont reprises dans le tableau « Traitements néo adjuvants, préopératoires, adjuvants et multimodaux » présenté dans le paragraphe III-2-10 relatif aux traitements adjuvants.

### III-2-6) Les types de chirurgies à visée curative

50 patients ont donc, par l'équipe du Pr. Henri PORTE, bénéficié d'une chirurgie à visée curative de leur MPM en intention de traiter par P/D. Pour 43 d'entre eux une P/D fut bien réalisée, pour 3 autres patients une EPP fut effectuée et décidée en per opératoire pour raisons carcinologiques, et pour 4 autres patients une

P/D était associée à une PDT dans le cadre d'un essai clinique de phase II. Cette chirurgie a été réalisée après un délai médian depuis le diagnostic de 74 jours.

La durée médiane d'intervention globale était de 560 minutes et était plus longue dans le groupe PDT avec une durée médiane de 750 minutes liée au temps de photothérapie lui même, mais aussi au temps lié à l'installation des capteurs et des protections de la plaque péricardique et diaphragmatique. La durée médiane de photothérapie était de 49 minutes. Une résection macroscopiquement complète était effective chez 42 patients (84%). Chez 8 patients (16%), il ne pût être réalisé de résection macroscopiquement complète, ces patients étaient tous dans le groupe P/D.

La voie d'abord a toujours consisté en une thoracotomie postéro-latérale avec préservation du chef antérieur du muscle grand dorsal. Un double abord intercostal a été réalisé au bord supérieur de la 5<sup>ème</sup> et de la 8<sup>e</sup> ou 9<sup>ème</sup> côte en fonction des constatations per opératoires pour 27 patients (54%). Pour les 23 autres patients (46%), un seul abord intercostal pût être réalisé, au bord de la 5<sup>ème</sup> ou de la 6<sup>ème</sup> côte selon les patients, avec pour 13 d'entre eux (26%) la nécessité de la résection de la côte inférieure à l'espace abordé.

Au décours de la chirurgie, tous bénéficièrent de la décortication de la plèvre péricardique et diaphragmatique, mais pour 21 patients (42%), une péricardectomie partielle dût être réalisée associée à une reconstruction péricardique et pour 37 patients (74%) une résection de diaphragme dût être faite associée à une reconstruction de ce dernier.

Au décours de ces trois types d'intervention, les pertes sanguines étaient de 1040 ml de médiane, et de 1290 ml (écart type de 2513 ml). Ces pertes étaient compensées entre autre par des transfusions de culots de globules rouges pour 31

patients (62%), de concentrés plaquettaires activés pour 2 patients (4%) et de plasma frais congelés pour 12 patients (24%). Un support hémodynamique par amines vasopressives était nécessaire chez 44 patients (88%). Enfin, les fuites aériennes aériques étaient en fin d'intervention de 100 ml de médiane dans les groupes P/D et PDT. En fin d'intervention, 22 patients (44%) étaient extubés sur table, les autres patients étaient transférés sous ventilation mécanique dans l'unité de soins intensifs du service de chirurgie thoracique. Le tableau « Données et caractéristiques des interventions chirurgicales » reprend l'ensemble de ces informations.

**Tableau « Données et caractéristiques des interventions chirurgicales »**

Données et caractéristiques des interventions chirurgicales										
Effectifs ou différent si précisé		Total: 50	P/D: 43		EPP: 3		PDT: 4			
C h i r u r g i e	Durée (min)	Médiane	560		540		515		750	
		Moyenne	531		509		515		773	
		Ecart type à 95% (2σ)	325		308		99		90	
	Durée moyenne photothérapie (min)								49	
	Résection macroscopiquement	complète	42	84%	35	81%	3	100%	4	100%
		incomplète ie R2	8	16%	8	19%	0	0%	0	0%
	Double thoracotomie		27	54%	23	53%	1	33%	3	75%
	Résection de côtes		13	26%	11	26%	1	33%	1	25%
	Reconstruction diaphragmatique		37	74%	30	70%	3	100%	4	100%
	Reconstruction péricardique		21	42%	15	35%	3	100%	3	75%
Curage associé		50	100%	43	100%	3	100%	4	100%	
Fuites aériques à la fermeture (ml/1 cycle) *	médiane		100		100				100	
	moyenne		120		119				127	
	écart type à 95% (2σ)		159		164				129	
A n e s t h é s i e	Pertes sanguines (ml)	médiane	1040		1090		1900		500	
		moyenne	1290		1331		1900		575	
		écart type à 95% (2σ)	2513		2575		3394		929	
	Recours aux amines vasopressives		44	88%	37	86%	3	100%	4	100%
	Transfusions per opératoires (effectif)	CGR	31	62%	27	63%	1	33%	3	75%
		CPA	2	4%	1	2%	1	33%	0	0%
		PFC	12	24%	11	26%	1	33%	0	0%
Extubation sur table (effectif)		22	44%	19	44%	3	100%	0	0%	

### III-2-7) Les traitements adjuvants chirurgicaux per opératoires

Lors de la fin de l'inclusion de cette série, 4 patients (8%) avaient bénéficié d'une P/D associée à une PDT selon le protocole établi et publié par l'équipe du Dr. Joseph S. Friedberg de Philadelphie (Etats-Unis d'Amérique) (56) (96). La durée moyenne de PDT était de 49 minutes. Le premier malade a été opéré le 22 février 2016, le dernier le 27 février 2017. Ce protocole est un essai de phase II, pour lequel l'inclusion de deux patients supplémentaires est en cours, puis après analyse des données une pérennisation de ce dernier est prévue.

A compter de juin 2016, fut réalisé à la fin d'une P/D en l'absence de PDT, un lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® chez 4 patients (8%) - du sous groupe P/D - selon le protocole établi et publié par le Dr Lang-Lazdunski (Londres - Royaume-Uni) (55,74).

### III-2-8) Les données anatomopathologiques de la chirurgie à visée curative

Le tableau « Données anatomopathologiques de la chirurgie à visée curative » reprend l'ensemble des informations anatomopathologiques ayant permis de classifier les malades selon la classification TNM de l'IMIG de 1995 (Annexe IV).

Ainsi, le stade le plus fréquent correspondait à un pT3 pour 34 patients (68%), pN0 pour 28 patients (48%), et pM0 pour 49 patients (98%). 22 patients (44%) avaient un statut ganglionnaire pN1+pN2. Seul un patient s'est vu mettre en évidence en per opératoire une carcinose péritonéale méconnue en préopératoire. Ainsi le stade III est le stade prédominant pour 38 patients (76%) de cette série.

Le type anatomopathologique de MPM était épithélioïde pour 41 patients (82%) et biphasique pour 9 patients (18%). Il a été observé un « changement de type anatomopathologique » à la faveur d'un type biphasique pour 6 patients (12%) entre la chirurgie diagnostique et curative et un autre patient (2%) a vu le type anatomopathologique de son MPM évoluer de biphasique à épithélioïde.

**Tableau « Données anatomopathologiques de la chirurgie à visée curative »**

<b>Données anatomopathologiques de la chirurgie à visée curative</b>					
Effectifs		P/D	EPP	PDT	Total
		43	3	4	50
Marges de résection	complètes - R0	35	3	4	42
	incomplètes - R2	8	0	0	8
pT	T1	1	0	0	1
	T2	5	0	1	6
	T3	29	2	3	34
	T4	8	1	0	9
pN	N0	24	2	2	28
	N1	2	1	0	3
	N2	17	0	2	19
Ratio ganglionnaire	Médiane	37	4	26	33
pM	M0	42	3	4	49
	M1	1	0	0	1
Stades	I	1	0	0	1
	II	1	0	1	2
	III	33	2	3	38
	IV	8	1	0	9
sous type histopathologique définitif	MME	35	3	3	41
	MMB	8	0	1	9
	MMS	0	0	0	0
Changement de type histopathologique	MME -> MMB	5	0	1	6
	MMB -> MME	1	0	0	1

La classification pTNM utilisée est celle de l'IMIG de 1995 ; MME : Mésothéliome Malin Epithélioïde ; MMB : Mésothéliome Malin Biphasique ; MMS : Mésothéliome Malin Sarcomatoïde.



### III-2-9 Données post opératoires et de morbi-mortalité des chirurgies

La durée médiane de séjour à l'hôpital était variable selon les types d'interventions, de 28 jours pour une P/D à 37 et 35 jours respectivement pour une EPP ou une P/D associée à une PDT. La médiane de séjour en unité de soins intensifs était quant à elle non significativement différente entre ces 3 populations et était de 11 jours. Enfin 4 de ces malades ont nécessité une hospitalisation dans un service de réanimation devant la survenue de complications. Le tableau « Données des séjours lors de l'hospitalisation pour la chirurgie curative » reprend l'ensemble de ces données.

**Tableau « Données de séjours lors de l'hospitalisation pour la chirurgie curative »**

Données de séjours lors de l'hospitalisation pour la chirurgie curative					
		Total	P/D	EPP	PDT
Effectifs		50	43	3	4
Durée totale (jours)	médiane	28	28	37	35
	moyenne	31	30	41	38
	Ecart type à 95% (2 $\sigma$ )	35	36	21	31
Durée d'hospitalisation aux SUSI (jours)	médiane	11	10	13	13
	moyenne	12	12	13	13
	Ecart type à 95% (2 $\sigma$ )	17	18	7	8
Durée d'hospitalisation en Réanimation (jours)	effectifs	4	3	0	1
	médiane	19	19	NC	NR / 25
	moyenne	23	21	NC	NR / 25
	Ecart type à 95% (2 $\sigma$ )	NR	20	NC	NR

SUSI : unité de soins intensifs, tous les patients furent systématiquement hospitalisés dans cette unité en post opératoire immédiat ; NC : Non Concerné ; NR : Non Représentatif ; Pour le patient unique de la population PDT ayant été hospitalisé en réanimation la durée de son séjour était de 25 jours.

En post opératoire immédiat, 29 patients de cette cohorte, soit 58%, étaient intubés et sous ventilation mécanique aux SUSI. Le sevrage de cette ventilation était réalisé chez ces patients à J2 en moyenne, et à J1 en médiane. 80% des patients de cette cohorte nécessitaient un support hémodynamique en post opératoire qui pût être sevré à J2 de médiane.

La médiane de la durée de drainage thoracique initiale était de 7 jours dans notre cohorte. A souligner que ce drainage était de plus courte durée chez les patients ayant bénéficié d'une EPP, ie 4 jours de médiane, mais plus long que lors d'une pneumonectomie « classique ». Ces données sont détaillées dans le tableau « Suites post opératoires chirurgicales et anesthésiques immédiates ».

**Tableau « Suites post opératoires chirurgicales et anesthésiques immédiates »**

Suites Post Opératoires chirurgicales et anesthésiques immédiates									
Effectifs		Total: 50	P/D: 43		EPP: 3		PDT: 4		
Patients intubés en post opératoire		29	58%	25	58%	0	0%	4	100%
Durée ventilation mécanique (jours)	médiane	1		1		NC		1,5	
	moyenne	2,17		2,28		NC		1,50	
	Ecart type à 95% (2σ)	7,98		8,59		NC		1,15	
Patients sous amines vasopressives en post opératoire		40	80%	33	77%	3	100%	4	100%
Sevrage des amines (jour post opératoire)	médiane	2		2		0		2,5	
	moyenne	2,80		2,85		3,00		2,25	
	Ecart type à 95% (2σ)	4,71		5,13		2,00		1,91	
Durée de drainage initial (jours)	médiane	7		7		4		8,5	
	moyenne	7,66		7,72		5,33		8,75	
	Ecart type à 95% (2σ)	6,54		6,61		8,33		3,42	

Les suites post opératoires observées dans notre cohorte ont été marquées par une mortalité post opératoire à J90 de 6% soit 3 patients. Ces patients décédés avaient tous été opérés par P/D et leurs décès étaient survenus avant J30. Un patient du sous groupe P/D était décédé à J104 de complications post opératoires, et

un patient du sous groupe EPP est décédé à J94 d'une récurrence précoce controlatérale de son MPM.

La morbidité était elle de 88% au global et de 86%, 100% et 100% chez les patients opérés respectivement par P/D, EPP et P/D associée à une PDT. Les complications sont ici divisées en deux catégories, les complications dites majeures et mineures qui sont pour certaines fonctions du geste de résection notamment pulmonaire.

Ainsi, 35 patients (70%) avaient présenté au moins une complication majeure et le plus fréquemment une pneumopathie pour 22 patients, un pyothorax pour 13 patients, avec la nécessité de réaliser une pleurostomie qui rappelle le, met à l'abri le patient de toute récurrence septique pleurale pour 8 patients. Les événements thromboemboliques étaient aussi fréquents et une embolie pulmonaire était diagnostiquée chez 18 patients et associée à une thrombose veineuse périphérique chez 10 patients. Chez les patients ayant bénéficié d'une P/D, 2 d'entre eux ont du nécessiter une pneumonectomie de totalisation devant la persistance d'un défaut de ré-expansion pulmonaire entraînant une atélectasie toto-pulmonaire responsable d'une pneumopathie controlatérale. Chez ces patients, une prise en charge médicale agressive associant de multiples fibroscopies bronchiques, une antibiothérapie adaptée, le recours à une ventilation non invasive et une kinésithérapie respiratoire intensive n'avaient pas permis une ré expansion pulmonaire et une levée de cette atélectasie toto-lobaire. Les analyses bactériologiques avaient par ailleurs confirmé la présence d'une aspergillose invasive débutante. Notons que lors de l'analyse anatomopathologique de ces deux pièces de pneumonectomies, il n'était pas mis en évidence de tissu tumoral.

Des ré interventions ont été nécessaires chez 23 patients, soit 46% des patients de cette cohorte, et plus précisément pour 20, 2 et 1 patients au sein des patients ayant bénéficié respectivement d'une P/D, d'une EPP et d'une P/D associée à une PDT. Les causes de ces ré interventions étaient un pyothorax pour 13 patients, (26%), dont pour 8 patients, (16%), la nécessité de réaliser une pleurostomie pour parer à cette infection pleurale, un hématome pleural pour 1 patient, (2%), une infection de paroi pour 11 patients (22%), et une trachéotomie pour 2 patients. En moyenne, le traitement chirurgical des pyothorax a nécessité de 2 à 4 interventions chirurgicales.

Les complications mineures étaient diagnostiquées chez 41 patients, (82%), de l'ensemble de cette cohorte, et la plus fréquente était la survenue d'une atélectasie ayant nécessité une fibroscopie de désobstruction chez 33 patients, (66%). Enfin parmi les autres complications, soulignons la survenue d'un syndrome douloureux neuropathique chez 31 patients (62%) et d'une dénutrition chez 48 patients, (96%) malgré les mesures préventives et correctrices.

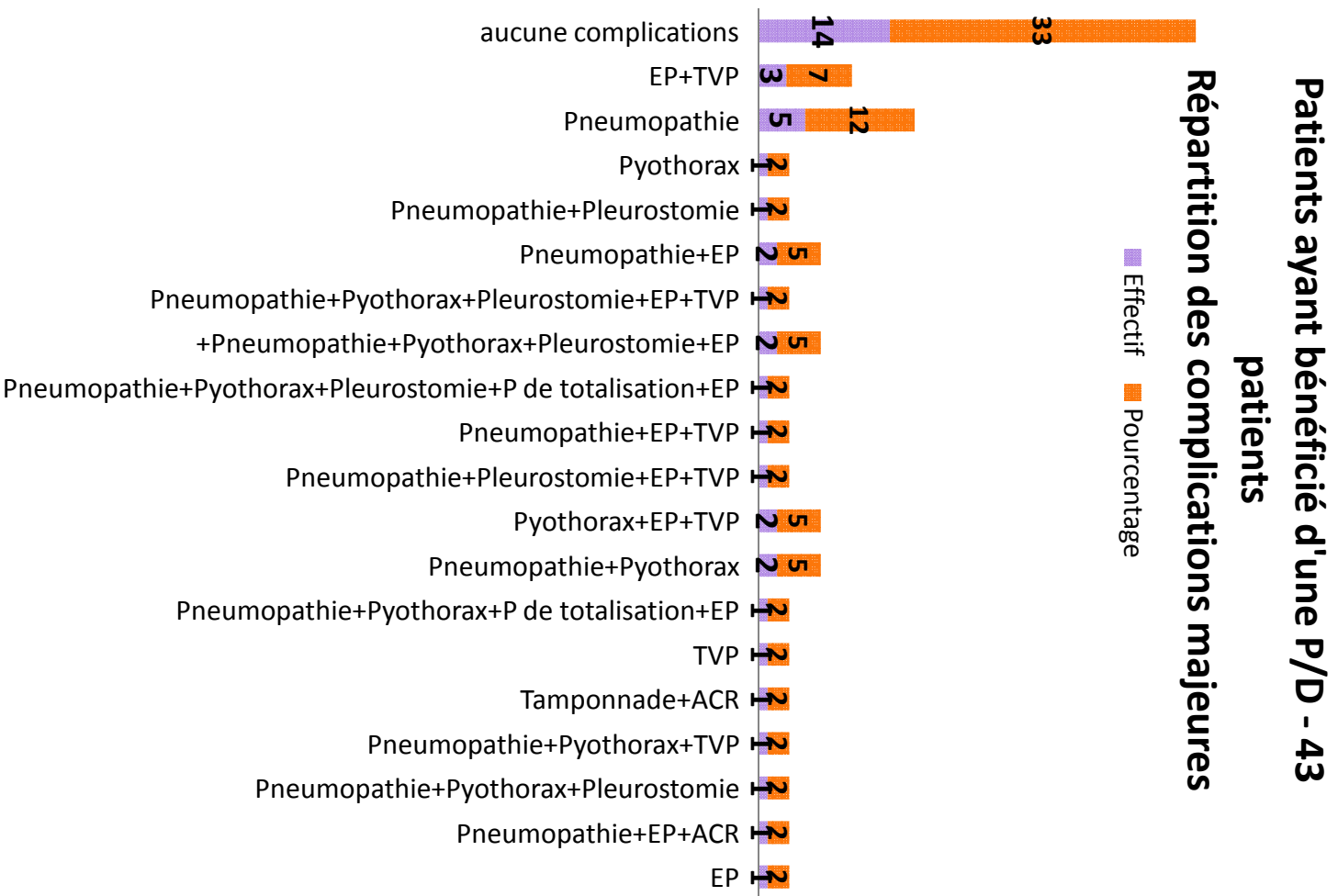
Ainsi, la survenue de ces complications n'avait pas permis à 2 patients, (4%) de pouvoir bénéficier d'un traitement adjuvant et notamment d'une chimiothérapie. Le tableau « suites post opératoires et complications » reprend l'ensemble des événements de comorbidités et de mortalité observés dans cette cohorte, les figures « répartitions des complications majeures et mineures des patients ayant bénéficié d'une P/D, EPP ou PDT » illustrent la répartition de ces complications.

**Tableau « suites post opératoires et complications »**

Suites post opératoires et complications									
Effectifs n et % sauf dénomination contraire		P/D: 43		EPP: 3		PDT: 4		total: 50	
Mortalité	à J30	3	7%	0	0%	0	0%	3	6%
	de J 31 à J90	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
	globale liée à l'intervention de J0 à J90	3	7%	0	0%	0	0%	3	6%
Morbidity post opératoire	Aucune complication	6	14%	0	0%	0	0%	6	12%
	Présence d'au moins une complication	37	86%	3	100%	4	100%	44	88%
Caractéristiques des Complications majeures	au moins une complication majeure (effectif)	29	67%	2	67%	4	100%	35	70%
	pneumopathie	20	47%	0	0%	2	50%	22	44%
	pyothorax	12	28%	1	33%	0	0%	13	26%
	pleurostomie	7	16%	1	33%	0	0%	8	16%
	pneumectomie	2	5%			0	0%	2	4%
	Embolie pulmonaire	16	37%	1	33%	1	25%	18	36%
	Thrombose veineuse profonde	10	23%	0	0%	0	0%	10	20%
	Hémorragie - Hématome pleural nécessitant une ré intervention	0	0%	1	33%	0	0%	1	2%
	Tamponnade péricardique	1	2%	0	0%	0	0%	1	2%
	Trouble du rythme grave	0	0%	0	0%	1	25%	1	2%
	AVC	0	0%	0	0%	1	25%	1	2%
	Arrêt cardio respiratoire	2	5%	0	0%	0	0%	2	4%
	choc cardiogénique	0	0%	0	0%	1	25%	1	2%
	SDRA inflammatoire	0	0%	0	0%	1	25%	1	2%
nombre de complications majeures par patient	médiane	1		1		2		1	
	moyenne	1,63		1,33		1,75		1,62	
	écart type	3,06		3,06		1,91		2,94	
Nombre de reprises au bloc opératoire et causes	au moins une reprise au bloc opératoire (effectif)	20	47%	2	67%	1	25%	23	46%
	pyothorax	12	28%	1	33%	0	0%	13	26%
	moyenne bloc pr pyothorax	1,83		4,00		NC		2,00	
	pleurostomie	7	16%	1	33%	0	0%	8	16%
	pneumectomie de totalisation	2	5%			0	0%	2	4%
	Hémorragie - Hématome pleural	0	0%	1	33%	0	0%	1	2%
	infection de paroi	9	21%	1	33%	1	25%	11	22%
Caractéristiques des Complications mineures	au moins une complication mineure	35	81%	2	67%	4	100%	41	82%
	Re-drainage	12	28%			1	25%	13	26%
	Atélectasies nécessitant fibroscopies de désobstruction	29	67%			4	100%	33	66%
	ACFA post opératoire	14	33%	1	33%	0	0%	15	30%
	Infection de paroi	9	21%	1	33%	1	25%	11	22%
Nombre de complications mineures par patient	médiane	1		1		1,5		1	
	moyenne	1,5		0,7		1,5		1,4	
	écart type	2,02		1,15		1,15		1,94	
Autres complications	Douleurs neuropathiques	26	60%	2	67%	3	75%	31	62%
	Paralysie récurrentielle	13	30%	3	100%	0	0%	16	32%
	Anémie ayant nécessité la transfusion de CGR	34	79%	3	100%	4	100%	41	82%
	Dénutrition	41	95%	3	100%	4	100%	48	96%
Patient pour lesquels les complications post opératoires n'ont pas permis de délivrer les traitements adjuvants		2	5%					2	4%

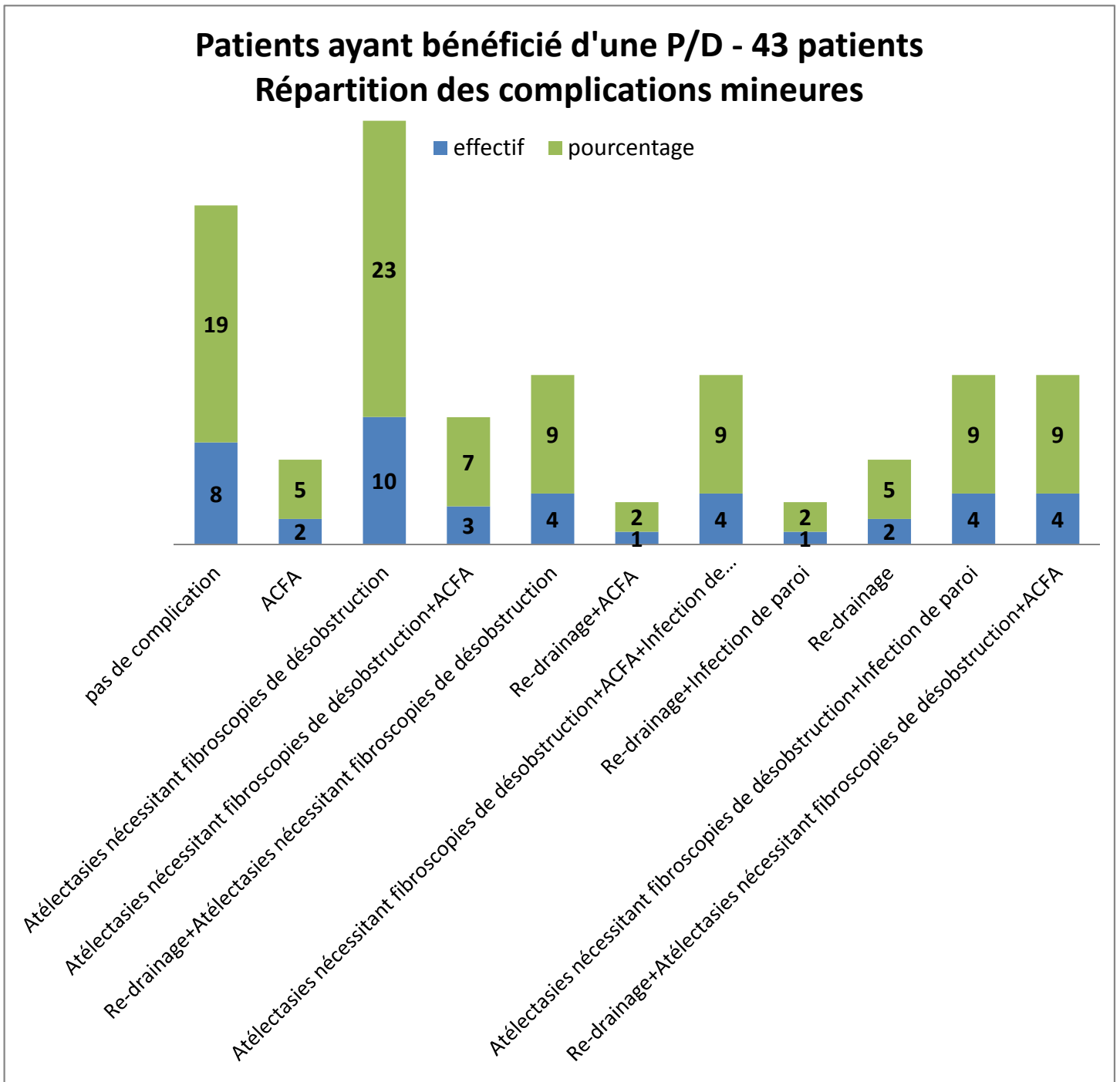
ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire ; CGR : Concentré de globules rouges

**Figure « Répartition des complications majeures chez les patients ayant bénéficié d'une P/D »**



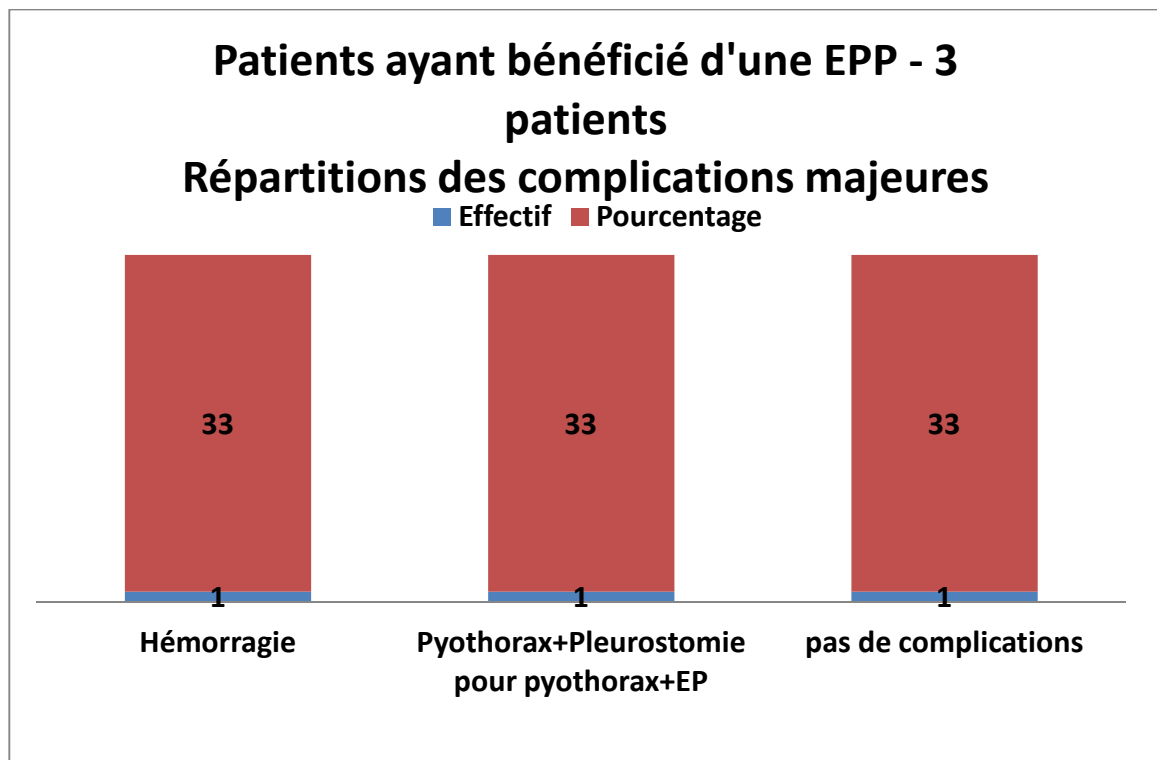
EP : Embolie Pulmonaire ; TVP :Thrombose veineuse profonde ; ACR : Arrêt cardio respiratoire  
P de totalisation : pneumonectomie de totalisation

Figure « Répartition des complications mineures chez les patients ayant bénéficié d'une P/D »



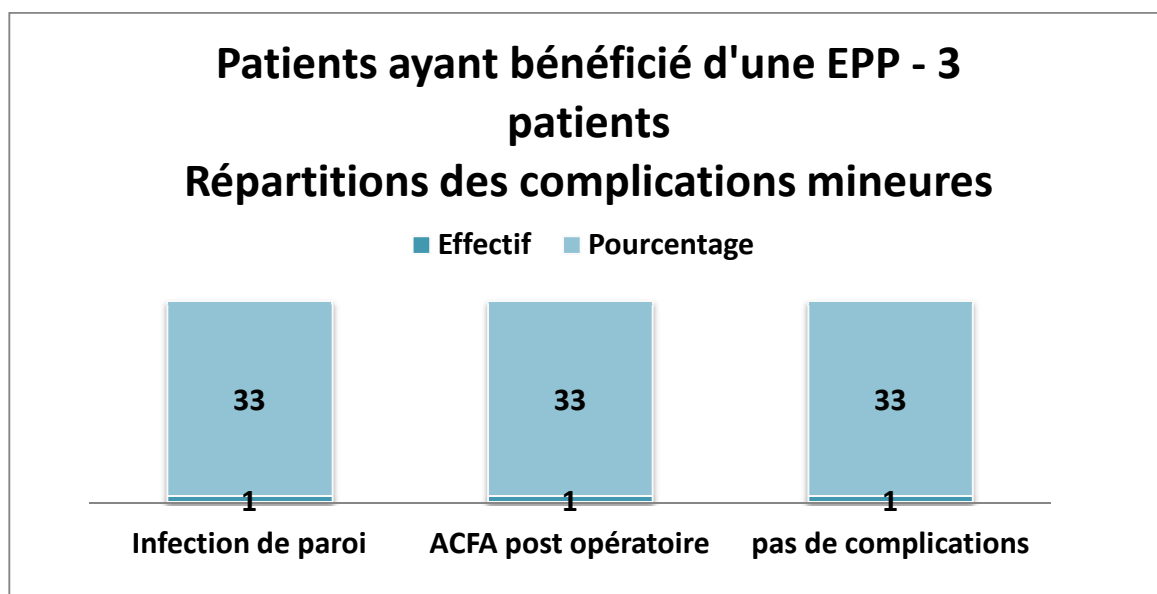
ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire ;

Figure « Répartition des complications majeures chez les patients ayant bénéficié d'une EPP »



EP : Embolie pulmonaire

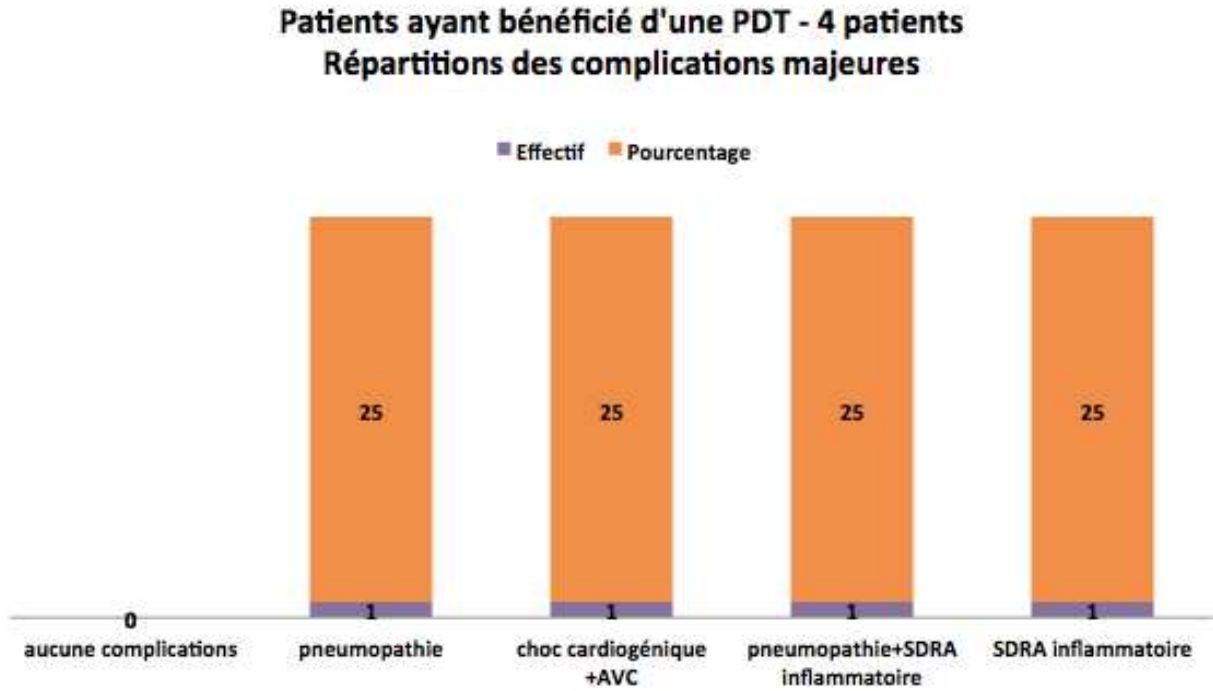
Figure « Répartition des complications mineures chez les patients ayant bénéficié d'une EPP »



ACFA : Arythmie complète par fibrillation auriculaire ;

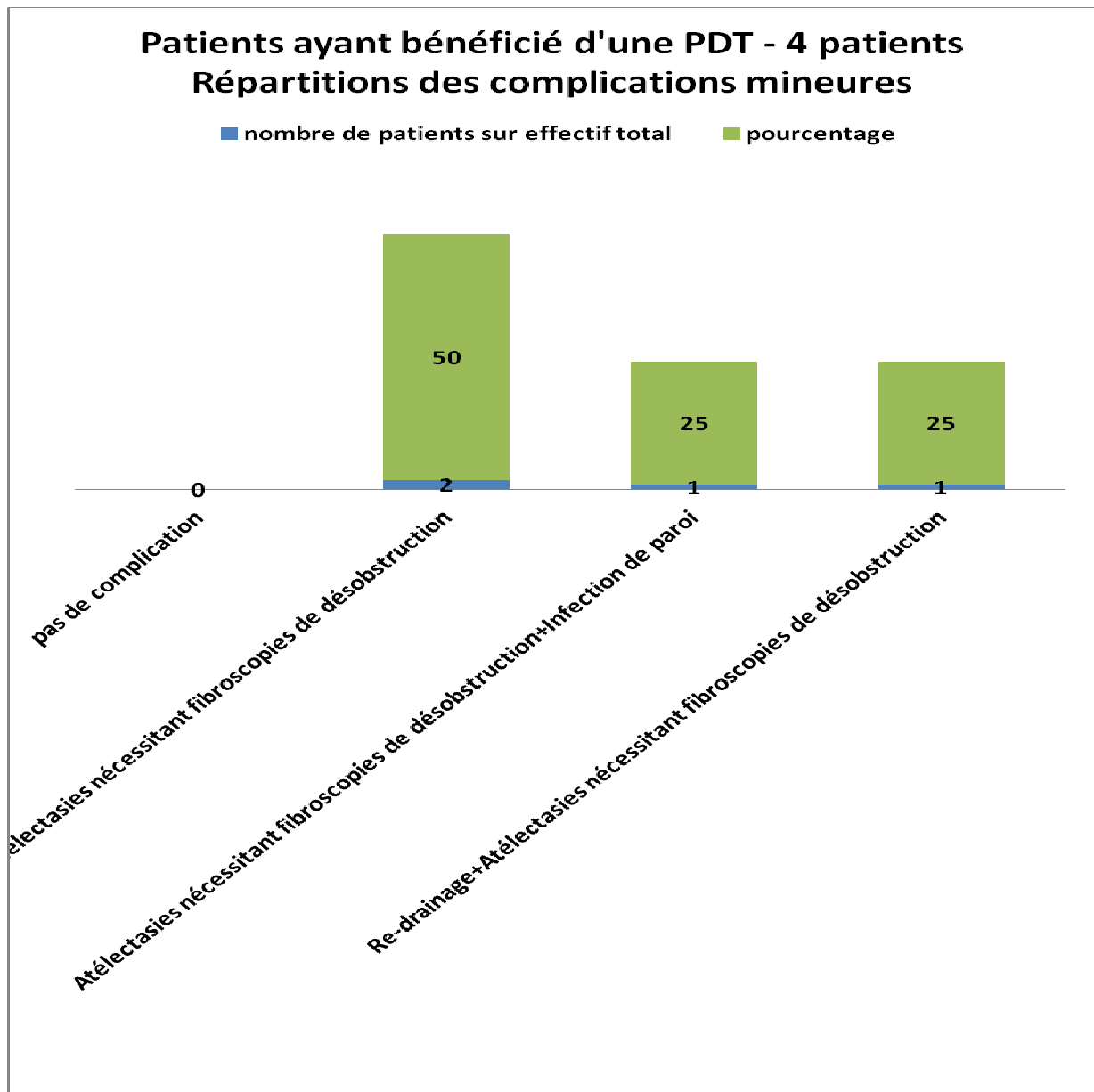


Figure « Répartition des complications majeures chez les patients ayant bénéficié d'une PDT »



AVC : Accident vasculaire cérébral ; SDRA Inflammatoire : Syndrome de détresse respiratoire aiguë

Figure « Répartition des complications mineures chez les patients ayant bénéficié d'une PDT »



### III-2-10) Les traitements adjuvants

Les traitements adjuvants consistaient en une chimiothérapie associant un sel de platine : Cisplatine ou Carboplatine selon l'état clinique ; et le Pemetrexed ou

Alimta®. Le nombre de cure validé en RCP variait selon les patients, avec pour certains patients « plus fragiles » un choix de 4 cures au lieu des 6 cures habituellement. Cette chimiothérapie était délivrée selon les recommandations habituelles(3),(4,46,69), et concernait les patients ayant bénéficié d'une P/D, d'une EPP et d'une P/D associée à la PDT. Le délai médian de début de la chimiothérapie en post opératoire était de 64 jours.

La technique de radiothérapie - et la dose délivrée - quant à elle, était et est bien différente en fonction de la chirurgie dont a bénéficié le patient, en cas d'EPP il s'agissait d'une irradiation de la paroi de la cavité de pneumonectomie - dose délivrée de 54 Gy - et en cas de P/D associée ou non à la PDT, il s'agissait de l'irradiation des cicatrices chirurgicales - dose délivrée de 21 Gy - et de zones bien délimitées pariétales, sièges d'un envahissement important en per opératoire et repérées par des clips. Le délai médian de début de la radiothérapie en post opératoire était de 66 jours.

Ainsi en post opératoire, 17 patients, (34%) de cette cohorte avaient bénéficié d'un traitement multimodal complet, concernant plus particulièrement 14 patients du groupe P/D et 3 patients du groupe PDT.

Onze patients (22%) n'avaient pas pu bénéficier de ce traitement multimodal complet et notamment de la délivrance complète de la chimiothérapie. Les raisons étaient une intolérance de cette dernière pour 8 patients, (16%), une récurrence précoce pour 2 patients, (4%), et un décès causé par une complication secondaire à cette chimiothérapie. Néanmoins, à l'exception de ce dernier, cette interruption de traitement n'était survenue que tardivement, avec une médiane du nombre de cures délivrées de 5 cures, et une moyenne de 4,3 cures.

Dans la population de patients ayant bénéficié d'une EPP, deux des trois patients se sont vus délivrer une chimiothérapie incomplète pour des raisons de tolérance de cette dernière, avec un nombre médian de cure de 4. Le troisième patient était décédé d'une récurrence précoce controlatérale de son MPM à J94 au décours de sa radiothérapie pariétale.

Parmi les malades du sous groupe P/D qui n'avaient pas bénéficiés de l'irradiation des cicatrices, soit 5 patients, la chimiothérapie était délivrée dans sa quasi totalité avec une moyenne et une médiane de cure à 5.

Enfin 10 patients, exclusivement dans le groupe P/D n'avaient pu bénéficier d'aucun traitement adjuvant en post opératoire. La cause était la survenue de complications post opératoires majeures ayant entraîné le décès de 4 patients, la survenue de complications post opératoires ayant fortement altéré l'état général pour 2 patients, le refus de ces traitements pour un patient, et l'état général et les antécédents qui avaient orientés la décision thérapeutique vers une surveillance en RCP pour 3 patients malgré l'absence de complications majeures.

Le traitement adjuvant a entraîné une mortalité de 4%, un patient était décédé d'une complication digestive favorisée par une aplasie à l'issue de sa dernière cure de chimiothérapie et par sa jéjunostomie. Le second patient était décédé de complications cardiaques liées à la chimiothérapie.

Lors de la fin du recueil de données, 4 patients étaient en cours de traitement adjuvants. Le tableau « Traitements néo adjuvants, pré opératoires, adjuvants et multimodaux » illustre ces données.

Tableau « Traitements néo adjuvants, préopératoires, adjuvants et multimodaux »

Traitements néo adjuvants, pré opératoires, adjuvants et multimodaux						
Traitements			P/D	EPP	PDT	Total
		Effectif	43	3	4	50
Traitements néo adjuvants	Chimiothérapie néo adjuvante	effectif	4	0	0	4
		médiane n cure	4			
	Radiothérapie des cicatrices de la chirurgie diagnostique	effectif	6	0	0	6
Chimiothérapie pré opératoire à visée curative		effectif	3	0	0	3
Patients décédés de complications post-opératoires		effectif	4	0	0	4
		%	9	0	0	8
Patients en cours de traitement adjuvant		effectif	3	0	1	4
		%	7	0	25	8
Caractéristiques du Traitement multimodal	Traitement multimodal complet	effectif	14	0	3	17
		%	33	0	75	34
	Traitement multimodal incomplet	effectif	9	2	0	11
		%	21	67	0	22
	Nombre de cures de Chimiothérapie si Traitement multimodal incomplet	médiane	5	4		4
		moyenne	4,0	3,5		3,9
		Ecart type à 95% (2s)	4,0	1,4		3,6
	Raisons d'un traitement multimodal incomplet (effectifs)	Tolérance de la CT	6	2		8
Récidive précoce		2	0		2	
Chimiothérapie adjuvante	Chirurgie et Chimiothérapie adjuvante	effectif	5	0	0	5
		%	12	0	0	10
	nombre de cures de Chimiothérapie adjuvante	médiane	5			5
		moyenne	3,0			3,0
Ecart type à 95% (2s)		5,3			5,3	
Radiothérapie adjuvante	Chirurgie et Radiothérapie	effectif	2	1	0	3
		%	5	33	0	6
Chirurgie seule	Chirurgie seule	effectif	10	0	0	10
		%	23	0	0	20
Décédés de complications liées au traitement adjuvant		effectif	2	0	0	2
		%	4,7	0	0	4

### III-2-11) Suivi clinique à 6 mois de la chirurgie

Tous les patients furent suivis conjointement dans notre service de chirurgie thoracique mais aussi dans les services d'onco-pneumologie de l'hôpital Calmette ou

de l'hôpital de référence depuis lesquels les patients nous étaient adressés. Ainsi à 6 mois de l'intervention, 5 patients (10%) ayant bénéficié d'une P/D étaient décédés, dont 4 (8%) de complications post opératoires, et un patient (2%) d'une complication infectieuse digestive secondaire à une aplasie lors de sa dernière cure de chimiothérapie et à sa jéjunostomie d'alimentation. Un patient (2%) du sous groupe EPP est décédé à J94 d'une récurrence précoce de son MPM.

Concernant les 40 patients (80%) vivants à 6 mois - car 6 patients décédés et 4 patients n'ayant pas encore atteint 6 mois de suivi - soit 35 patients ayant bénéficié d'une P/D, 2 patients ayant bénéficié d'une EPP et les 3 patients ayant bénéficié d'une P/D associée à une PDT, leur score médian OMS était de 1, et 25 patients présentaient des douleurs neuropathiques pour lesquelles ils suivaient un traitement. 5 patients, tous ayant bénéficié d'une P/D, à 6 mois, étaient en vie et présentaient une récurrence de leur MPM. Les caractéristiques des récurrences sont détaillées ensuite.

Lors de la fin du recueil de données, 4 patients (8%) n'avaient pas encore 6 mois de suivi. Le tableau « suivi et caractéristiques cliniques à 6 mois » reprend l'ensemble de ces informations.

**Tableau « suivi et caractéristiques cliniques à 6 mois »**

Suivi clinique à 6 mois									
Effectif n et %		P/D: 43		EPP: 3		PDT: 4		Total: 50	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Patients suivis depuis moins de 6 mois		3	7%	0	0%	1	25%	4	8%
Patients décédés dans les 6 mois		5	12%	1	33%	0	0%	6	12%
Patients en vie sans récurrence		30	70%	2	67%	3	75%	35	70%
Patients en vie présentant une récurrence		5	12%	0	0%	0	0%	5	10%
Score OMS	Médian	1		1		0		1	
	Moyenne	0,54		0,67		0,00		0,54	
	Ecart type	1,12		1,15		NC		1,11	
Douleurs neuropathique		22	51%	2	67%	1	25%	25	50%

### III-2-12) Les récurrences et leurs traitements

A la fin du recueil des données, 16 patients, soit 34% des patients de la cohorte, étaient en vie sans récurrence dont 11 patients du groupe P/D, 2 des 3 patients du groupe EPP et 3 des 4 patients du groupe PDT. 28 patients avaient présenté au moins une récurrence, dont 26 patients du groupe P/D, un patient du sous-groupe EPP et un patient du sous groupe PDT.

La médiane de survie sans récurrence globale de cette cohorte est de 18 mois, de 18 mois aussi dans le sous groupe P/D et est indéterminée dans les deux autres sous groupes EPP et PDT de part entre autre leurs faibles effectifs. Dans le sous-groupe P/D, la survie sans récurrence médiane est de 11,5 mois, toutes localisations de récurrences confondues. Dans les sous-groupes EPP et PDT, un seul patient par sous-groupe récidiva. Dans le sous-groupe EPP, le patient qui récidiva avait présenté au cours de sa radiothérapie pariétale une altération majeure de son état général. Il s'était vu diagnostiquer un MPM controlatéral et décéda 94 jours après sa pleuropneumectomie. Dans le sous-groupe PDT, le patient qui récidiva, présenta une récurrence à distance à 11 mois de sa chirurgie. Il avait bénéficié d'un traitement multimodal complet. A la fin du recueil des données, son dossier n'avait pas été discuté en RCP et un traitement n'avait pas été acté encore.

Ainsi dans le sous-groupe P/D, la 1<sup>ère</sup> récurrence était locale pour 12 patients, locale et à distance pour 12 patients, et à distance pour 2 patients. Les récurrences locales et les récurrences locales et à distance à ce stade de la maladie étaient les plus fréquentes comparées aux récurrences à distance isolées. Parmi les sites anatomiques

locaux, les plus fréquemment affectés par une récurrence, nous retrouvons la « plèvre homolatérale chez 24 patients, la plèvre médiastinale et le médiastin chez 9 patients, et le poumon chez 5 patients. Parmi les sites anatomiques à distance, les sites les plus fréquemment affectés étaient le péritoine et le rétropéritoine chez 8 patients, le rachis et le bassin et les os des membres périphériques chez 3 patients. La plèvre controlatérale était le siège d'une première récurrence chez 3 patients.

Sur les 26 patients du sous-groupe P/D qui ont présentés une récurrence, 21 (81%) ont bénéficié d'un traitement et 3 (12%) de soins de support exclusifs. Pour 2 patients les données n'étaient pas disponibles. 19 patients (73%) ont bénéficié d'une chimiothérapie de seconde ligne. La chimiothérapie utilisée lors de cette première récurrence était principalement composée de l'association d'un sel de platine - Carboplatine ou Cisplatine - à du Pemetrexed - Alimta®. L'autre type de chimiothérapie utilisée était l'association de la doxorubicine à la Dépakine®. Un patient à ce stade de la maladie avait bénéficié de l'association thérapeutique du Nivolumab à l'Ipilimumab dans le cadre de l'essai MAPS 2 qui au bout de 2 cures dût être arrêtée devant la survenue d'une colite sévère de grade 4. Certains patients ont bénéficié d'un changement de chimiothérapie pour des raisons de tolérance, mais pas pour une progression. Deux patients ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale de leurs récurrences qui étaient des récurrences focales accessibles à une résection macroscopiquement complète. La première récurrence était une métastase du muscle grand dorsal homolatéral au MPM initial et cette dernière fut réséquée dans sa totalité. Il fut réalisé une radiothérapie complémentaire du lit tumoral et il ne fut pas validé de reprise d'un traitement systémique, devant l'absence de maladie tumorale systémique. Le second patient opéré présentait deux lésions pleurales



basi-thoraciques juxta diaphragmatiques homolatérales au MPM initial. Il fut réalisé une nouvelle décortication de la base du poumon et à l'analyse anatomopathologique une seule des deux lésions s'était avérée être une métastase du MPM. Il ne fut pas validé de reprise de traitement adjuvant systémique devant la survenue d'un pyothorax favorisé par l'absence de ré expansion de la base pulmonaire. Une pleurostomie fut réalisée et permis la correction de ce pyothorax. L'évolution a été une cicatrisation spontanée.

Trois patients (12%) à l'issu de ce traitement furent considérés stables ou en rémission pendant plus de 6 mois sans traitement, 12 patients (46%) ont progressé d'emblée, ou dans les 6 mois ayant suivi leur traitement, vers une seconde récurrence et 6 patients (23%) sont décédés de cette récurrence. Lors de la fin du recueil de données, 2 patients étaient en traitement ou traités depuis moins de 6 mois de leur récurrence. Le tableau « Les récurrences post opératoires - caractéristiques de la première récurrence » reprend l'ensemble de ces données.

Une seconde récurrence fut observée chez 15 patients, qui avaient tous bénéficiés d'une P/D. Cette récurrence était survenue après un délai médian de 28 mois. Cette récurrence était locale chez 4 patients et locale et à distance chez 11 patients. Parmi ces patients 15 patients, 12 patients ont bénéficié d'un traitement, et trois patients ont bénéficié de soins de support exclusifs. Parmi les patients traités de cette seconde récurrence, 10 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie. Cette chimiothérapie était principalement chez 5 patients l'association d'un sel de platine - Carboplatine ou Cisplatine - à du Pemetrexed - Alimta®. Certains patients ont bénéficié d'un changement de chimiothérapie pour des raisons de tolérance et non pour une progression. Un patient avait bénéficié de l'association du Nivolumab à

l'Ipilimumab, traitement qui fut bien toléré. Trois patients ont bénéficié d'une radiothérapie, un patient a bénéficié d'une radiothérapie par Gamma knife pour la prise en charge de métastases cérébrales, un patient a bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle pour des lésions secondaires du rachis, et un patient a bénéficié d'une radiothérapie par Cyberknife® pour la prise en charge de métastases focales pariétales - traitement incomplet car progression pendant cette thérapeutique. Enfin un patient autre patient bénéficia d'une radiothérapie pariétale à visée antalgique.

Cette seconde récurrence était responsable du décès d'un patient. Un seul patient fut considéré en rémission plus de 6 mois sans traitement et ce sont donc 7 patients qui ont progressé vers une 3<sup>ème</sup> récurrence.

Une troisième récurrence fut donc observée chez 7 patients. Cette récurrence était survenue après un délai médian de 38 mois. Cette récurrence était locale chez 3 patients, à distance chez 1 patients et locale et à distance chez 2 patients. Pour un patient, les données étaient manquantes. Parmi ces patients, 5 patients ont bénéficié d'une chimiothérapie de 4<sup>ème</sup> ligne. Parmi les chimiothérapies délivrées, furent utilisées la Navelbine® en Monothérapie chez 2 patients et l'association de la Doxorubicine à la Dépakine® chez un patient. Un patient a bénéficié d'un traitement visant PDL-1, un checkpoint inhibiteur du système immunitaire - 1 cure - mais devant une altération de l'état général majeur, le décès survint moins de 3 semaines après le début de ce traitement. Enfin, un autre patient a été inclus dans l'essai EZH-203 qui teste, un inhibiteur d'EZH2, le Tazemetostat. Un patient bénéficia d'une radiothérapie à visée curative de ses métastases cérébrales. A ce stade, aucun patient ne bénéficia de soins de confort exclusifs. Les données étaient manquantes pour un patient.

**Tableau « Les récurrences post opératoires - caractéristiques de la 1ère récurrence »**

les récurrences post opératoires du MPM - caractéristiques des premières récurrences									
Effectif n et %		P/D 43	EPP 3	PDT 4	Total 50				
Patients décédés de complications de la chirurgie et du traitement adjuvant		6	14%	0	0	0	0	6	12%
Patients n'ayant pas présenté de récurrence		11	26%	2	67%	3	75%	16	32%
Patients ayant présentés une récurrence au moins		26	60%	1	33%	1	25%	28	56%
Survie sans récurrence, médiane selon localisations	Locale (P/D: n=12; EPP: n=0; PDT: n=0)							12	
	A distance (P/D: n=2; EPP: n=1; PDT: n=1)							11	
	Locale et à distance (P/D: n=12; EPP: n=0; PDT: n=0)							11,5	
Récurrence locale P/D: n=12 EPP: n=0; PDT: n=0	délai médian	12						12	
	délai moyen	12,3						12,3	
	écart type	14,6						14,6	
Récurrences à distance P/D: n=2 EPP: n=1; PDT: n=1	délai médian	11,5		NR		NR		11	
	délai moyen	11,5		NR		NR		9	
	écart type	32,5		NR		NR		32,5	
Récurrences locales et à distance P/D: n=12; EPP: n=0; PDT: n=0	délai médian	11,5		NR		NR		11,5	
	délai moyen	15,3		NR		NR		15,3	
	écart type	21,1		NR		NR		21,1	
Sites locaux affectés par la première récurrence (effectifs)	Plèvre homolatérale pariétale et ou scissurale	24,0	92%	NC	NC	NC	NC	24	86%
	Péricarde	1	4%	NC	NC	NC	NC	1	4%
	Médiastin	9	35%	NC	NC	NC	NC	9	32%
	poumon	5	19%	NC	NC	NC	NC	5	18%
Sites à distance affectés par la première récurrence (effectifs)	Paroi extra-thoracique	1	4%	0	0%	0	0%	1	4%
	Plèvre contro-latérale	2	8%	1	100%	0	0%	3	11%
	Poumon contro-latéral	1	4%	0	0%	0	0%	1	4%
	Péritoine et rétro-péritoine	8	31%	0	0%	1	100%	9	32%
	Foie	1	4%	0	0%	0	0%	1	4%
	Cerveau	1	4%	0	0%	0	0%	1	4%
	Système ostéo articulaire axial et périphériques	3	12%	0	0%	0	0%	3	11%
	Autres	1	4%	0	0%	0	0%	1	4%
Traitements proposés lors de la première récurrence (effectifs)	Patients Traités	21	81%	0	0%	NC	NC	21	75%
	Données non disponibles	2	8%	0	0%	1	100%	3	11%
	Patients non traités	3	12%	1	100%	NC	NC	4	14%
Caractéristiques des traitements proposés lors de la première récurrence (effectifs)	Chirurgie de résection à visée curative	2	8%	NC	NC	NC	NC	2	7%
	Chimiothérapie de seconde ligne:	19	73%	NC	NC	NC	NC	19	68%
	dont Chimiothérapie par Sel de platine et Alimta®	9	35%	NC	NC	NC	NC	9	32%
	dont Chimiothérapie par Alimta® seule	4	15%	NC	NC	NC	NC	4	14%
	dont Chimiothérapie par Doxorubicine et Depakine®	4	15%	NC	NC	NC	NC	4	14%
	dont Chimiothérapie par Carboplatine Gemcitabine	3	12%	NC	NC	NC	NC	3	11%
	Immunothérapie essai de phase II MAPS2	1	4%	NC	NC	NC	NC	1	4%
	Essai phase II Bayer Navelbine	1	4%	NC	NC	NC	NC	1	4%
	Radiothérapie à visée curative	1	4%	NC	NC	NC	NC	1	4%
Soins de confort exclusifs	3	12%	NC	NC	NC	NC	3	11%	
Evolution et statut des patients à la suite de leur première récurrence traitée ou non (effectifs)	Rémission	3	12%	0	0%	NC	NC	3	11%
	Progression	12	46%	0	0%	NC	NC	12	43%
	Décès lié à la récurrence	6	23%	1	100%	NC	NC	7	25%
	Données non disponibles	3	12%	0	0%	NC	NC	3	11%
	En traitement ou traitement inférieur à 6 mois	2	8%	0	0%	NC	NC	2	7%

Rémission : Régression ou stabilité de la maladie plus de 6 mois après la fin du traitement de la récurrence

Cette troisième récurrence était responsable du décès de 2 patients. Un patient fut considéré en rémission de cette récurrence avant de récidiver de nouveau. Un patient progressa vers une quatrième récurrence moins de 6 mois après sa troisième récurrence. Pour 2 patients, les données étaient manquantes car l'un des patients était en traitement - essai EZH-203 - et le second était à moins de 6 mois de sa radiothérapie lors de la fin du recueil de données.

Enfin, deux patients ont présenté une quatrième récurrence. Pour le premier patient, il s'agissait d'une récurrence locale et pour le second d'une récurrence locale et à distance. Le délai de survenue de cette 4<sup>ème</sup> récurrence était le même pour ces 2 patients, soit de 47 mois depuis la P/D. Respectivement le premier patient a bénéficié d'une chimiothérapie de 5<sup>ème</sup> ligne par Doxorubicine et Depakine® - 3 cures puis a bénéficié de soins de support exclusifs devant une nouvelle progression de son MPM et décéda des suites de sa maladie. Le second patient s'est vu poser le diagnostic de syndrome myélodysplasique et n'a pas bénéficié de chimiothérapie mais d'une radiothérapie pour la prise en charge de lésions secondaires péri-hépatiques. A la fin du recueil de données, le contrôle morphologique évolutif était en cours mais incomplet et il ne semblait pas avoir été mis en évidence de progression. Le tableau « Les récurrences post opératoires du MPM - Caractéristiques des récurrences à partir de la seconde » résume l'ensemble de ces données.

**Tableau « Les récurrences post opératoires du MPM - Caractéristiques des récurrences à partir de la seconde »**

Les récurrences post opératoires du MPM - Caractéristiques des Récurrences à partir de la seconde récurrence							
Effectif n et %		P/D	43	EPP	3	PDT	4
Patients décédés de complications de la chirurgie et du traitement adjuvant		6	14%	0	0%	0	0%
Patients en vie n'ayant pas présenté de récurrence		11	26%	2	67%	3	75%
Patients décédés de la 1ère récurrence		6	14%	1	33%	0	0%
Patients Progressant en 2nde récurrence moins de 6 mois après la 1ère récurrence		12	28%	0	0%	NC	NC
Patients ayant présentés une seconde récurrence		15	35%	0	0%	0	0%
Caractéristiques de la Seconde récurrence (effectifs)	Médiane de survenue (mois)		28				
	localisations (effectifs)	Locale	4	27%			
		locale et à distance	11	73%			
	Traitements délivrés lors de la seconde récurrence (effectifs)	Chimiothérapie de 3 ème ligne dont:		10	67%		
		association d'un Sel de platine à l'Alimta®		5	33%		
		monochimiothérapie par Alimta® seule		2	13%		
		association Oxaliplatine et Gemcitabine		2	13%		
		Autre chimiothérapie		2	13%		
		Immunothérapie essai phase II MAPS2		1	7%		
		Navelbine en monothérapie		1	7%		
		Radiothérapie à visée curative		4	27%		
		Soins de confort exclusifs		3	20%		
	Evolution des patients (effectifs)	Décédé de 2nde récurrence		6	40%		
		Rémission après la seconde récurrence		1	7%		
		Progression vers 3ème récurrence		6	40%		
Données non disponibles		2	13%				
Patients ayant présentés une troisième récurrence		7	16%				
Caractéristiques de la troisième récurrence (effectifs)	Médiane de survenue (mois)		38				
	localisations (effectifs)	Locale	3	43%			
		A distance	1	14%			
		locale et à distance	2	29%			
	Traitements délivrés lors de la troisième récurrence (effectifs)	Chimiothérapie de 4 ème ligne dont:		5	71%		
		Anti PDL-1		1	14%		
		Essai EZH-203		1	14%		
		Radiothérapie à visée curative		1	14%		
		Soins de confort exclusifs		0	0%		
	Evolution des patients (effectifs)	Décédé de 3 récurrence		2	29%		
		rémission après la 3ème récurrence		1	14%		
		Progression vers 4ème récurrence		1	14%		
Données non disponibles		3	43%				
Patients ayant présentés une quatrième récurrence		2	5%				
Caractéristiques de la 4ème récurrence et au-delà (effectifs)	Médiane de survenue (mois)		47				
	localisations (effectifs)	Locale	1	50%			
		locale et à distance	1	50%			
	Traitements délivrés lors de la quatrième récurrence (effectifs)	Chimiothérapie de 5 ème ligne et au delà		1	50%		
		Radiothérapie à visée curative		1	50%		
		Soins de confort exclusifs		0	0%		
Evolution		Décédé de 4ème récurrence et au delà récurrence		1	50%		

### III-4-13) La survie globale et les causes de décès

La survie globale de cette cohorte de 50 patients est de 37 mois, et plus précisément de 37 mois au sein du groupe P/D, mais ne pût être déterminée dans les sous-groupes EPP et PDT. De part les effectifs non homogènes au sein des sous-groupes, il n'y a pas de différences de survies fonctions du type de chirurgie curative du MPM.

A l'issu du recueil de données le 8 Mars 2017, 25 patients des 50 de cette cohorte étaient en vie soit 19 patients du sous-groupe P/D, 2 patients du sous-groupe EPP et les 4 patients du sous-groupe PDT. Parmi les patients en vie, 5, issus du sous-groupe P/D avaient une survie supérieure ou égale à 36 mois et 9 patients - 7 issus du sous-groupe P/D et 2 issus du sous-groupe EPP - avaient une survie globale supérieure ou égale à 18 mois et inférieure à 36 mois.

Parmi ces 25 patients en vie, 4 patients étaient en cours de traitement adjuvant soit 3 patients du sous-groupe P/D et un patient du sous-groupe PDT. Parmi les 21 patients en vie et qui n'étaient pas en cours de traitement adjuvant, 12 patients n'avaient pas présenté de récurrence de leur MPM soit, 8 patients du sous-groupe P/D, 2 patients du sous-groupe EPP et 2 patients du sous-groupe PDT. Ainsi 9 patients en vie avaient présenté au moins une récurrence. Parmi ces 9 patients, un patient du sous-groupe PDT allait être traité pour sa 1<sup>ère</sup> récurrence à distance - dossier qui n'était pas encore validé en RCP à la fin du recueil de données. Parmi les 8 patients restant, qui sont tous du sous-groupe P/D, un patient était en cours de chimiothérapie pour la 1<sup>ère</sup> récurrence locale et à distance, un patient était à moins de 6

mois de la fin de sa chimiothérapie pour le traitement de sa 1<sup>ère</sup> récurrence locale et à distance ; un patient était en cours de chimiothérapie pour une seconde récurrence locale de son MPM ; un patient était en cours de bilan d'une 3<sup>ème</sup> récurrence ; un patient allait être traité par chimiothérapie pour une 3<sup>ème</sup> récurrence locale et à distance ; un patient était en cours de chimiothérapie pour une 3<sup>ème</sup> récurrence locale ; un patient était à moins de 6 mois du traitement par radiothérapie de sa 3<sup>ème</sup> récurrence à distance ; et enfin un patient bénéficiait d'une surveillance de sa 4<sup>ème</sup> récurrence locale et à distance.

Chaque étape du traitement et de l'histoire naturelle du MPM a été responsable d'une certaine mortalité chez les 25 patients décédés de cette cohorte. Mettons en exergue que parmi ces 25 patients, un seul de ces patients faisait parti du sous-groupe EPP et était décédé des suites de sa 1<sup>ère</sup> récurrence à distance, diagnostiquée durant sa radiothérapie adjuvante.

Les 24 autres patients décédés faisaient tous partie du sous-groupe P/D. Quatre patients étaient décédés de complications post opératoires, et 2 patients de complications liées à la chimiothérapie adjuvante. Pour 2 patients, la cause de la mort n'a pas été retrouvée. Un patient est décédé de récurrence de son MPM mais aucune précision supplémentaire ne fut soulignée retrouvée. Enfin, 6 patients sont décédés de leur 1<sup>ère</sup> récurrence, 6 autres patients de leur 2<sup>nde</sup> récurrence, 2 patients de leur 3<sup>ème</sup> récurrence et enfin un patient de sa 4<sup>ème</sup> récurrence.

Le patient le plus long survivant, avait bénéficié d'une P/D et d'une chimiothérapie adjuvante par Cisplatine-Alimta®, pour le traitement d'un MPM épithélioïde classé pT3N2M0 - stade III - et n'avait pas présenté de récurrence de son

MPM, il était, à la fin du recueil de données, suivi depuis 80 mois soit plus de 6 ans et demi.

L'étude des facteurs pronostics impactant la survie globale et la survie sans récurrence est détaillée dans le paragraphe dédié.

### **III-3) Les autres facteurs de risques du mésothéliome pleural malin et leurs analyses dans notre cohorte**

En 1973, Mc Donald *et al.*, publia une revue anatomopathologique de 165 cas de MPM diagnostiqués entre 1960 et 1968 au Canada. Dans cette série de 162 adultes et 3 enfants, l'exposition à l'amiante était retrouvée chez 27,3% des hommes (soit 27 hommes sur 99) et chez 7,9% des femmes (soit 5 femmes sur 63) (97). En 1980, Mc Donald et Mc Donald publièrent une série de 668 cas décédés de MPM aux Etats-Unis d'Amérique et au Canada survenus de 1967 à 1975. Dans leur série, l'exposition à l'amiante était retrouvée chez 50% des hommes et chez 5% des femmes (98). Ces deux importantes séries ont alors fait suggérer l'existence d'autres facteurs de risques de MPM pouvant être ou non associés à l'amiante.

Ainsi, Peterson JT publia en 1980 la première synthèse des données médicales et expérimentales relatives aux MPM non induits par l'amiante (99). Ainsi, ces MPM non induits par l'exposition à l'amiante étaient secondaires à l'exposition aux : - radiations ionisantes médicales diagnostiques et thérapeutiques et furent incriminées dans des expériences chez l'animal ; - minéraux comme le Nickel chez l'animal et le Béryllium chez l'homme ; - fibres minérales naturelles comme les fibres de la famille des zéolites dont l'ériionite ; - fibres minérales artificielles ; - composés



chimiques organiques le polyuréthane, le plastique poly silicone, l'oxyde d'éthylène, le méthyl nitrosamine, mais aussi des huiles minérales... ; - virus dont le SV40 (Virus Simien 40) ; - l'inflammation chronique due notamment aux traitements chirurgicaux invasifs de la tuberculose ; - prédispositions héréditaires mais intriquées avec une exposition possible à l'amiante ; et enfin à l'injection unique (non répétée) sous cutanée du BCG *ie* du Bacille de Calmette et Guérin responsable de MPM chez la souris. La consommation de tabac n'était pas retrouvée comme un facteur de risque de développer un MPM. A ce jour, de nouveaux facteurs de risques ont été rapportés et sont détaillés ci dessous.

Les données récentes de la littérature affirment que les expositions professionnelles, non professionnelles et environnementales à l'amiante sont présentes chez plus de 80% des patients atteints de MPM (100). Ainsi les autres facteurs de risques agissent comme facteur de risque ou comme cofacteur comme il l'a été récemment décrit avec des données épidémiologiques mais aussi expérimentales rapportées ci dessous.

### III-3-1) l'exposition dans les clusters géographiques riches en fibres naturelles

L'exposition aux fibres minérales naturelles comme l'ériionite\_(101), et la fluoro-édénite, est décrite comme responsable de cas de MPM dans des clusters géographiques précis.

A l'inverse des pays d'Europe de l'Ouest où les MPM sont étroitement liés à l'exposition professionnelle à l'amiante, dans le centre et l'Est de la Turquie, en

Grèce, dans certaines régions d'Italie et à Chypre, les cas de MPM sont étroitement liés à l'exposition environnementale aux fibres naturelles de la famille des zéolite dont la trémolite et l'ériionite (102) (101) (27). L'ériionite est une fibre fine minérale naturelle appartenant aux zéolites, qui sont des fibres cristallines d'aluminosilicates hydratées. Baris *et al.*, rapporta le 1<sup>er</sup> en 1978 la forte incidence de MPM et le lien potentiel de l'exposition aux fibres minérales naturelles. Il confirma cette relation entre l'exposition à l'ériionite inhalée présente à l'état naturel *ie* de roche volcanique, et de poussière ; et le plus grand risque de survenue d'un MPM, suite à la surveillance épidémiologique établie au sein de 3 villages du Sud-Est de la Turquie durant 4 ans de 1980 à 1983 (101). Le taux de mortalité liée au MPM était de 8 pour 1 000 habitants dans ces 3 villages. Il était, par ailleurs, observé une forte augmentation des cancers pulmonaires, ORL ainsi que des mésothéliomes péritonéaux. L'étude de 162 patients d'origine Turc - du village de Karain - atteints de MPM en Suède - à Stockholm - a permis de mesurer un sur-risque de développer un MPM de 135 chez l'homme et 1 336 chez la femme, risque majoré par la durée d'exposition à l'ériionite (103).

Des cas d'asbestose chez des patients exposés à l'ériionite contenu dans les enrobés routiers ont aussi été reportés dans le Dakota du Nord aux Etats-Unis d'Amérique pour 21% de cette cohorte et pour 8,8% une atteinte bilatérale était observée(104).

Dans un village rural proche de Mexico, l'exposition environnementale à l'ériionite - présente naturellement dans cette région -est la cause principale de la forte incidence du MPM avec un taux de décès annuel standardisé de 2,48/1 000 hommes et de 1,05/ 1 000 femmes (29).

Concernant la fluoro-édénite, l'étude italienne de Biggeri *et al.*, a mis en évidence un sur risque de développer un MPM dans une population particulièrement exposée à cette roche volcanique très présente autour du volcan de l'Etna. Ce sur risque était significatif chez les femmes mais pas chez l'homme (105).

### III-3-2) Le rôle des fibres artificielles

Ces fibres artificielles comprennent les fibres céramiques réfractaires et la laine de roche. Ces fibres sont considérées comme un facteur de risque ou cofacteur de risque pour la seconde de développer un MPM. Concernant les fibres céramiques réfractaires, elles sont considérées comme des carcinogènes humains possibles depuis 1988 par l'IARC working group - groupe de travail de l'agence internationale de recherche contre le cancer - organisation membre de l'OMS -, ce qui fut réaffirmé en 2001(106) « Il y a suffisamment de preuves chez l'animal mais une inadéquation des preuves chez l'homme sur son potentiel carcinogène (107). La laine de roche n'est pas considérée comme un carcinogène mais un plutôt comme un cofacteur. Il est à mettre en exergue que depuis 2002, en Europe et au Japon, est distribuée et utilisée une nouvelle laine de roche dont la demi vie est plus courte que la laine de verre « traditionnelle » toujours utilisée aux Etats-Unis d'Amérique.

Chez l'animal, des modèles murins ont été développés. Les rats et hamsters, après injection intra péritonéale et inhalation de fibres réfractaires et de laine de roche, ont développé des MPM et des sarcomes pleuraux. L'une des critiques de ces études et modèles est le fait d'utiliser une voie d'administration des fibres ne reflétant pas la physiopathologie habituelle ie l'injection intra péritonéale (107).

Des études épidémiologiques ont été menées notamment dans deux manufactures de fibres céramiques réfractaires par LeMasters *et al.* publiées en 2003 (108). Ainsi, il n'a pas été mis en évidence de sur mortalité par cancer - dont le MPM - ni par maladie respiratoire à la suite d'une exposition aux fibres céramiques réfractaires. Il avait par contre été mis en évidence un sur risque de développer un cancer des voies urinaires chez ces patients exposés.

A l'inverse, en France, Lacourt *et al.*, en 2014 publia une étude cas-témoin de 2 000 personnes exposées à l'amiante avec pour plus de 200 d'entre elles une exposition supplémentaire aux fibres céramiques réfractaires. Il fut alors observé un effet dose de l'amiante sur le risque de développer un MPM. Cet effet dose était renforcé de façon significatif par une exposition supplémentaire aux fibres céramiques réfractaires(109).

Marsh *et al.*, en 2001 publia une cohorte de plus de 32 000 travailleurs de la fibre de verre et de presque 3 500 travailleurs de la laine de roche. Ainsi 10 cas de MPM furent relevés et le diagnostic fut infirmé pour 5 de ces 10 cas. Parmi ces cas, il fut retrouvé une exposition à l'amiante qu'elle soit d'origine professionnelle ou domestique. Ainsi dans cette cohorte importante il ne fut pas retrouvé de surmortalité due au MPM après exposition aux laines de roches (110).

### III-3-3) Le rôle des radiations ionisantes

Le MPM est une des complications des traitements par radiations ionisantes(111) à la suite : - d'un lymphome de Hodgkin(112) - ratio d'incidence significatif de 6,59, (IC à 95% : 1,79-16,87) chez l'homme mais pas chez la femme ; - un lymphome non Hodgkinien(112) - ratio d'incidence non significatif de 1,91, (IC à

95% : 0,77-3,93) chez l'homme et de 3,75, (IC à 95% : 0,77-10,95) chez la femme ; - d'un cancer du sein (113) - sur risque estimé de 1,56, (IC à 95% : 0,2-6,42) ; - et d'un cancer du poumon. Néanmoins, chez les patients ayant un MPM qui est survenu secondairement à une radiothérapie pour un lymphome, il semble que de part leurs caractéristiques de plus jeune âge, leur survie est significativement plus longue que chez les patients ayant un MPM secondaire à l'exposition à l'amiante, de 32,5 mois vs 12,7 mois ( $p=0,018$ ) (111).

Les radiations ionisantes - rayons X et rayons  $\gamma$  entraînant une irradiation uniforme de l'organisme, et l'inhalation de radionucléides (poussière d'uranium) entraînant une irradiation importante des poumons et des lymphatiques - dans le cadre professionnel constituent un facteur de risque de cancer(114). Plusieurs études épidémiologiques ont étudié les cancers induits par ces radiations dans le domaine professionnel. Atkinson *et al.*, en Angleterre(115) dans une cohorte de plus de 51 000 employés de l'autorité anglaise de l'énergie atomique, trouva un sur risque de mortalité par MPM par rapport à la population générale non exposée,  $RR=5,35$ , (IC à 95% 1,36- $\infty$ ) sans relation dose effet néanmoins. Aux Etats-Unis d'Amérique, Matanoski *et al.*, en 2008 publia l'étude d'une cohorte de plus de 38 000 travailleurs de l'industrie navale atomique. Il fut alors mis en évidence dans cette population, comparée à la population générale non exposée, un sur risque de mortalité par MPM d'un facteur 5 (116).

Un autre type de radiation incriminée dans le MPM est le Thorotrast qui est un produit de contraste radioactif utilisé en radiologie diagnostique entre 1930 et 1955. Ce produit contenait des particules radioactives de dioxyde de thorium qui est un

émetteur de particules  $\alpha$ . Ce produit, une fois injecté, était absorbé par le système lymphatique, le foie, les os et la moelle osseuse. L'émission de ces particules se faisait ensuite durant une longue période, la demi-vie du dioxyde de thorium étant de 22 ans. Au Danemark Andersson *et al.*, dans plusieurs articles (117,118) rapporta que les patients ayant bénéficié d'une injection de Thorotrast présentaient plus de mésothéliomes pleuraux et péritonéaux avec un risque standardisé de 8,33, (IC à 95% : 2,69-19,45) par rapport à la population générale non exposée.

#### III-3-4) Une cause infectieuse virale incriminée

Le virus SV 40 - Virus Simien 40 - est un virus à ADN de la famille des polyomas virus présent chez les macaques Rhésus, et décrit comme un cofacteur de risque de MPM. Ce virus est largement répandu dans la population. Les modes de transfert sont incertains mais il semble que la principale source de contamination soit lors de l'administration de vaccins contre la poliomyélite contaminés par cette souche virale entre 1954 et 1963, à l'échelle mondiale (119)<sub>(30)</sub>. La transmission inter humaine se ferait via le péril fécal, mais aussi par le lait maternel, et par le sperme (120). Le rôle pathogénique du SV 40 est retenu car il est présent au sein des cellules tumorales mésothéliales mais absent des tissus sains. Son action au sein de ces cellules est l'inactivation des principaux gènes suppresseurs de tumeurs comme TP53, et pRb et l'activation de proto-oncogènes comme met et Notch-1(120). Le rôle de cocarcinogène de SV 40 associé à l'exposition à l'amiante est retenu aussi par l'activation de la voie ERK via la phosphorylation de ERK  $\frac{1}{2}$  et l'activation de la protéine AP-1 qui par conséquence active des métallo protéases matricielles (MMP-1 et MMP-9) favorisant alors l'invasion tumorale. Ce virus induit aussi une sur activité

de la télomérase. De plus, SV 40 par épigénétisme inactive le gène RASSF1A entraînant alors un phénotype très agressif. *In vivo* chez le hamster, l'infection par ce virus a entraîné 100% de MPM (120).

Néanmoins l'incidence de l'infection par SV 40 n'est pas établie, et tous les patients atteints de MPM ne sont pas SV 40 positifs. Il existe des pays à développement endémique, comme l'Italie. A l'inverse aux États-Unis d'Amérique ce virus a une très faible prévalence chez les patients atteints de MPM. Au total, SV 40 fréquemment trouvé chez les patients atteints de MPM semble agir comme cocarcinogène avec l'amiante comme confirmé par les données expérimentales(120).

### III-3-5) La génétique des MPM

En effet, il y a une faible proportion des personnes exposées longtemps et à haute dose à l'amiante développent un MPM, moins de 5% des personnes exposés. De plus, dans les populations fortement exposées à l'ériionite par exemple, tous ne développent pas de MPM. Ces éléments ont laissé penser l'existence d'une susceptibilité génétique impactant la carcinogenèse liée aux fibres minérales d'amiante et d'ériionite.

Ainsi Carbone *et al.*, décrit un syndrome(32) associant une susceptibilité particulière dans le développement de cancers comme le mélanome de l'uvée, les mélanomes cutanés, les tumeurs atypiques de Spitz, les carcinomes rénaux à cellules claires et le mésothéliome qui pour ce dernier survenait de façon indépendante d'une exposition ou non à l'amiante. Ce syndrome est la conséquence

d'une mutation germinale de BAP1 - BRCA1-associated protein - Cette mutation a pour conséquence une perte de fonction de BAP1 et se transmet sur un mode autosomique dominant. BAP1 est une désubiquitinyllase et exerce un rôle suppresseur de tumeur. Elle joue un rôle dans la progression du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN après irradiation, et la transcription de gène en modifiant le remodelage de la chromatine par désubiquitinylation de l'histone H2A (121,122).

### III-3-6) Ces facteurs de risques analysés dans notre cohorte

#### III-3-6-1) Le rôle de l'exposition aux autres fibres naturelles

De part les origines géographiques des patients de cette cohorte, les expositions aux fibres minérales naturelles comme l'ériionite et la fluoro-édénite ne sont pas incriminées. Une exposition transitoire ne peut être néanmoins exclue lors d'un voyage, ou d'une activité professionnelle transitoire dans ces clusters géographiques et qui n'aurait pas été rapportée par les patients.

#### III-3-6-2) Le rôle de l'exposition aux autres fibres minérales artificielles

En ce qui concerne l'exposition aux fibres minérales artificielles comme les fibres céramiques réfractaires et la laine de roche, ces expositions étaient rapportées de façon inconstantes lors des consultations de médecine professionnelles. Ainsi, il est probable que les patients ayant exercé une activité professionnelle au sein du bâtiment - soit 6 patients (12%) - au sein des industries lourdes - soit 16 patients



(32%) - et au sein de la marine et de la construction navale - soit 5 patients (10%) - aient été exposés à ces fibres. Néanmoins, chez ces 29 patients (58%), une exposition conséquente à la fibre d'amiante était aussi mise en évidence.

Concernant l'exposition à la laine de roche, elle concerne principalement les patients ayant exercé une activité professionnelle dans le bâtiment, à savoir 6 patients. Concernant ces fibres artificielles, on retiendra qu'étant employée dans le domaine de l'isolation thermique, tout comme l'amiante, une exposition double est probable mais ne pût être précisément évaluée.

En anticipant l'analyse de facteurs pronostics détaillés dans le paragraphe suivant, il n'a pas été établi dans cette cohorte que l'exposition à l'amiante vs la non exposition et qu'une origine professionnelle de cette exposition vs une origine domestique aient impacté le pronostic des patients. Néanmoins une tendance non statistiquement significative -  $p=0,08$  - est ressorti sur l'impact négatif sur la survie globale d'une exposition à l'amiante d'origine professionnelle.

### III-3-6-3) Le rôle des radiations ionisantes

L'exposition aux radiations ionisantes médicales est retrouvée chez 3 patients (4,5%). Ces patients avaient pour deux d'entre eux un antécédent de cancer du sein et pour le 3<sup>ème</sup> patient un antécédent de lymphome de Hodgkin.

Chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie pariétale pour cancer du sein, cette irradiation était homolatérale au MPM opéré, et ce cancer était survenu entre 10 et 15 ans avant le MPM. L'exposition à l'amiante était chez ces patients une exposition professionnelle de type environnementale, les locaux occupés étant isolés

avec de l'amiante. Ces patients ont exercée la totalité de leur carrière professionnelle dans ces locaux. L'évolution de ces patients fut la suivante. La première présenta une récurrence à 17 mois, et décéda à 47 mois de sa P/D au décours d'une 4<sup>ème</sup> récurrence. La seconde patiente présenta sa première récurrence à 26 mois de sa P/D et décéda des suites de sa 3<sup>ème</sup> récurrence à 37 mois de sa P/D.

Le patient ayant bénéficié d'une irradiation thoracique pour un lymphome d'Hodgkin s'était vu poser le diagnostic de MPM 33 ans plus tard. Ce patient avait été exposé de façon importante à l'amiante durant toute sa carrière de mécanicien dans le secteur automobile. Ce dernier patient décéda de complications liées au traitement adjuvant à 6 mois de sa P/D.

Cette exposition supplémentaire ne pût être analysée pertinemment de part le faible effectif. Néanmoins, ces deux patientes avaient présenté des survies longues.

Concernant l'exposition au Thorotrast, de part les années de naissance des patients, et leurs antécédents il est peu probable qu'ils furent exposés à ce produit de contraste utilisé en radiologie diagnostic.

Aucun patient n'a rapporté de profession au cours de laquelle il fut exposé aux radiations artificielles.

#### III-3-6-4) Le rôle de l'infection par le virus SV 40

Certains patients ont probablement été exposés au virus SV 40 si on émet l'hypothèse que les souches vaccinales de la poliomyélite utilisées étaient contaminées. Ce virus n'est néanmoins pas, en pratique courante, recherché au sein du tissu tumoral, une analyse ne pût donc être réalisée.

#### III-3-6-5) Le rôle de la mutation BAP1

Concernant la mutation de BAP1, un patient s'est vu mettre en évidence cette délétion récemment fin 2016. Ce patient est en cours de traitement adjuvant et il est bien trop tôt pour évaluer l'impact pronostic de cette mutation. Cette mutation n'était pas recherchée en pratique courante jusqu'à fin 2016 afin de renforcer le diagnostic anatomopathologique de certitude.

Ainsi dans notre cohorte, il ressort que l'amiante, même s'il est le facteur de risque principal de MPM est probablement associé à au moins deux autres facteurs de risque qui sont : - l'exposition aux fibres artificielles - céramiques réfractaires et laine de roche - pour peut être 22 patients de notre cohorte soit 44% des patients et ; - l'exposition aux radiations ionisantes médicales - pour 3 patients de notre cohorte soit 6% des patients. L'exposition au virus SV 40 est suspectée, la couverture vaccinale contre le virus de la poliomyélite contaminée étant importante mais non évaluée précisément.

### **III-4) Les facteurs pronostics en chirurgie du mésothéliome pleural malin - données de la littérature et analyses au sein de notre cohorte**

Les recommandations thérapeutiques dans le MPM, chez un patient chez qui une chirurgie à visée curative est indiquée - car le MPM est accessible à une résection macroscopiquement complète et que le patient peut « supporter » cette intervention - sont de la réaliser dans le cadre d'un traitement multimodal associant bien sur une chirurgie de résection macroscopiquement complète à une chimiothérapie et à une radiothérapie. Si le patient ne pouvait tirer bénéfice de ce traitement, il bénéficierait alors d'une chimiothérapie associée ou non à une radiothérapie et systématiquement les meilleurs soins de support (3) (68) (70) (123) (124). Grâce à des études de morbidité post thérapeutique, il pût être identifié des facteurs pronostics parmi lesquels les plus utilisés étaient : - l'état clinique du malade ; - le stade d'avancement locorégional du MPM ; et le sous-type histologique.

C'est ainsi que les patients ayant un MPM de sous type anatomopathologique épithélioïde, et de forme résécable, sont orientés vers un traitement multimodal incluant une chirurgie curatrice. Les patients ayant un MPM de sous-type anatomopathologique sarcomatoïde de MPM ou une forme non résécable se voient ,eux, proposer une prise en charge médicale comprenant une chimiothérapie (3) (68) (70) (123) (124).

Néanmoins d'autres facteurs cliniques, biologiques ont été décrits récemment, mais ne sont pas encore utilisés en routine. Mettons en exergue que des données de biologie moléculaire sont décrites et que pour certains patients de cette cohorte

l'analyse de leur MPM a permis l'établissement par une équipe française Inserm, de Reyniès. *et al.*, d'une classification moléculaire d'intérêt pronostic(125) qui est en train d'être étoffée. L'objectif est prochainement d'utiliser cette classification en clinique quotidienne.

Ci dessous sont repris les principaux facteurs pronostics décrits dans la littérature qui seront appliqués à la cohorte rétrospective du service lorsque les données étaient disponibles et permettront d'établir l'impact pronostic de ces facteurs sur notre cohorte.

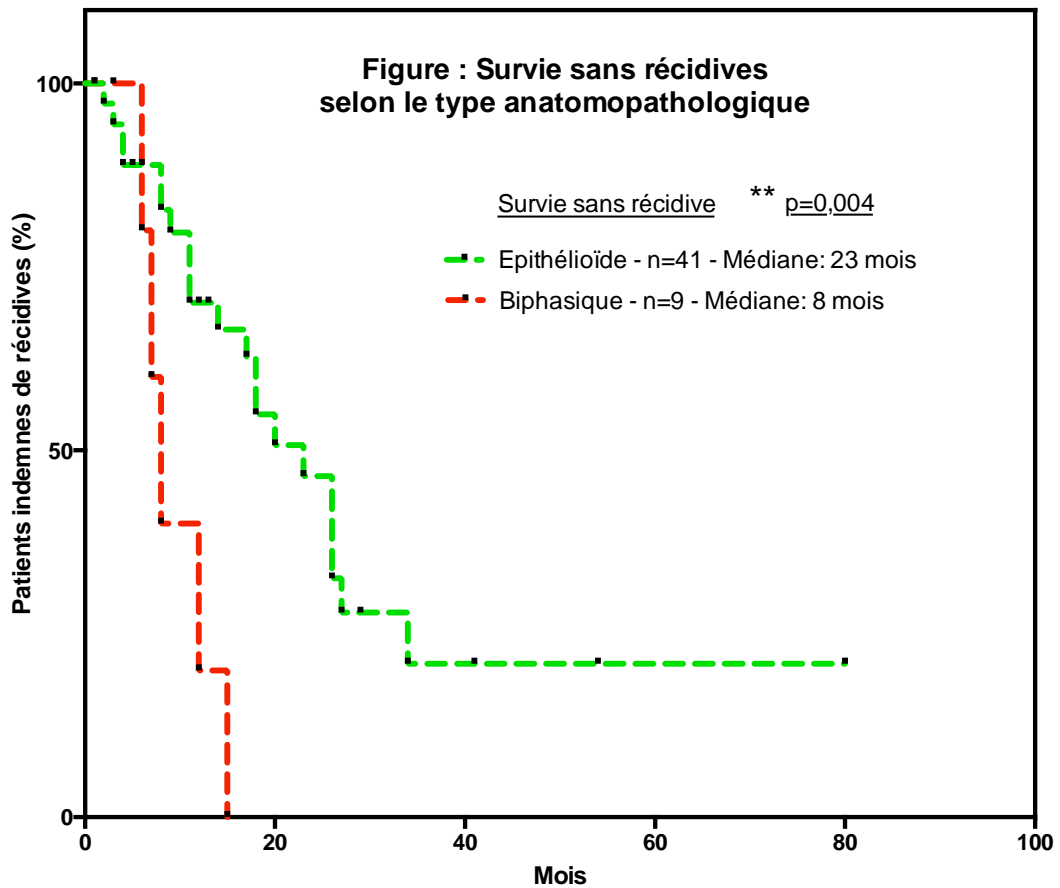
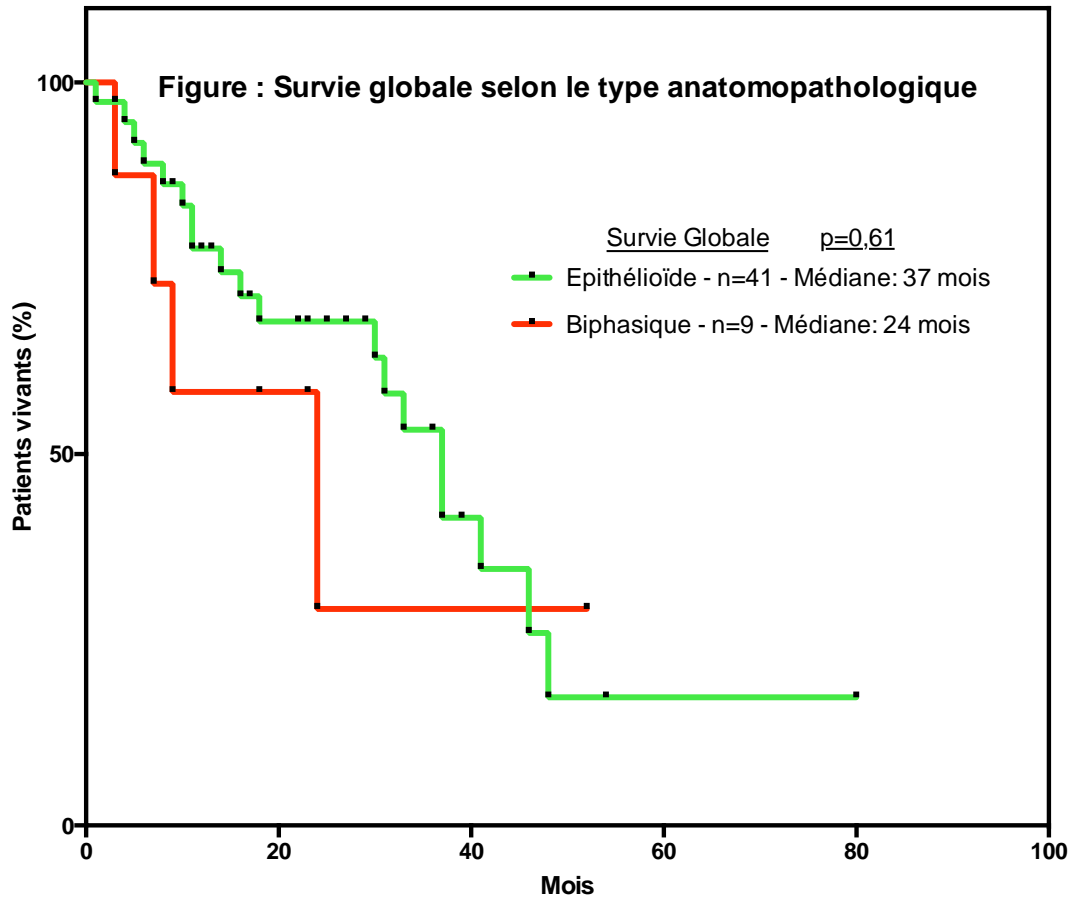
#### III-4-1) Le sous type histologique du MPM

Le facteur pronostic principal, déjà connu et confirmé, est en effet le type anatomopathologique de MPM. Rappelons que le sous-type épithélioïde est retrouvé chez plus de 50% des patients, le sous-type sarcomatoïde chez environ 30% des patients et le sous-type biphasique chez environ 15% des patients. Un patient ayant une forme épithélioïde se voit, sous réserve de l'extension locorégionale et du bilan fonctionnel, proposer un traitement plus agressif incluant une chirurgie potentiellement curatrice. A l'inverse un patient ayant un MPM de sous-type non épithélioïde se voit le plus souvent exclure du traitement chirurgical. Ainsi, dans la cohorte SEER (cohorte américaine) de 2000-2010 une survie bien moindre est observée chez les patients ayant une forme sarcomatoïde - survie médiane de 4 mois - ou biphasique - survie médiane de 10 mois - en comparaison des patients ayant une forme épithélioïde de MPM - survie médiane de 14 mois - (126). Dans cette cohorte, il est aussi observé une survie médiane différente et significative en

fonction du sous-type histologique dans le sous-groupe de patients opérés et chez ceux non opérés. Ainsi la survie médiane d'un patient ayant un MPM de forme épithélioïde opéré est de 19 mois, chez un patient non opéré, de 10 mois, chez un patient ayant une forme sarcomatoïde respectivement de 4 et 3 mois et chez un patient ayant un MPM biphasique respectivement de 12 et 8 mois.

Dans notre cohorte, il a été observé en analyse univariée, que le type anatomopathologique constituait un facteur pronostic significatif -  $p=0,004$  - en ce qui concerne la survie sans récurrence mais pas la survie globale -  $p=0,61$ . Ainsi, dans le sous-groupe épithélioïde, la survie globale médiane était de 37 mois, et la survie sans récurrence médiane de 23 mois contre respectivement dans le sous-groupe biphasique 24 mois et 8 mois (Figures survie globale selon le type anatomopathologique et survie sans récurrence selon le type anatomopathologique).

Les Hazard Ratio respectifs comparant le sous-groupe épithélioïde au sous-groupe biphasique, de survie globale étaient : 0,76 (IC à 95% : 0,22-2,40) vs 1,31 (IC à 95% : 0,41-4,16) ; et de survie sans récurrence étaient : 0,27 (IC à 95% : 0,017-0,43) vs 3,61 (IC à 95% : 2,33-56,77). Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.



### III-4-2) Les facteurs pronostics cliniques

#### III-4-2-1) Le sexe et l'âge

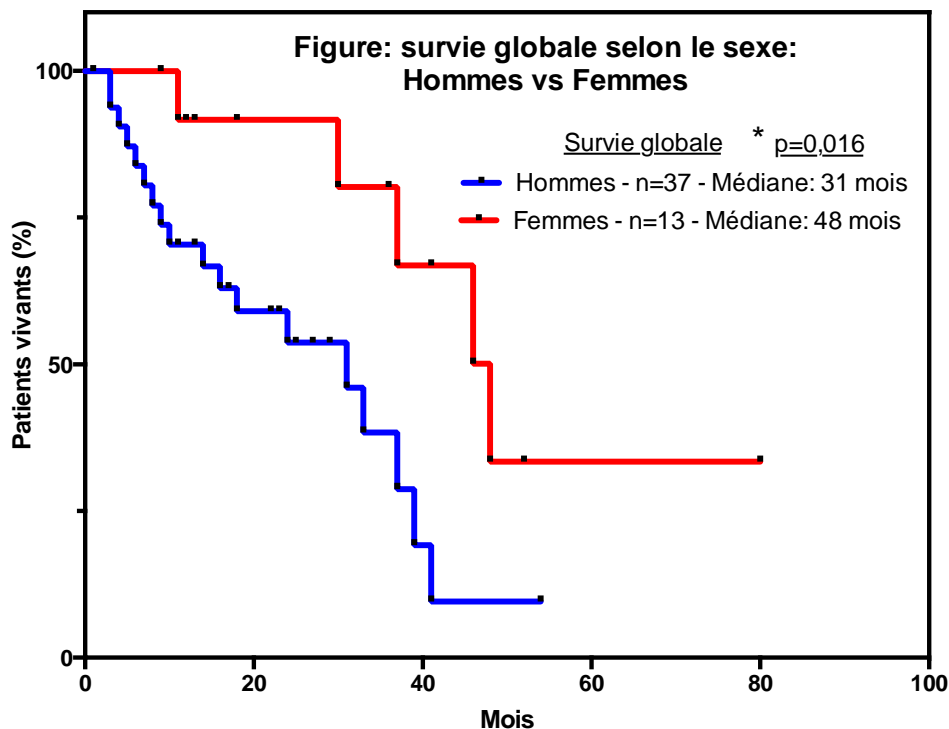
Le sexe masculin est un facteur de mauvais pronostic. En effet, d'une part les hommes ont plus été exposés à l'amiante, notamment de part leurs professions plus à risques, mais aussi sont plus exposés à l'amiante de façon non professionnelle(127). De plus, les hommes présentent le plus souvent une maladie plus agressive par rapport aux femmes(128).

L'âge est également un facteur pronostic du MPM(128), en effet un âge jeune est le plus souvent associé à une forme plus agressive de MPM, souvent avec une faible ou une absence d'exposition à l'amiante ou à l'inverse une très forte exposition à l'amiante. Ainsi une limite arbitraire entre patient jeune et plus âgé est fixée selon les études entre 50 et 75 ans (128) (129) (130).

Dans cette cohorte, il a été observé que le sexe masculin, en analyse univariée, constituait un facteur de mauvais pronostic et le sexe féminin un facteur de bon pronostic significatif -  $p=0,016$  - en ce qui concerne la survie globale mais pas la survie sans récurrence -  $p=0,12$  (Figure survie globale selon le sexe : Hommes vs Femmes). Ainsi, dans le sous-groupe des hommes, la survie globale médiane était de 31 mois, et la survie sans récurrence médiane de 15 mois contre respectivement dans le sous-groupe des femmes 48 mois et 26 mois. Les Hazard Ratio respectifs de survie globale hommes vs femmes étaient : 2,98 (IC à 95% : 1,28-6,50) vs 0,33 (IC à

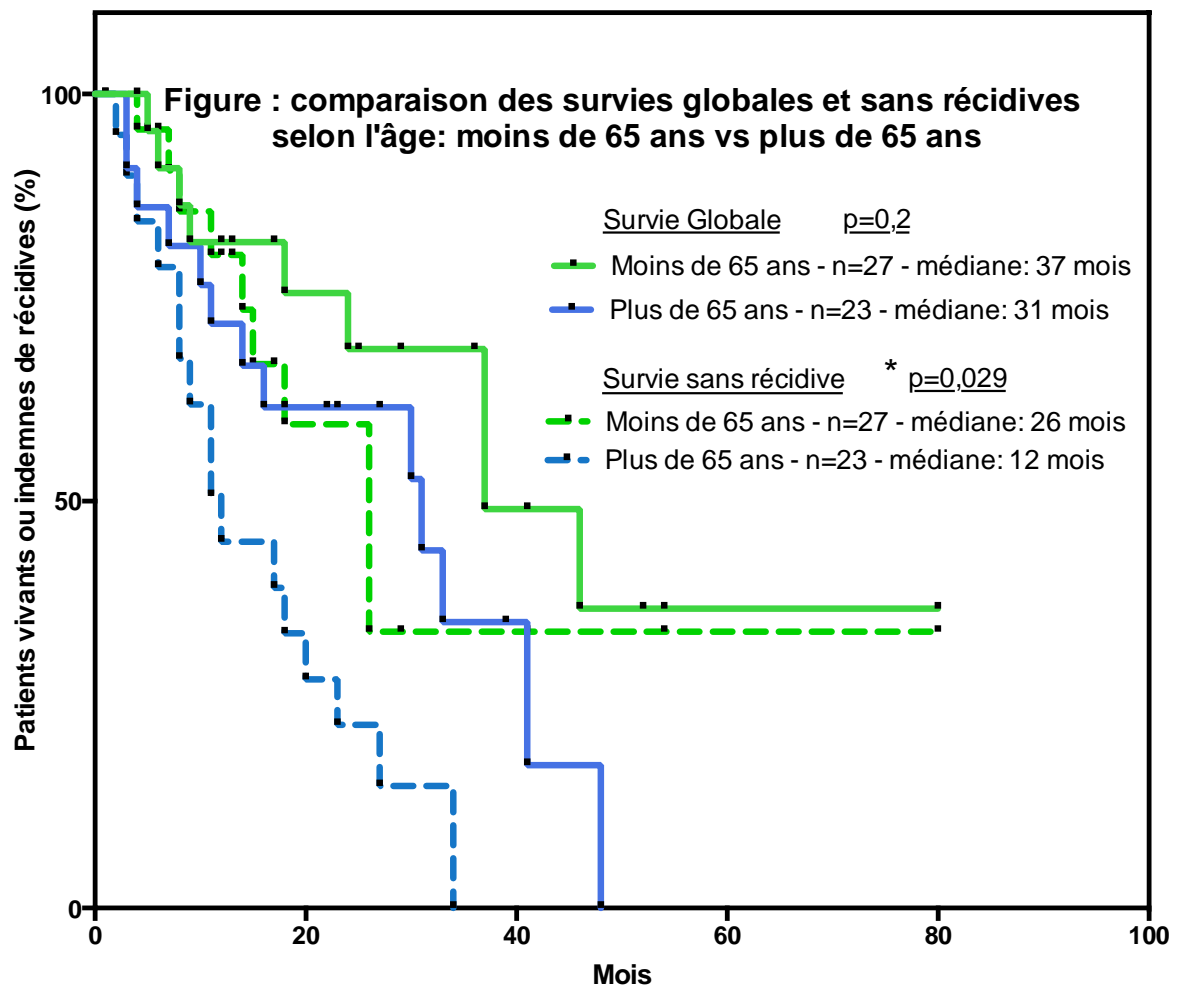


95% : 0,15-0,78) ; et de survie sans récurrence hommes vs femmes étaient : 1,99 (IC à 95% : 0,87-4,26) vs 0,50 (IC à 95% : 0,23-1,14).



L'âge était lui aussi dans notre cohorte un facteur pronostic en analyse univariée. En effet, un âge inférieur à 65 ans constituait un facteur de bon pronostic significatif en ce concerne la survie sans récurrence -  $p=0,029$  - et non significatif en ce qui concerne la survie globale -  $p=0,20$  (Figure comparaison des survies globales et sans récurrences selon l'âge). Chez les patients de moins de 65 ans, la médiane de survie globale était de 37 mois contre 31 mois chez les patients plus âgés et en ce qui concernait la survie sans récurrence, la médiane était de 26 mois chez les patients de moins de 65 ans contre 12 mois chez les patients plus âgés. Les Hazard ratio des survies globale âge inférieur à 65 ans vs âge supérieur à 65 ans étaient : 0,5 (IC à 95% : 0,2-1,12) vs 1,99 (IC à 95% : 0,89-4,8) ; et de survies sans récurrence âge inférieur à 65 ans vs âge supérieur à 65 ans étaient : 0,4 (IC à 95% : 0,18-0,86) vs

2,35 (IC à 95% : 1,16-5,55). Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.



### III-4-2-2) Les symptômes

Les symptômes reflètent l'extension et l'invasion du MPM à la paroi thoracique - le patient présente alors des douleurs ; - au parenchyme pulmonaire - le patient est alors dyspnéique. Au plus le MPM est avancé, ie infiltrant localement, au plus le patient est symptomatique - sans relation parallèle systématique - et au plus le pronostic est sombre (130-132). Une altération de l'état général, associant

notamment un amaigrissement, une asthénie et une anorexie sont la conséquence des cytokines anorexigènes(133) produites par la tumeur.

Dans notre cohorte, en analyse univariée, le caractère symptomatique du patient au diagnostic n'est pas apparu comme un facteur de mauvais pronostic statistiquement significatif sur les survies globales et sans récurrence. Néanmoins les patients symptomatiques avaient des médianes de survie globale et sans récurrence inférieures aux patients asymptomatiques et respectivement de 33 mois contre 37 mois -  $p=0,69$  - et de 18 mois contre 49 mois -  $p=0,42$ . Les Hazard ratio des survies globales et sans récurrences des patients symptomatiques vs asymptomatiques respectifs étaient respectivement de 1,81 (IC à 95% : 0,52-5,27) vs 0,55 (IC à 95% : 0,19-1,93) et de 1,61 (IC à 95% : 0,56-4,24) vs 0,62 (IC à 95% : 0,24-1,75). Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.

#### III-4-2-3) Le score PS - performance status - et de qualité de vie

Le score PS est l'un des scores évaluant l'état physique du patient, et le retentissement de sa maladie sur ses aptitudes physiques au quotidien avec le score OMS et l'index de Karnofsky. Le score PS est inclus dans les items des scores EORTC et CALGB. Une hausse du PS, et une baisse de l'index de Karnofsky sont des facteurs de mauvais pronostic(130,131,134).

Dans notre cohorte, ce score a été indirectement analysé en utilisant le score ECOG de l'EORTC au sein de ce dernier.

Le score de qualité de vie SF-36 a été utilisé par l'équipe d'Ambrogi *V et al* chez des patients ayant bénéficié d'une EPP, et un score élevé était retrouvé chez les patients longs survivants(135).

### III-4-3) Les marqueurs biologiques

Parmi les marqueurs biologiques de mauvais pronostic, et dosés en pratique courante, il y a au sein de la numération formule sanguine - NFS : - un taux de globules blancs supérieur à  $8,3 \times 10^9/L$ (131) ; - un ratio de polynucléaires neutrophiles sur lymphocytes élevé  $\geq 5$  (136) (137) (138) ; - une augmentation des plaquettes (138-140) au delà de  $350 \times 10^9/L$  voire  $400 \times 10^9/L$  ; - un taux d'hémoglobine inférieur de 1g/dL par rapport à la valeur théorique selon le sexe *ie* 14g/dL chez la femme et 16 g/dL chez l'homme ; - et enfin une anémie marquée par une hémoglobine inférieure à 10 g/dL sont des facteurs de mauvais pronostic. Ces perturbations de la NFS sont les conséquences des augmentations de sécrétions du GCSF (facteur de croissance des granulocytes), du PDGF (facteur de croissance des dérivés plaquettaires), et du MPF (facteur de croissance du mégacaryocyte). L'anémie est la conséquence de l'inflammation systémique jouant un rôle négatif sur la lignée érythropoïétique.

Le dosage de la CRP - C-Réactive Protéine - a été proposé comme facteur pronostic dans une série de 128 patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie d'induction puis d'une EPP(141). Une valeur dosée inférieure ou égale à 30 mg/L constituait un facteur de bon pronostic avec une médiane de survie globale de 23 mois contre 17 mois si la valeur dosée était supérieure. Ce marqueur est un reflet

indirect de la réponse inflammatoire de l'organisme face au MPM, et au plus la maladie est avancée au plus cette réponse inflammatoire est importante et donc la valeur dosée de la CRP élevée.

L'un des autres marqueur biologique de mauvais pronostic est un taux élevé de LDH au delà de 500 UI/L(131). Ce taux élevé de LDH est la conséquence d'un changement du métabolisme, d'un « shift » glycolytique *ie* d'une réorientation des voies métaboliques vers la glycolyse anaérobie entraînant la synthèse de lactate.

Une partie de ces marqueurs appartient aux scores EORTC et CALGB, qui sont repris ensuite et ont été analysés dans notre cohorte. Les autres marqueurs ne sont pas dosés en routine - LDH - ou n'étaient pas disponibles car non dosés au stade initial de la maladie ou non disponibles car effectués *extra-muros* au CHRU de Lille.

Enfin, il a été décrit d'autres marqueurs biologiques de mauvais pronostics dits spécifiques du MPM. Deux marqueurs biologiques sont décrits : - la Mésothéline plasmatique (65,142,143), qui est une des trois iso formes d'un des antigènes de la cellule mésothéliale. La hausse de la concentration plasmatique en mésothéline est observée chez les patients ayant un volume tumoral important et est associé à un mauvais pronostic ; - et l'Ostéopontine(144) qui est une glycoprotéine d'adhésion à la matrice extracellulaire. Chez les patients exposés à l'amiante le taux d'Ostéopontine augmente avec la durée d'exposition à l'amiante. Un taux élevé d'Ostéopontine constitue un facteur de mauvais pronostic. Une analyse récente de la littérature concernant ces deux marqueurs ne permet pas de préconiser leur utilisation en

pratique clinique, mais sembla montrer qu'en plus de jouer un rôle pronostic, le suivi de la mésothéline pouvait permettre de mesurer la réponse thérapeutique au traitement(145). Dans notre cohorte, ces derniers dosages ne sont pas réalisés en routine, une analyse ne pût pas être réalisée.

#### III-4-4) Le score pronostic clinique et biologique de l'EORTC

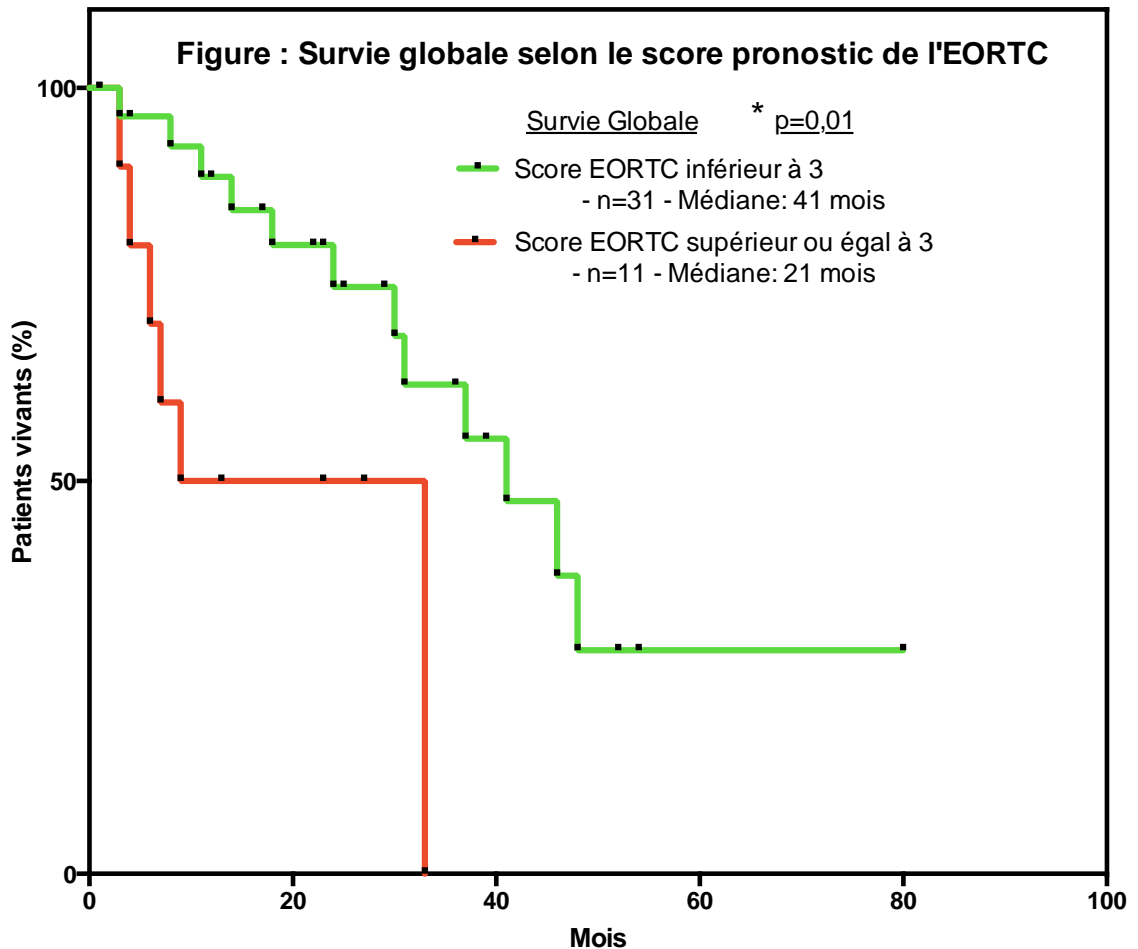
Deux « scores pronostics biologiques et cliniques » ont été proposés par l'EORTC(139,146) (the European Organisation for research and Treatment of Cancer) et par le groupe B Cancer et Leucémies (CALGB). Ces scores pronostics ont été rapportés dans la littérature essentiellement dans des essais. En effet, ils ne sont pas utilisés en routine, car seuls sont validés, comme facteurs pronostics à prendre en compte en pré opératoire, l'état clinique à savoir le PS et le type anatomopathologique (3).

Dans le score EORTC(146), les éléments biologiques de mauvais pronostic sont : - un taux de globules blancs supérieur à  $8,3 \times 10^9/L$  ; - un taux d'hémoglobine inférieur de 1g/dL par rapport à la valeur théorique selon le sexe *ie* 14g/dL chez la femme et 16 g/dL chez l'homme ; - un statut clinique selon l'ECOG (Groupe d'oncologie de la coopération Est)  $\geq 1$  ; - un sexe masculin ; - un sous type histologique de MPM sarcomatoïde. Parmi ces 5 critères, un score  $\geq 3$  classe le patient dans le groupe à haut risque *ie* de mauvais pronostic. A l'inverse, un score de 0, 1 ou 2 classe le patient dans le groupe à bas risque *ie* de moins mauvais pronostic.

Le score CALGB, est plus complexe et classe les patients en 6 groupes pronostics. Il comprend entre autre, en plus du score EORTC : - le ration neutrophile sur lymphocytes ; - et un taux élevé de LDH au delà de 500 UI/L (3,136).

Dans notre cohorte, certaines données biologiques, comme les données de la formule sanguine au diagnostic, n'étaient pas disponibles chez certains patients. En effet, la NFS était réalisée en ville, et lorsqu'elle était réalisée dans le service, c'était à la suite de l'intervention, ainsi les perturbations isolées étaient plus le reflet de l'intervention, d'une complication que du MPM. Néanmoins, le dosage des globules blancs était disponible chez 42 patients - 36 patients du sous groupe P/D, 3 patients du sous groupe PDT et les 3 patients du sous groupe EPP - permettant de calculer le score pronostic EORTC et évaluer la survie des patients selon ce dernier.

Dans notre cohorte, en analyse univariée, un score EORTC inférieur à 3 était associé à un facteur de bon pronostic en ce qui concernait la survie globale et ce de façon significatif -  $p=0,01$  - mais pas en ce qui concernait la survie sans récidence -  $p=0,75$  (Figure survie globale selon le score EORTC). Ainsi dans le groupe de patients ayant un score EORTC inférieur à 3, la médiane de survie globale était de 41 mois contre 21 mois si le score EORTC est supérieur ou égal à 3, avec un hazard ratio respectivement à 0,31 (IC à 95% : 0,04-0,62) vs 3,19 (IC à 95% : 1,62-6,24). Concernant la survie sans récidence, la médiane dans le groupe inférieur à 3 de score EORTC était de 23 mois contre 20 mois en cas de score EORTC supérieur ou égal à 3, avec un hazard ratio respectivement de 0,83 (IC à 95% : 0,25-2,72) vs 1,21 (IC à 95% : 0,37-3,99). Le tableau « Survie globale et survie sans récidence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.



#### III-4-5) Les facteurs pronostics du bilan d'extension et du staging

Le scanner thoracique utilisé en routine dans le MPM permet d'estimer en mesurant les épaissements pleuraux le volume tumoral, et ce dernier lorsqu'il est supérieur à 500 cm<sup>3</sup> constitue un facteur de mauvais pronostic(147). La mesure du volume tumoral n'était pas demandée en routine par notre équipe aux radiologues du service d'imagerie thoracique.

Le TEP-scanner était et est lui aussi utilisé en routine dans le MPM, et la mesure d'hyper métabolismes intenses supérieures à de 4 à 20 de SUV Max - seuil variable selon les appareils - est un facteur pronostic négatif. A l'inverse, une décroissance de ces hyper métabolismes et une faible progression de ces derniers



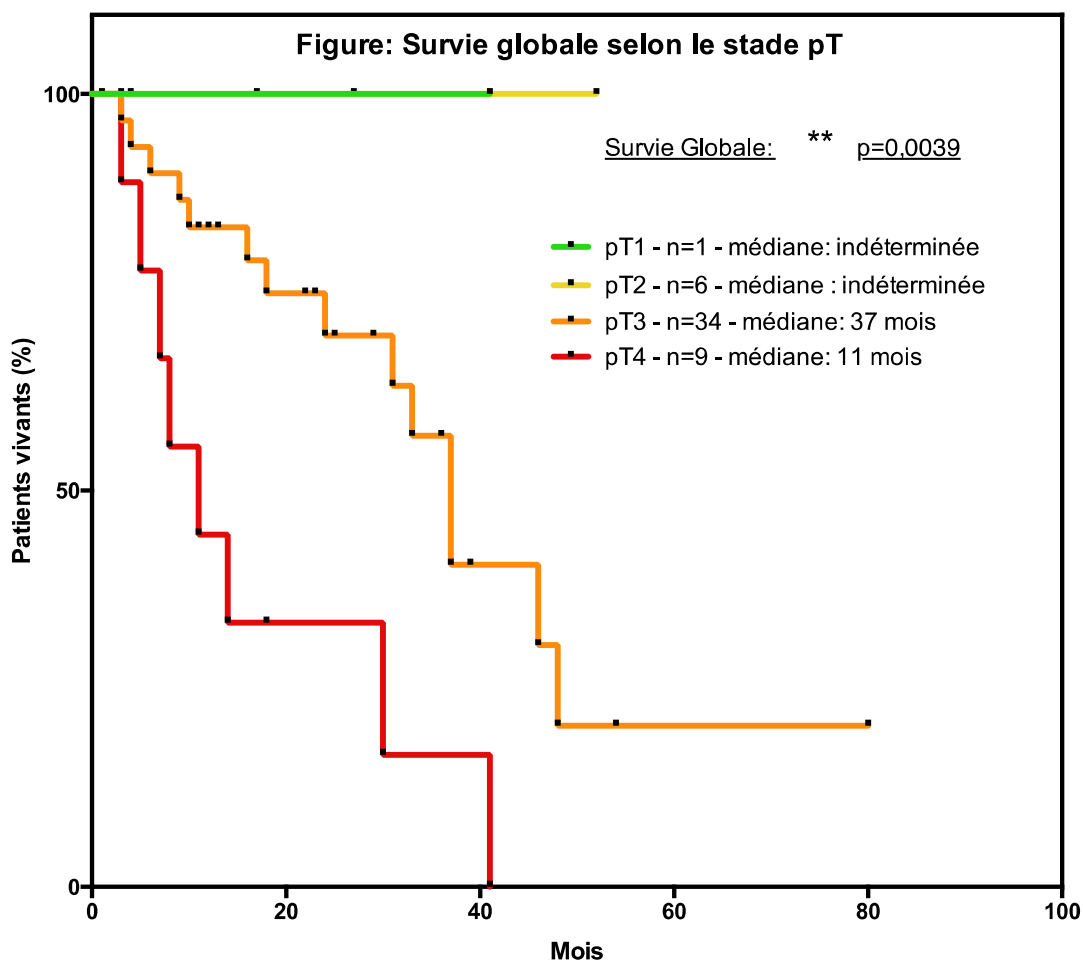
constituent des marqueurs de bon pronostic(148,149). Les valeurs de SUV Max étaient disponibles dans les dossiers des patients. Néanmoins, les appareils d'imagerie ont été renouvelés depuis 2009, or c'est une valeur qui varie avec l'appareil d'imagerie et pour un certain nombre de patients, les examens de TEP-scanner étaient réalisés en dehors du CHRU de Lille. Ainsi dans notre cohorte, de part le manque d'homogénéité de ces examens, une analyse sérieuse ne pût être réalisée.

A l'issue de l'intervention, il est possible de classer le MPM du malade selon la classification TNM proposée par l'IMIG en 1995. Ainsi, grâce aux données anatomopathologiques, on pût établir la classification pTNM du patient et y associer un stade de I à IV.

Ainsi, l'on observe dans les différentes séries chirurgicales une diminution de la survie chez les patients ayant un stade avancé en comparaison des patients ayant un stade moins avancé(150). Dans l'article de Rusch *et al.*, de 2012 reprenant la série de l'IASLC soit plus de 3 000 patients, la survie médiane globale diminue avec l'avancement du stade de la maladie de 40 mois pour un stade I à 12 mois pour un stade IV à la suite d'une EPP et de 23 mois pour un stade I à 15 mois pour un stade IV à la suite d'une P/D (48). Dans l'annexe V est présenté un tableau reprenant les principales séries chirurgicales publiées à ce jour. Ce sont les séries de P/D mais aussi certaines d'EPP ainsi que les séries rapportant l'utilisation d'un traitement adjuvant per opératoire à type de PDT, lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® et CHIT. De ces séries, les données de stade et de survies sont reprises lorsque ces dernières étaient disponibles et le caractère de facteur de mauvais pronostic associé à un stade croissant est observé dans d'autres séries.

Dans notre cohorte, de part des effectifs inhomogènes dans les différents sous groupes avec la grande majorité des patients ayant un stade pT3 pour 34 d'entre eux et un stade III pour 38 d'entre eux, certaines médianes n'étaient pas interprétables. Ainsi, concernant la stadification pT, les médianes de survie globale et de survie sans progression des sous groupe pT1 et pT2 étaient indéterminées. Il ressortait néanmoins que le stade pT3, en analyse univariée, était associé à un meilleur pronostic significatif que le stade pT4 pour la survie globale -  $p=0,0039$  - (Figure : Survie globale selon le stade pT) mais aussi pour la survie sans récurrence mais, à la limite de la significativité -  $p=0,06$ . Les médianes de survie globale et de survie sans récurrence étaient respectivement pour les stades pT3 de 37 mois et 18 mois et pour le stade pT4 de 11 mois et 9 mois.

Dans notre cohorte, l'atteinte ganglionnaire, paradoxalement, n'était pas apparue, en analyse univariée, comme un facteur de mauvais pronostic au contraire, les médianes de survie globales et de survies sans récurrences étaient augmentées chez les patients ayant une atteinte ganglionnaire. Ainsi en cas d'atteinte métastatique ganglionnaire - N1 et N2 - les médianes de survie globale et de survie sans récurrence étaient de 41 mois et 26 mois contre respectivement 31 mois et 17 mois en l'absence d'atteinte ganglionnaire.



Ces différences de survie n'étaient pas significatives néanmoins avec des hazard ratio respectifs pour la survie globale pN0 vs pN+ de : 1,23 (IC à 95% : 0,53-2,89) vs 0,81 (IC à 95% : 0,34-1,88)  $p=0,6$  et pour la survie sans récurrence pN0 vs pN+ de : 1,61 (IC à 95% : 0,76-3,55) vs 0,62 (IC à 95% : 0,28-1,31)  $p=0,22$ .

L'étude du ratio ganglionnaire a aussi été réalisée dans notre cohorte. Ce facteur pronostic a été étudié dans une cohorte française de 99 patients ayant bénéficié d'une EPP(151). Dans cette analyse, un ratio ganglionnaire métastatique inférieur ou égal à 13% était associé à une meilleure survie de façon significative -  $p=0,01$ . Peu de données de la littérature rapportent l'utilisation d'un ratio ganglionnaire métastatique chez des patients ayant bénéficié d'une P/D pour le traitement d'un MPM. Néanmoins dans notre cohorte, comme pour l'impact du statut

ganglionnaire, cette même tendance paradoxale était ressortie en analyse univariée, à savoir une meilleure médiane de survie globale et de survie sans récurrence si ce ratio était de plus de 13% avec des médianes respectifs de 41 mois et 26 mois et si ce ratio était inférieur à 13% des médianes de 31 mois et 17 mois. Ces résultats n'étaient néanmoins pas significatifs sur le plan statistique.

L'une des explications à cet effet paradoxal de l'impact de l'atteinte ganglionnaire métastatique sur notre cohorte est le fait que parmi les patients opérés ces dernières années, il y avait plus de patients N2 et qu'à l'inverse, il y avait plus de patients N0 antérieurement. De part cette asymétrie de répartition, peu de patients N2 avaient présenté une récurrence ou étaient décédés et à l'inverse concernant les patients N0, opérés il y a plus longtemps, il avait été observé plus de récurrence et de décès.

Ensuite, chaque patient se voyait associé à un stade, fonction de la classification pTNM. Dans notre cohorte, de part des effectifs inhomogènes au sein de chaque stade, il était apparu que la médiane de survie globale la plus longue était observée dans le sous groupe de stade III à 33 mois contre 17 mois pour le stade I, 27 mois pour le stade II et 11 mois pour le stade IV. Ces différences n'étaient néanmoins pas significatives -  $p=0,11$ . Concernant la survie sans récurrence elle était la plus longue au sein du sous groupe de stade III à 20 mois contre 17 mois pour le stade I, 8 mois pour le stade II et 9 mois pour le stade IV. Ces différences n'étaient néanmoins pas significatives -  $p=0,16$ . Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.

### III-4-6) La chirurgie potentiellement curatrice - l'impact des marges

Cette chirurgie est associée à un meilleur pronostic des patients dans différents articles. Ainsi d'après les données de la cohorte SEER sur 36 ans de 1973 à 2009 incluant plus de 14 000 patients opérés, la chirurgie du MPM est un facteur indépendant de survie plus longue avec le sexe féminin, le jeune âge, et le stade précoce du MPM. Ainsi l'odd ratio de mortalité chez les patients opérés sans autre traitement adjuvant est de 0,65 (0,62-0,68) quand l'odd ratio des patients irradiés est de 1,17 (1,10-1,25). Néanmoins, les odds ratios comparés chez les patients opérés entre 2000-2009 et 1973-1999 n'étaient pas significativement différents. Ainsi les auteurs ont conclu que la chirurgie curatrice du MPM permet un allongement de la survie globale par rapport aux patients non opérés, mais malgré ses progrès et ceux dans le domaine des chimiothérapie et de la radiothérapie, ces 3 traitements ne semblent pas avoir fait progresser la survie des patients ayant un MPM sur ces 40 dernières années (152).

Il manque à notre cohorte, l'étude des patients qui se sont vus diagnostiquer un MPM dans notre service mais qui n'ont pu être opérés afin d'étudier ce paramètre.

Le type de chirurgie curatrice est sujet à débat, mais ce qui fait consensus est la réalisation d'une chirurgie macroscopiquement complète. Ainsi dans notre série, en analyse univariée, le fait de réaliser une chirurgie macroscopiquement complète est associé à une meilleure survie globale à la limite de la significativité -  $p=0,056$  - et une tendance à une meilleure survie sans récurrence sans significativité statistique -

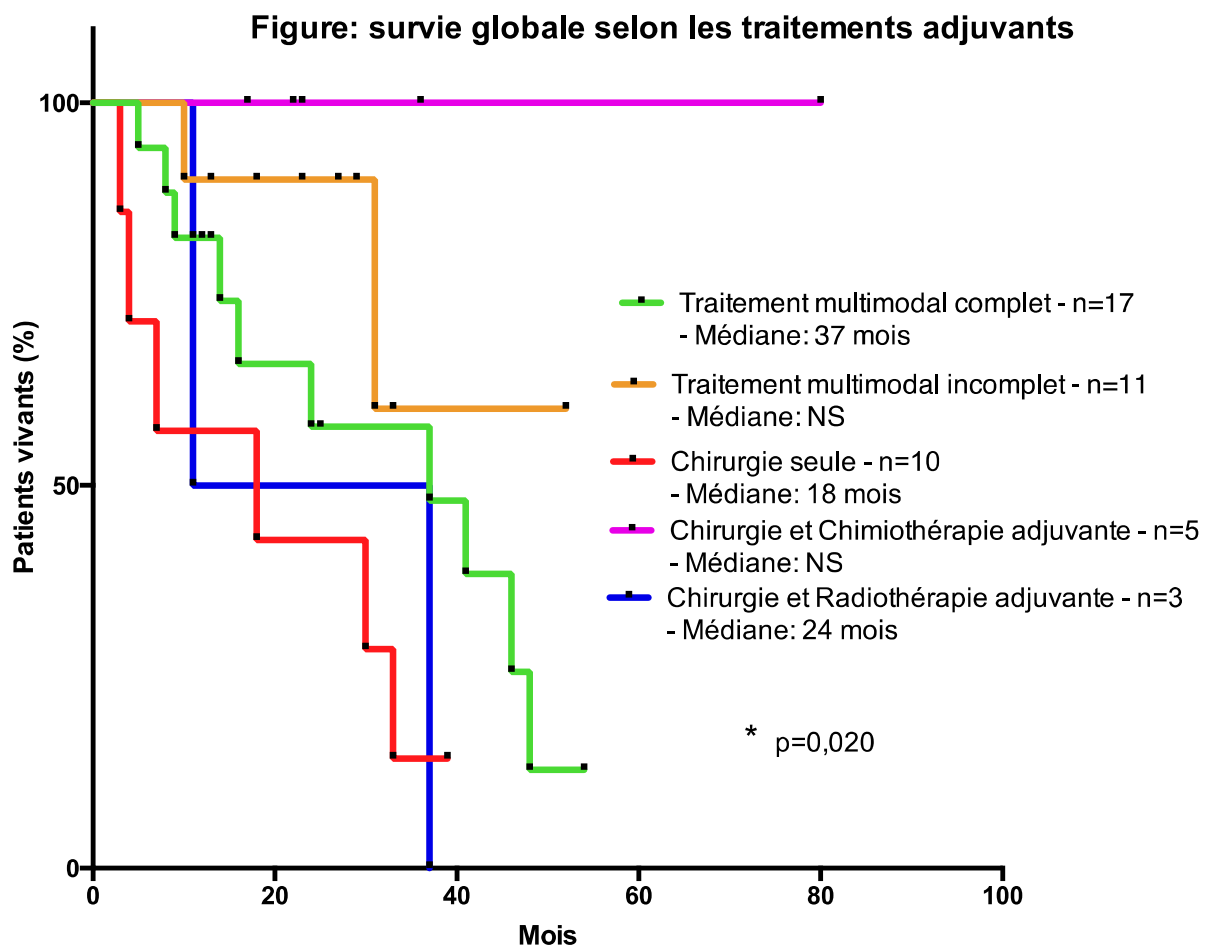
$p=0,44$ . Ainsi les patients ayant bénéficié d'une chirurgie macroscopiquement complète ont des médianes de survie globale et de survies sans récurrences de 37 mois et 18 mois contre 14 mois et 11 mois en cas de chirurgie R2. Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.

#### III-4-7) Facteurs dépendant des traitements adjuvants

Selon les recommandations de l'ESMO(46) et du NCCN(123), la délivrance du traitement multimodal par une équipe expérimentée donne au patient des meilleures suites post thérapeutiques et une survie prolongée. Un traitement multimodal complet permet, par rapport à la chirurgie seule, une meilleure survie (48). Le traitement adjuvant doit comprendre en plus de la chirurgie une chimiothérapie néo adjuvante ou adjuvante à base à base de Sel de platine et de Pemetrexed(46) et en cas de radiothérapie de la cavité de pneumonectomie une dose d'au moins 45 Gy(46).

Dans notre cohorte, les effectifs étaient inégalement répartis entre les différents types de traitement adjuvant, ce qui a gêné en partie les analyses statistiques. Néanmoins, en analyse univariée, le fait de bénéficier d'un traitement multimodal complet constitua un facteur de bon pronostic significatif en ce qui concernait la survie globale -  $p=0,020$ . Ainsi les médianes de survies globales en cas de traitement multimodal complet, de chirurgie seule et de chirurgie associée à une radiothérapie étaient respectivement de 37 mois, 18 mois et 24 mois. Les médianes de survies globales des patients ayant bénéficié d'un traitement multimodal

incomplet et d'une chimiothérapie adjuvante n'ayant pu être déterminées (Figure survie globale selon les traitements adjuvants). En ce qui concernait la survie sans récurrence, le fait de bénéficier d'une chimiothérapie adjuvante dans le cadre ou non d'un traitement multimodal permet un gain de survie sans récurrence - non significatif sur le plan statistique,  $p=0,54$  - par rapport à une chirurgie seule ou à une chirurgie associée à une radiothérapie. Les médianes de survies sans récurrence des patients ayant bénéficié d'un traitement multimodal complet, incomplet, d'une chirurgie seule, d'une chimiothérapie adjuvante et d'une radiothérapie adjuvante étaient respectivement de : 17 mois, 21 mois, 11 mois, 26 mois et 18 mois. Ces données ont été analysées en intention de traiter sans analyse en sous groupe notamment des patients ayant bénéficié d'une EPP et d'une PDT. Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.



### III-4-8 Les expositions à l'amiante

L'amiante est le facteur de risque principal du MPM plus qu'un facteur pronostic. Néanmoins, selon certains auteurs, il y a une relation entre l'intensité de l'exposition à l'amiante et le développement d'une forme plus agressive de MPM impactant alors le pronostic(153). Dans certaines séries chirurgicales, comme celle de Yan *et al.*, de 70 patients ayant bénéficié d'une EPP, l'exposition à l'amiante est ressortie comme un facteur de bon pronostic sur la survie globale en analyse univariée et multivariée(154).

Dans notre cohorte, en analyse univariée, l'exposition à l'amiante comparée à une absence d'exposition n'était pas ressortie comme un facteur pronostic sur la survie globale et la survie sans récurrence. Néanmoins, les patients non exposés à l'amiante avaient des médianes de survie globale et de survie sans récurrence plus longues respectivement de 36 mois et 26 mois contre 31 mois et 18 mois chez les patients exposés à l'amiante. Cependant, cette tendance n'était pas significative avec respectivement un Hazard ratio de 0,93 (IC à 95% : 0,23-3,79) vs 1,065 (IC à 95% : 0,26-4,23)  $p=0,92$  pour la survie globale et de 0,63 (IC à 95% : 0,18-2,13) vs 1,57 (IC à 95% : 0,47-5,29)  $p=0,46$  pour la survie sans récurrence.

En analysant la nature professionnelle ou non professionnelle de l'exposition à l'amiante, en analyse univariée, il était apparu que l'exposition à l'amiante de nature professionnelle constituait un facteur de mauvais pronostic à la limite de la significativité statistique. Ainsi chez les patients exposés professionnellement à l'amiante, leur médiane de survie globale était de 24 mois contre 41 mois chez les



patients exposés à l'amiante en dehors du cadre professionnel -  $p=0,08$ . Il n'y avait pas de différence en ce qui concernait la survie sans récurrence avec des médianes respectivement de 18 mois et 14 mois chez les patients professionnellement exposés et exposés en dehors du cadre professionnel. Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.

#### III-4-9) Le score de Leuzzi *et al.*, analysé dans notre cohorte

Leuzzi *et al.*, proposa en 2015(155) dans son étude multicentrique italienne un score pronostic clinique et chirurgical post opératoire. Dans cette étude, il ne fut analysé que des patients ayant bénéficié, entre 2000 et 2010, d'une EPP en Italie. Deux groupes, - un long survivant de plus de 36 mois, et un court survivant de moins de 36 mois furent distingués et un score comprenant 4 paramètres fut établi après une analyse multivariée, reflétant ces deux groupes de façon significative.

Les 4 paramètres comprennent l'âge avec un seuil à 50 ans, l'exposition à l'amiante, le ratio ganglionnaire avec un seuil à 22% et l'analyse anatomopathologique. Chaque critère est associé à un certain nombre de point. Un score inférieur à 6 est associé à des survies globales et sans récurrence courtes, et à l'inverse un score supérieur à 6 est associé à des survies globales et sans récurrence longues.

Dans notre cohorte, ce score fut appliqué, à tous les patients même si l'intervention consistait en une P/D dans l'hypothèse où le type d'intervention ne l'influçait pas. Il était alors apparu que ce score n'était pas un facteur pronostic de survie et de survie sans récurrence. En effet concernant la survie globale, la médiane

de survie était de 37 mois dans les deux groupes -  $p=0,91$  - et concernant la survie sans récurrence, la médiane était plus longue dans le groupe ayant un score inférieur à 6 à 20 mois contre 13,5 mois dans le groupe ayant un score supérieur à 6, mais ce résultat n'était pas significatif -  $p=0,55$ . Le tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte » reprend ces données.

Ainsi à l'issue de cette analyse, dans notre cohorte, concernant la survie globale, les facteurs de bon pronostic significatifs sur le plan statistique étaient un patient de sexe féminin, en bon état général - score EORTC inférieur à 3 - ayant un MPM classé pT3, et pour lequel elle bénéficia d'un traitement multimodal complet.

Concernant la survie sans récurrence, les facteurs de bon pronostic significatifs sur le plan statistique étaient un patient de sexe féminin de moins de 65 ans, en bon état général - score EORTC inférieur à 3 ayant un MPM classé pT3, et pour lequel elle bénéficia d'un traitement multimodal complet

**Tableau « Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte »**

Survie globale et survie sans récurrence - Facteurs pronostics de notre cohorte							
		Survie globale médiane (mois)	significativité statistique	Hazard ratio (IC: Intervalle de confiance à 95%)	Survie sans récurrence médiane	significativité statistique	Hazard ratio (IC: Intervalle de confiance à 95%)
Type de chirurgie	Cohorte	37	p=0,67		18	p=0,66	
	P/D	37			18		
	EPP	Indéterminée			Indéterminée		
	PDT	Indéterminée			Indéterminée		
Type anatomopathologique	Epithélioïde	37	p=0,61	MME vs MMB : 0,75 (0,22-2,39) vs 1,31 (0,41-4,46)	23	** p=0,004	MME vs MMB: 0,27 (0,01-0,43) vs 3,61 (2,334-56,77)
	Biphasiq	24			8		
Sexe	Homme	31	* p=0,016	Hommes vs Femmes: 2,98 (1,28-6,60) vs 0,33 (0,15-0,78)	15	p=0,12	Hommes vs Femmes: 1,99 (0,87-4,26) vs 0,50 (0,23-1,14)
	Femme	48			26		
Âge	Age < 65 ans	37	p=0,20	Moins de 65 ans vs plus de 65 ans: 0,5 (0,2-1,12) vs 1,99 (0,89-4,8)	26	* p=0,029	Moins de 65 ans vs plus de 65 ans: 0,4 (0,18-0,86) vs 2,35 (1,16-5,55)
	Age Sup 65 ans	31			12		
Symptômes au diagnostic	Symptomatique	33	p=0,69	Symptomatique vs asymptomatique: 1,81 (0,52-5,27) vs 0,55 (0,19-1,93)	18	p=0,42	Symptomatique vs asymptomatique: 1,61 (0,56-4,24) vs 0,62 (0,24-1,75)
	Asymptomatique	37			49		
Score EORTC	< 3	41	* p=0,01	Score EORTC < 3 vs > 3: 0,31 (0,04-0,62) vs 3,19 (1,62-6,24)	23	p=0,75	Score EORTC < 3 vs > 3: 0,83 (0,25-2,72) vs 1,21 (0,37-3,99)
	≥ 3	21			20		
Stades	I	17	p=0,11		17	p=0,16	
	II	27			8		
	III	33			20		
	IV	11			9		
statut pT	pT1	indéterminée	** p=0,0039		indéterminée	p=0,06	
	pT2	indéterminée			indéterminée		
	pT3	37			18		
	pT4	11			9		
statut pN	pN0	31	0,4		17	0,37	
	pN1	22			18		
	pN2	46			26		
	pN0	31	p=0,6	pN0 vs pN+: 1,23 (0,53-2,89) vs 0,81 (0,34-1,88)	17	0,22	pN0 vs pN+: 1,61 (0,76-3,55) vs 0,62 (0,28-1,316)
	pN+	41			26		
	Ratio ganglionnaire < 13%	31			p=0,31		
Ratio ganglionnaire > 13%	41	26					
Marges de résection	R0	37	p=0,056	R0 vs R2: 0,42 (0,09-1,*) vs 2,39 (0,98-11,29)	18	p=0,44	R0 vs R2: 0,69 (0,21-1,92) vs 1,44 (0,52-4,73)
	R2	14			11		
Type de traitement adjuvant	Tmt complet	37	* p=0,020		17	p=0,54	
	incomplet	Indéterminée			21		
	chr seule	18			11		
	Chir + CT	Indéterminée			26		
	Chir + RT	24			18		
Les expositions à l'amiante	Exposés à l'amiante	31	p=0,92	Exposés vs non exposés: 1,06 (0,26-4,32) vs 0,93 (0,23-3,79)	18	p=0,46	Exposés vs non exposés: 1,57 (0,47-5,29) vs 0,63 (0,18-2,13)
	Non exposés à l'amiante	36			26		
	Exposition professionnelle	24	p=0,080	Exposition professionnelle vs non professionnelle: 2,61 (0,91-5,36) vs 0,38 (0,18-1,09)	18	p=0,55	Exposition professionnelle vs non professionnelle: 1,41 (0,47-4,05) vs 0,70 (0,24-2,10)
	Exposition non professionnelle	41			14		
Score de Leuzzi	<6	37	p=0,91	Score de Leuzzi < 6 vs > 6: 1,04 (0,43-2,52) vs 0,95 (0,39-2,28)	20	p=0,52	Score de Leuzzi < 6 vs > 6: 1,31 (0,55-3,15) vs 0,75 (0,31-1,81)
	>6	37			13,5		
Localisations de la 1ère récurrence	Locale				12	p=0,55	
	A distance				11		
	Locale et à distance				11,5		

## **IV - Discussion**

Ce travail rétrospectif décrit la prise en charge, et les données de survie observées chez les patients qui ont bénéficiés d'une P/D associée ou non à une PDT, ou d'une P/D convertie en EPP pour des raisons carcinologiques pour la prise en charge d'un MPM au CHRU de Lille. Ainsi cette cohorte comprend 50 patients, dont 43 ont bénéficié d'une P/D, 3 d'une EPP pour raisons carcinologiques et 4 d'une P/D associée à une PDT dans le cadre d'un protocole d'essai clinique.

Cette cohorte débute en janvier 2009 - année où fut réalisée dans le service la première P/D à visée curative. Le recueil de données fut réalisé jusqu'au 8 Mars 2017 inclus, et a donc couvert une période d'un peu plus de 8 ans. Tous les patients furent opérés dans le service de chirurgie thoracique du Pr. Henri PORTE de l'hôpital Calmette du CHRU de Lille.

### **IV-1) Caractéristiques cliniques des patients**

Le MPM est un cancer rare, mais grave car résistant aux différentes thérapeutiques employées avec des médianes de survie de 12 mois voire 20 mois (5) et de survie sans progression de 5,7 mois (156). De plus la P/D est grevée d'une certaine morbi mortalité variable selon les séries de la littérature. Aussi afin d'apporter un réel bénéfice au patient, il est indispensable de les sélectionner au mieux. Ainsi les caractéristiques cliniques des patients opérés ne reflètent pas la réalité de la majorité des patients ayant un MPM. Néanmoins, les caractéristiques cliniques et épidémiologiques des patients issus de notre cohorte ne sont pas différentes des autres cohortes chirurgicales publiées dans la littérature. Les

hommes représentaient 74 % de cette cohorte, et l'exposition à l'amiante était principalement d'origine professionnelle pour 74 % des patients de cette cohorte. Notre cohorte était essentiellement constituée de patients ayant un score OMS à 0 pour 88 % d'entre eux, ayant une capacité fonctionnelle préservée avec une médiane de VEMS et de DLCO de respectivement 82 % et 73 % et peu d'antécédents respiratoires, et ou cardiovasculaires. De plus, dans le groupe de patients ayant bénéficié d'une P/D associée à une PDT, ce traitement étant délivré dans le cadre d'un nouveau protocole thérapeutique, les critères d'inclusion étant plus strict, ces 4 patients présentaient moins de comorbidités et un meilleur état fonctionnel - tendances qui ne sont néanmoins pas significatives - avec pour tous un score OMS à 0, un antécédent de tabagisme sevré pour un seul patient, une absence de broncho-pneumopathie chronique obstructive ou d'autres maladies respiratoires ou cardiovasculaire à l'exception d'un seul patient présentant une hypertension et un autre un antécédent de néoplasie. De plus le VEMS médian, la DLCO médiane et la perfusion médiane homolatérale au MPM chez ces 6 patients étaient respectivement de 85%, 72% et de 40 %.

#### **IV-2) Modalités diagnostiques**

L'un des critères de sélection des patients pour le traitement chirurgical du MPM par P/D mais aussi par EPP et bien sur le type épithélioïde de MPM. Ainsi, dans cette cohorte et selon les données anatomopathologiques de la chirurgie à visée diagnostique, 46 patients étaient porteurs d'un MPM de forme épithélioïde et 4 patients étaient porteurs d'une forme biphasique de leur MPM. Ces patients ayant une forme biphasique présentaient une forme limitée et résécable de leur MPM ce

qui motiva la réalisation de cette chirurgie à visée curatrice. Actuellement, si dans les différents articles, il est retenu que pour les formes sarcomatoïdes de MPM, il n'y a pas de place pour la chirurgie, pour les formes biphasiques, les recommandations sont moins formelles. Ainsi dans notre série, chez les 4 patients qui s'étaient vus porter un diagnostic de MPM de forme biphasique, c'est le caractère « résécable » de la maladie qui a amené à proposer au patient une chirurgie curative à type de P/D.

Notre technique lors de la chirurgie diagnostique a évolué, notamment concernant le talcage afin de favoriser le plus possible la réalisation d'une P/D. En effet, tout patient suspect d'être porteur d'un MPM, mais ayant des caractéristiques cliniques permettant d'envisager une P/D, mais aussi présentant lors de la thoracoscopie diagnostique une forme résécable, ne bénéficiait alors pas de talcage systématique à compter de 2013 dans le service. Néanmoins, en tant que centre de recours, les patients adressés depuis d'autres hôpitaux ayant eu un diagnostic de MPM posé via une thoracoscopie continuaient, eux, à bénéficier d'un talcage.

Ainsi le fait de ne pas talquer, facilite lors de la chirurgie curative la pleurectomie et la décortication alors moins « traumatisante » pour le poumon. En effet, la pleurodèse observée physiologiquement en post opératoire de la thoracoscopie diagnostique est moins importante que lorsque du talc a été appliqué. De plus, l'absence de talc entraîne moins d'artéfact sur les examens radiologiques : scanner et TEP scanner du bilan d'extension. Ces examens reflètent alors plus « fidèlement » le MPM.

Bien évidemment avec cette façon de faire, des patients, chez qui le diagnostic retenu après la thoracoscopie diagnostique était un MPM d'une autre forme qu'épithélioïde ou une pleurésie d'origine secondaire à un autre cancer, n'ont pas bénéficié d'un talcage. Mais l'intervention *ie* la thoracoscopie diagnostique et le drainage post opératoire ont eu un effet de pleurodèse, et le traitement systémique adapté à la pathologie néoplasique a eu un effet « d'assèchement » de la pleurésie.

### **IV-3) La chirurgie à visée curative, de l'EPP à la P/D**

Depuis l'une des premières publications traitant de l'EPP dans le traitement radical du MPM (157,158) par Butchart *et al.*, il y a plus de 40 ans maintenant, cette intervention a longtemps, et est encore considérée comme la technique à adopter systématiquement quand c'est possible, afin de minimiser les récives et de prolonger la survie des patients (159). La P/D étaient alors, considérée, comme une technique à visée palliative (3) car elle ne permettait pas d'obtenir une résection complète de la maladie.

Néanmoins comme l'a écrit le Dr Raja M. FLORES dans un éditorial de « The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery » en Février 2016 (traduit de l'anglais) « La clairance de la tumeur sur les différents sites anatomiques diffère. Les marges obtenues en réséquant le poumon et le diaphragme ne sont pas les mêmes que les marges sur la paroi thoracique, la veine cave, les vaisseaux subclaviers, le péricarde, l'aorte, l'œsophage, la trachée, le rachis, les muscles intercostaux et les côtes. Le poumon est réséqué [dans l'EPP] car il est techniquement possible de le faire, mais les autres structures ne sont pas réséquées même si elles ont la même

proximité avec la tumeur » (160). Il ajouta qu'en 20 ans de temps, entre son internat dans le service du Dr David J SUGARBAKER où pour lui « il n'y avait aucun doute, l'EPP était la seule façon de combattre cette terrible maladie » qu'est le MPM et aujourd'hui, « la P/D est la technique de choix quand elle est possible ». Cet éditorial résume la question centrale de la place de la chirurgie et plus précisément du type de chirurgie, P/D ou EPP dans le traitement du MPM avec pour « message clé » que « la P/D est associée à une meilleure préservation pulmonaire, une moindre morbidité et une survie similaire ou meilleure que l'EPP ».

Dans la littérature médicale et chirurgicale, les premières séries chirurgicales avaient rapporté la technique de l'EPP pour le traitement des patients affectés par un MPM. Mais plus récemment, soit depuis environ 15 à 20 ans, la P/D présente un « regain » d'intérêt dans le traitement curatif du MPM.

Ainsi plusieurs auteurs comme entre autre Flores en 2008(161), Rusch(48) et Nakas(162) en 2012 et plus récemment Kostron(163) en 2017 ont comparé les données de survies, de récurrences parfois et les données de morbi mortalité chez les patients opérés d'un MPM en fonction du type d'intervention à savoir EPP ou P/D.

Mettons de suite en exergue que tous s'accordent sur le fait que ces deux types d'interventions doivent être réalisées dans le cadre d'un traitement multimodal.

Néanmoins, il me semble important d'interpréter avec la plus grande prudence ces séries comparatives, car comparer ces deux interventions n'est pas chose évidente.

Il est important dans cette chirurgie d'avoir une équipe entraînée et des pratiques chirurgicales et anesthésistes homogènes. Ce type de pratique standardisée s'observe chez de Perrot (57) et Sugarbaker (164,165) qui ne réalisent



que des EPP quel que soit le stade local du MPM, et chez Friedberg (96) et Lang-Lazdunski (55) qui ne réalisent que des P/D par exemple. Autre particularité de ces auteurs est que dans ces équipes, c'est l'opérateur principal qui réalise la quasi-totalité de l'intervention. Cela permet d'être encore plus homogène. En effet, ces interventions étant longues, il n'est pas rare que différents opérateurs se relaient. Ainsi chez ces opérateurs ayant une grande expérience pour un type de chirurgie particulier, pour chaque nouveau patient, depuis la 1<sup>ère</sup> consultation jusqu'aux suites post opératoires, ils appliquent leurs mêmes principes développés depuis de nombreuses années. En effet, l'apprentissage de ces interventions appliquées au MPM est très long, ainsi, il nous semble important d'opter pour le geste auquel « on adhère le plus » et autant que possible, toujours le réaliser. Cela permet d'homogénéiser les pratiques chirurgicales mais aussi anesthésiques.

Ce qui est observé et décrit majoritairement dans les séries comparant l'EPP à la P/D et détaillé dans la suite de ce travail est que les patients ayant bénéficié d'une EPP ont une survie globale moindre, mais une survie sans récurrence plus longue et que cette intervention est grevée d'une mortalité plus importante mais d'une moindre morbidité. Ces propos sont à tempérer bien sûr. Ainsi, il est difficile de comparer des malades ayant bénéficié de la même intervention comme d'une EPP par exemple. Certains de ces malades ont eu une EPP « systématique » et d'autres ont eu une EPP pour des raisons carcinologiques et pour autant la classification TNM et à fortiori le stade ne sont pas forcément différents. Pourtant on comprendra aisément que le premier malade semble avoir une maladie moins agressive que le second. Dans la suite de ce travail sont rapportées les principales séries chirurgicales de MPM ainsi que des analyses comparatives et méta analyses. Les

données qui sont rapportées seront à analyser avec précautions comme il vient de l'être évoqué.

De plus, malgré des définitions chirurgicales clairement définies on peut supputer qu'il existe une hétérogénéité dans le geste chirurgical entre les opérateurs. Ainsi Rice (70) interrogea des opérateurs expérimentés dans 39 grands centres dans 14 pays dans son étude de 2011. Dans cette étude, sur les 48% d'opérateurs qui avaient répondu, 88% d'entre eux estimaient que l'objectif de ces interventions (EPP et P/D) devrait être la réalisation d'une résection macroscopiquement complète. Pour 68% d'entre eux, la P/D permettrait de réaliser une résection macroscopiquement complète alors qu'une EPP le permettrait pour 90% d'entre eux.

Ainsi, concernant le contrôle local du MPM, l'EPP permet de s'abroger des marges de résection pulmonaire mais *quid* des marges sur les autres structures anatomiques intra-thoraciques ? De plus, avec cette « arrière-pensée » que la P/D « fait moins bien » que l'EPP sur le plan du contrôle local de la maladie, des traitements adjuvants per opératoires ont été développés comme la chimiothérapie intra-thoracique hyperthermique par Sugarbaker D. J. - phase II en 2009 - (166), le « lavage » intra-thoracique hyperthermique la Bétadine® par Lang-Lazdunski L. (74) et plus récemment la photothérapie dynamique intra-thoracique par Friedberg J. S. (56).

Les objectifs de ces traitements adjuvants per opératoires sont, en favorisant la réalisation d'une P/D, de maximiser le contrôle de la maladie microscopique afin de minimiser les récurrences locales plus fréquentes après une P/D qu'une EPP (58) .

Soulignons ce protocole particulier, mais associé à l'EPP de radiothérapie pré opératoire selon la technique de l'IMRT « en boost » soit 5 séances de 5 Gy deux

semaines précédentes l'EPP développée par de Perrot M. (57) qui a pour objectif aussi d'améliorer le contrôle local.

Ainsi cette « tendance », à réaliser une P/D dans le traitement du MPM quand elle est réalisable, en lieu et place de l'EPP systématique, chez les patients opérables et résécables s'est depuis longtemps appliquée dans le service, car nous croyons aux bénéfices de la P/D dans le cadre d'un traitement multimodal. La thèse du Dr MUNCK rapporta la série de 65 patients opérés dans le service de chirurgie thoracique du Pr. Henri PORTE du CHRU de Lille entre 2000 et 2013. Dans cette série, 41 patients avaient bénéficié d'une EPP - technique majoritairement effectuée jusqu'en 2009 - et 24 patients d'une P/D. Les données de ce travail étaient superposables aux données de la littérature soit une moindre mortalité en faveur de la P/D : un décès de J0 à J30 dans le groupe P/D contre 5 décès dans le groupe EPP, au prix néanmoins d'une sur morbidité de 62% dans le groupe P/D contre 49% dans le groupe EPP. Associé à ces données post opératoires, il était observé plus de récurrences locorégionales dans le groupe P/D que dans le groupe EPP avec respectivement 23% contre 17%. Il n'était pas observé de différence significative de survies entre ces deux groupes de patients avec une survie médiane globale de 21 mois.

Dans notre série, il est rapporté depuis 2009, les patients inclus en intention de traiter de bénéficier d'une P/D, soit 50 patients. Parmi ces patients, 4 d'entre eux ont bénéficié d'une P/D associée à une PDT depuis Février 2016, 3 autres patients d'une EPP en raison d'un envahissement pulmonaire et pariétal majeur. L'envahissement pulmonaire ne permettait pas de « garder » le poumon qui ne se ré-

expandait pas suffisamment bien en fin d'intervention, et l'infiltration majeure pariétale impliquait selon nous, la nécessité de la réalisation d'une radiothérapie pariétale adjuvante. Les 43 autres patients ont bénéficié d'une P/D. Par ailleurs, les 4 derniers patients ont bénéficié d'un lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® selon le protocole de Lang-Lazdunski *et al.* (55). Antérieurement, un lavage pleural chaud à la Bétadine® était réalisé, mais à une température moins haute, avec un moindre volume et durant 5 minutes au lieu des 15-20 minutes de ce protocole (55).

En sus de ces patients, ont été pris en charge, sur la même période 10 patients (*données non rapportées ni analysées dans cette série*) par EPP pour un MPM. Ces chiffres illustrent, la volonté de notre équipe de décortiquer au maximum et de ne réaliser une EPP que lorsqu'une P/D n'est pas réalisable.

#### **IV-4) Le délai nécessaire du diagnostic à la chirurgie**

Il sera mis en exergue que le délai médian entre le diagnostic et l'intervention chirurgicale dans notre cohorte était de 64 jours. Ce délai d'un peu plus de 2 mois, peut paraître long, mais il était identique à celui de la série de Buduhan *et al.*, de 2009 (167), proche de la série de Lang Lazdunski *et al.*, de 2012 (168) qui est de 3 mois. Ce sont les deux seuls articles publiant cette donnée trouvés dans la littérature. Ce délai peut atteindre jusqu'à 6 mois dans le protocole de Radiothérapie selon la technique IMRT en « boost » avant une EPP de de PERROT de Toronto (57) (donnée orale).

Ce délai de 2 mois est incompressible, il inclut les 3 semaines de l'analyse anatomopathologique du geste diagnostic, même si pendant ce temps en fonction de

la suspicion clinique, les examens complémentaires sont anticipés. Le patient bénéficiait bien évidemment d'un délai de réflexion quand à la prise en charge thérapeutique chirurgicale proposée. De plus, le bilan pré opératoire exhaustif, comprenant une coelioscopie exploratrice avec mise en place d'une sonde d'alimentation en site jéjunale, il est indispensable de laisser au patient le temps de récupérer de cette intervention. De plus, ce délai permet d'espacer le contrôle scannographique ultime pré opératoire qui, interprété avec les examens initiaux, tendait à donner une tendance quand à l'évolution, et l'agressivité du MPM.

Enfin ce délai de deux mois permet surtout au patient de se préparer physiquement à l'intervention par la pratique d'une activité physique à son domicile comme la marche active, et permet aussi de prévenir ou de corriger une dénutrition.

A ce stade de la discussion, soulevons l'importance de l'évaluation du MPM suspecté lors de la thoracoscopie diagnostique. En effet, il n'est pas rare que le MPM évolue entre la chirurgie diagnostique et la chirurgie curative. Cette évolution est évoquée à la lecture des examens d'imagerie qui sont réactualisés en pré opératoire. Différentes hypothèses ont été émises comme le rôle de l'immunodépression post opératoire, ou celui de l'inflammation post opératoire. Notre centre étant un centre de recours, beaucoup de nos patients ont bénéficié de leur thoracoscopie *extra muros* et nous ne pouvons que comparer les examens d'imagerie avant et après la thoracoscopie diagnostique. Nous analysons ces examens avec le compte rendu opératoire de la thoracoscopie diagnostique bien évidemment. Néanmoins, il nous semble selon nous, primordial, afin de mieux préparer le malade, et l'intervention d'avoir pu réaliser la thoracoscopie diagnostique. En effet, lorsque nous réalisons cette intervention chez un patient suspect d'être porteur d'un MPM, nous analysons

la cavité pleurale avec « l'arrière pensée » de la réalisation d'une P/D et portons un soins tout particulier à l'analyse du hile pulmonaire, des scissures, et de la face diaphragmatique du lobe inférieur par exemple. De plus, en réalisant les biopsies nous pouvons estimer l'importance de l'infiltration tumorale ce qui est aussi un des élément à prendre en compte dans la décision de réaliser une chirurgie à visée curative du MPM.

#### **IV-5) Une médecine innovante, des remises en question pour des pratiques adaptées**

Dans le paragraphe « Matériel et Méthodes », la technique de la P/D est détaillée et est conforme aux « Guidelines » de l'IASLC et de l'IMIG. Néanmoins depuis 2009, la technique chirurgicale a évolué, essentiellement sur la décortication de l'ensemble de la plèvre viscérale. Mais en parallèle, les techniques anesthésiques et de ventilation per et post opératoires ont aussi évolué au fur et à mesure des patients et de l'apprentissage des mécanismes des complications post opératoires et de l'impact de l'absence de plèvre et de diaphragme en post opératoire.

En effet, les principales complications post opératoires sont les pneumopathies pour 22 patients (44%), les embolies pulmonaires pour 18 patients (36%) et les pyothorax pour 13 patients (26%).

Précisons le mécanisme de ces complications. Tout d'abord, l'impact de la décortication totale du poumon. Cette dernière entraîne inexorablement plus de fuites aériennes périphériques. C'est la partie de l'intervention la plus délicate, l'objectif étant d'enlever en totalité la plèvre viscérale, les nodules de cette dernière infiltrant le parenchyme sans « creuser » ce dernier. Un soin tout particulier est porté aux

scissures, au hile pulmonaire et à la face diaphragmatique du lobe inférieur. Le geste est important, décortiquer, en restant superficiel, tout en assurant une résection macroscopiquement complète. Mais l'instrument de la décortication a aussi son importance. Initialement le bistouri électrique était utilisé et l'aérostase était assurée à la pince bipolaire. En complément, des agents aérostatiques dérivés du fibrinogène étaient utilisés.

Depuis 2014, la décortication est réalisée à la lame froide, à la spatule ou au doigt. L'aérostase est en partie réalisée à la pince bipolaire toujours en veillant à ne pas léser d'avantage le tissu pulmonaire. Les agents aérostatiques sont eux moins utilisés. Ainsi ces adaptations techniques ont pour effet de moins « traumatiser » le parenchyme pulmonaire, car ses capacités de cicatrisation sont bien moindres en l'absence de plèvre. Néanmoins, en regardant le volume des fuites périphériques en fin d'intervention, il a peu évolué, ce qui constitue un mauvais critère d'évaluation, mais ces fuites étant « plus superficielles », le parenchyme pulmonaire étant moins « traumatisé » par les instruments de la dissection et de la coagulation électrique, et en favorisant la ré expansion pulmonaire, ces adaptations ont permis et permettent une cicatrisation pulmonaire améliorée.

A ce stade de l'intervention, l'aide d'un second chirurgien est nécessaire car il permet d'avoir un autre regard sur les zones qui n'auraient pas été correctement décortiquées.

Ensuite, l'absence de diaphragme, et même un diaphragme partiellement réséqué, impacte l'expansion pulmonaire, ce muscle étant le muscle inspiratoire principal. Aidé des plèvres, et de l'espace pleural à pression négative, son abaissement lors de sa contraction permet l'inspiration et la bonne expansion

pulmonaire. Chez les patients opérés d'une P/D, l'absence de plèvre et de diaphragme, entraîne un aspect proche de « l'anergie pariétale basi-thoracique ». Certes le diaphragme controlatéral participe à la mécanique ventilatoire, néanmoins les autres muscles inspiratoires dits secondaires comme les muscles intercostaux, et les muscles scalènes ont un effet d'expansion bien moindre sur le parenchyme pulmonaire.

Enfin, la mise en place de la plaque diaphragmatique a, elle aussi, un rôle primordial. Trop « lâche », la pression abdominale s'exerçant, le lobe inférieur est comprimé et s'atélectasie ce qui est source de pneumopathie et d'embolie pulmonaire *in situ*. Trop « tendue », il persiste un espace pleural que le poumon ne comblera pas, les fuites aériennes en regard ne seront pas collabées par ce « néo-diaphragme » et c'est le lit du pyothorax, de la pneumopathie et de l'embolie pulmonaire *in situ*. Ainsi donc, la plaque diaphragmatique est mise en place en adaptant le contenant *ie* le « néo-diaphragme » au contenu *ie* le poumon.

En post opératoire, la prise en charge anesthésique et chirurgicale avait aussi évolué. Tout d'abord, depuis 2013-2014, il est réalisé la poursuite de la ventilation mécanique durant au moins 24h voire 48h, afin de favoriser l'expansion pulmonaire, et « l'accolement » du poumon à la paroi qui amènent à parfaire l'aérostase. Cette durée de ventilation mécanique post opératoires était et est bien évidemment fonction des constatations per opératoires et de la tolérance du patient. Ainsi, l'on favorisera une ventilation mécanique maintenue durant 48h, chez un patient ayant en fin d'intervention, un poumon qui « n'est pas complètement ré-expandu ». A l'inverse à J1, si le poumon s'expandait parfaitement en fin d'intervention et si l'état respiratoire du patient l'autorisait, il était procédé à son extubation et à l'instauration



d'une VNI intensive. L'objectif n'est plus une « extubation sur table », mais, la poursuite de la ventilation mécanique sur une sonde d'intubation à lumière simple pendant les 24 ou 48 premières heures post opératoires. Ceci, afin de favoriser la ré expansion pulmonaire, *ie* éviter tout « espace pleural ».

De plus comme évoqué précédemment, toujours pour favoriser l'expansion pulmonaire, l'utilisation de la VNI a été modifiée. La VNI est utilisée depuis longtemps dans le service. Chez les patients opérés d'une P/D, elle était utilisée initialement par séances d'une heure 3 fois par jour et en continue la nuit, et intensifiée lors de la survenue de complications comme une pneumopathie, toujours fonction de la tolérance du patient. Progressivement, elle fut mise en place plus précocement en post opératoire, indépendamment de la survenue d'une complication, puis associée à une longue plage d'utilisation la nuit. Depuis 2015, la VNI est utilisée en relais de l'extubation mais de façon « intensive » *ie* l'objectif pour le patient est d'être la première semaine sous VNI quasiment H 24. Initialement il est utilisé le mode VNI des ventilateurs mécaniques de l'unité de soins intensifs, puis des machines de VNI dites « ambulatoires ». Le patient était et est éduqué par l'équipe à l'utilisation de cette dernière machine. Sa tolérance et sa bonne utilisation étaient et sont vérifiées pluri quotidiennement. L'utilisation de la VNI implique une parfaite adhésion et observance du patient ce qui le rend encore plus acteur du processus de soins.

Mettons en exergue une autre adaptation chirurgicale qui a été réalisée dans la gestion des pyothorax post opératoires qui prête à confusion « sur les chiffres ». En effet depuis 2015, en cas de survenue d'un pyothorax, est utilisée la technique du « packing bétadiné » qui consiste lors d'une ré intervention, à laisser entre le

poumon et la paroi thoracique, des compresses stériles imbibées d'un mélange de sérum physiologique et de Bétadine® diluée à 10% durant 48h. Ce « packing bétadiné » était et est mis en place après avoir réalisé les prélèvements à visée bactériologiques, les nécrosectomies pulmonaires nécessaires, complété au besoin l'aérostase et l'hémostase, et réalisé la détersion de l'espace pleural. Ce « packing bétadiné » est adapté à chaque patient, l'objectif étant de recouvrir toute la surface pulmonaire et la paroi thoracique sans entraver la ré expansion pulmonaire. En parallèle le patient bénéficiait d'une antibiothérapie à large spectre débutée au mieux après la réalisation des prélèvements à visée bactériologiques - ou à défaut, pour ne pas engager le pronostic vital, avant la réalisation des prélèvements bactériologiques. Cette antibiothérapie était secondairement adaptée à l'antibiogramme. Il était aussi poursuivi en post opératoire de ce « packing bétadiné » une ventilation mécanique jusqu'au dépacking 48h plus tard. Cette intervention est réalisée après concertation pluridisciplinaire chirurgicale et anesthésique et consultation du patient. Elle est réalisée si l'équipe juge que le patient pourra supporter ce « packing bétadiné » durant 48h et une ré-intervention pour le « dépacking ». L'objectif de cette technique est d'optimiser le rôle anti-infectieux de la ré-intervention. En effet lors de toute infection pleurale et/ou pulmonaire, la plèvre joue un véritable rôle de défense et de clairance de l'agent pathogène. Ici, les patients opérés n'ont plus de plèvre ce qui les rend plus susceptibles aux infections pleurales secondaires à une pneumopathie et explique en partie la « résistance » aux traitements anti-infectieux.

L'un des autres effets bénéfiques est de recourir le moins possible à la pleurostomie, mais qui reste le seul traitement « radical » chirurgical du pyothorax. En effet, cette intervention qui consiste à créer un accès direct à « l'espace pleural »

site de l'infection et d'y déposer des compresses stériles afin de réaliser un drainage vers l'extérieur de ce foyer infectieux permet de prémunir le patient de toute aggravation de cette infection.

Ce traitement du pyothorax était réalisé de façon plus « systématique » jusque 2013. En effet, jusque 2013 inclus, 4 patients du groupe P/D ont présenté un pyothorax dans les 30 jours post opératoire et un patient a présenté un pyothorax tardif à J 81. Parmi ces 5 patients sur les 23 patients, 4 d'entre eux ont bénéficié d'une pleurostomie d'emblée devant ce pyothorax et un après avoir bénéficié d'une première intervention pour pyothorax. Parmi ces 5 patients, l'un d'entre eux est décédé des suites des complications post opératoires, deux furent jugés trop altérés par les suites post opératoires pour bénéficier d'une chimiothérapie, l'un a refusé la chimiothérapie, et le dernier bénéficia de sa chimiothérapie à pleine dose. A compter de 2013, toujours dans le groupe P/D, 8 patients ont présenté un pyothorax dans les 30 jours post opératoires de leur P/D. Parmi ces 8 patients sur les 18 patients opérés d'une P/D, 2 ont bénéficié d'une pleurostomie à l'issue à chaque fois d'une 3<sup>ème</sup> intervention pour pyothorax. Le premier patient avait bénéficié avant sa pleurostomie de deux thoracotomies pour détersion pleurale sans packing et sa pleurostomie fut confectionnée à J7 post opératoire. Le patient avec sa pleurostomie a bénéficié de sa chimiothérapie adjuvante et bénéficia d'une thoracoplastie dans l'année qui suivit son intervention. Le second patient avait bénéficié d'un packing bétadiné pour la survenue d'un pyothorax post opératoire tardif à J26 puis d'un dépacking 48h après. La pleurostomie fut réalisée à J64 pour la survenue tardive d'un abcès basal. Il pût lui aussi bénéficier de sa chimiothérapie adjuvante mais qui fut incomplète devant la survenue après 3 cures d'un abcès pulmonaire. Quant aux autres 6 patients, 3 bénéficièrent d'une nouvelle intervention mais unique, pour détersion pleurale sans

réalisation d'un packing et les 3 autres bénéficièrent d'un « packing bétadiné » et du « dépacking » 48h plus tard dont une patiente bénéficia deux fois de ce protocole. Ces 8 patients purent bénéficier de leur traitement adjuvant par chimiothérapie.

Ce protocole a pour effet néfaste, sur le plan statistique, d'augmenter le nombre de ré-intervention ce qui est un critère de comorbidité, mais en parallèle il diminue la comorbidité « pleurostomie » et permet surtout ce qui n'est pas évaluée mais compris une amélioration de la qualité de vie. Soulignons qu'une pleurostomie permet néanmoins, si le contrôle septique est obtenu de pouvoir délivrer une chimiothérapie. De plus elle est temporaire, et l'évolution naturelle est vers une cicatrisation spontanée et au besoin un geste de thoracoplastie peut être réalisé.

L'un des facteurs de risque de complication post opératoire majeur est bien sur la dénutrition. Cette dénutrition est en partie liée à l'hyper catabolisme induit par le MPM. Cette prise en charge de la dénutrition est relativement récente en médecine. En post opératoire, les patients bénéficiaient d'un support nutritionnel parentéral et entéral par des compléments alimentaires et une alimentation enrichie.

L'une des principales adaptations a été de proposer au patient, et de mettre en place un support nutritionnel pré opératoire entéral par une sonde d'alimentation en site jéjunale. Antérieurement, la prise en charge pré opératoire consistait en une consultation de diététique, où étaient prodiguées des règles hygiéno-diététiques, mais aussi prescrits des compléments alimentaires afin de corriger une dénutrition. C'est à compter de 2014, qu'il a été décidé de réaliser lors de la coelioscopie digestive exploratrice, la pose d'une sonde d'alimentation en site jéjunal de façon systématique après accord du patient. Les patients qui n'étaient pas dénutris en pré opératoire ne bénéficiaient pas d'un support nutritionnel à l'inverse des autres

patients mais uniquement de soins d'entretien de la sonde en pré opératoire. Cette pratique permis alors de corriger une dénutrition présente en pré opératoire en se basant sur sa définition biologique - dosage de l'albumine plasmatique.

En post opératoire, cette sonde était une voie d'alimentation très importante notamment chez les patients souffrant d'une paralysie de la corde vocale gauche et qui présentaient des fausses routes à l'alimentation. Chez ces derniers patients, cette voie d'alimentation était exclusive jusqu'à la réalisation d'une médialisation des cordes vocales permettant une reprise orale de l'alimentation sûre. Malgré ce support nutritionnel entéral, associé à une alimentation orale, le catabolisme majoré entraîné par l'intervention et les suites post opératoires était tel que pour 48 patients, le bilan biologique post opératoire avait présenté au moins une fois les critères de dénutrition dans les 7 jours post opératoires. Néanmoins, cette dénutrition était corrigée dans les 21 jours qui suivaient ce bilan.

Cette jéjunostomie constitue un progrès dans notre pratique, néanmoins, il semble que l'on doit dépasser la définition biologique de la dénutrition pour la suite de la prise en charge à savoir, adopter les critères cliniques morphologiques et morpho métriques et le grip-test. La prise en charge de la dénutrition est au cours de nombreuses pathologies notamment néoplasiques et intervient de plus en précocement dans l'histoire de la maladie. Il semble que dans notre cohorte, nos adaptations n'ont pas permis une correction biologique de cette dernière, mais ce qui n'a pas été rapporté ni évalué est le sentiment de mieux être des patients, et une moindre obsession de « l'alimentation orale ». Néanmoins à J21, cet état de dénutrition était corrigé pour les patients de notre cohorte.

Ces adaptations des techniques chirurgicales et anesthésiques per et post opératoires ont été réalisées progressivement au fil des années depuis 2009 à ce jour. Leur impact est difficile à évaluer, en ce qui concerne la morbidité, car il est toujours observé en post opératoire des pneumopathies, des pyothorax et des embolies pulmonaires.

Dans les séries chirurgicales publiées dans la littérature, notamment celles qui couvrent une longue période: - plus de 30 ans (1979-2009) dans la série de Luckraz *et al.*, publiée en 2010 de Cardiff (158) ; - 16 ans (1990-2006) dans la série de Flores *et al.*, publiée en 2008, étude multicentrique américaine (161) ; - 15 ans (1985-2003) dans la série de Schipper PH *et al.*, publiée en 2008 de la Mayo Clinic (169) ; - 20 ans (1986-2006) dans la série d'Okada *et al.*, publiée en 2008 de Hyogo au Japon (170) ; (liste non exhaustive) il n'est pas précisé les évolutions techniques adoptées au cours du temps, mais une note dans les articles est faite qu'au cours de « cette longue durée d'observation » « les techniques chirurgicales ont évolué tout comme les protocoles de chimiothérapie » qui sont plus souvent détaillés, ce qui constitue comme dans notre étude, un biais.

#### **IV-6) Morbidité dans notre cohorte et dans la littérature**

Soulignons que les définitions utilisées concernant la morbidité de ces interventions ne sont pas homogènes. Au total dans notre cohorte, 44 patients soit 88% ont présenté au moins une complication post opératoire.

La morbidité se rapportant aux complications que nous avons définies comme majeures s'élevait à au moins une complication chez 33 patients soit 66% de notre cohorte. Concernant la morbidité liée à des événements définis comme mineurs, elle

concernait 41 patients soit 82% qui ont présentés au moins l'une de ces complications.

Etant donnée la répartition de nos effectifs dans les 3 sous groupes P/D, EPP et PDT à savoir 3 patients ayant bénéficié d'un EPP, et 4 d'une PDT, il n'est pas statistiquement possible d'établir une comparaison qui ait du sens sur l'impact du type de chirurgie sur les suites post opératoires. A la lecture du tableau « suites post opératoires et complications », l'on observera une absence de différence de morbidité entre nos sous groupes. Dans la littérature médicale, la morbidité est variable d'une série à l'autre.

Si on s'intéresse à l'EPP, la morbidité liée à cette intervention varie de 16% soit 22 malades sur 136 ayant bénéficié d'une EPP et qui ne purent bénéficier de la radiothérapie pariétale par la suite dans l'article de Gomez *et al.*, en 2013 (171) jusqu'à 68% soit 67 patients sur 98 dans la série de Nakas *et al.*, en 2012 (162), voire 82% soit 18 patients sur 22 dans la série de Lang-Lazdunski *et al.*, publiée en 2012 (168) et aussi 82% soit 38 patients sur 46 dans l'essai de traitement multimodal de l'EORTC publié par Van Schill *et al.*, en 2010 (172).

Concernant la morbidité liée au geste de P/D, elle est dans la littérature moins élevée que celle observée suite à une EPP. Elle reste néanmoins variable selon les séries allant de 14% soit 5 patients sur 34 dans le série d'Okada *et al.*, publiée en 2008 (170) à 43% soit 29 patients sur 67 dans la série de Nakas *et al.*, en 2012 (162). Dans l'analyse de Flores *et al.*, (161) qui reprenait une cohorte de 385 EPP et 278 P/D, la morbidité n'était pas précisée. Cao *et al.*, dans sa méta analyse publiée en 2014(173) rapporta une moindre morbidité de la P/D comparée à l'EPP et ce de façon significatif avec une morbidité respective de 27,9% et 62%. Une étude récente

de Kostron *et al.*, a utilisé un score de propension en comparant une série de patients opérés par EPP - 52 patients - à une série de patient opérée par P/D - 26 patients. L'analyse de morbidité ne mit pas en évidence de différence de morbidité selon le type de chirurgie une fois les deux populations appariées (163).

Notre morbidité est, à la lecture de ces autres séries, plus élevée - 88% des patients - néanmoins comme précisé, les définitions ne sont pas identiques, et dans ce travail, la définition de complication était « large » afin de rapporter le plus d'événement pour ne pas en omettre ce qui a, en contre partie, augmenté la morbidité de notre cohorte. En Annexe V, le tableau « données de la littérature rapportant des séries chirurgicales de plus de 40 patients opérés d'un MPM dans le cadre ou non d'un traitement multimodal et/ou d'un traitement adjuvant per opératoire » reprend l'ensemble des données de morbidité de ces séries avec les précisions concernant les principales complications.

L'utilisation d'une technique adjuvante per opératoire comme la PDT ne semble pas apporter de sur morbidité. Néanmoins, ce qui frappe est la survenue d'un SDRA (Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu) post opératoire précoce dès J5 dans notre série qui n'était pas associé à un processus infectieux. La survenue de cette complication est en effet rapportée rarement dans les séries chirurgicales de P/D et EPP et est, lorsqu'elle est présente, secondaire à une pneumopathie grave. Ce phénomène était aussi observé dans la série de Friedberg (96) qui rapporta 14 SDRA soit 28% qui survenaient précocement aussi dès J1-J3. Le traitement de cet œdème inflammatoire réactionnel et bilatéral à la PDT (56) est réalisé par des diurétiques et au besoin une prise en charge réanimatoire. Ainsi, le patient de notre série avait bénéficié d'une ventilation mécanique durant 10 jours et d'une



trachéotomie de sevrage ventilatoire. Ce SDRA particulier à la suite d'une PDT est la conséquence d'une réaction inflammatoire liée à la PDT. Les autres complications observées après PDT étaient la survenue d'une ACFA (Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire) chez 28% des patients, d'une pneumopathie pour 28% des patients et d'un empyème pour 1% des patients. Ces données ne sont pas différentes des autres séries de patients opérés sans PDT.

Les données de la littérature concernant la morbidité liée aux traitements adjuvants per opératoires comme le lavage pleural à la Bétadine® et la CHIT (Chimiothérapie Hyperthermique Intra-Thoracique) sont superposables aux autres séries chirurgicales. La pratique d'un lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® n'entraîne pas plus de morbidité, elle est en effet de 29% (55) dans la série de Lang-Lazdunski. Concernant la réalisation d'une CHIT en fin de P/D, la morbidité relevée dans la série de Sugarbaker *et al.*, était rapportée par la durée de séjour post opératoire (54). Ainsi cette pratique n'augmentait pas la durée de séjour.

Rimner *et al.*, en 2016 publia les résultats de l'essai IMPRINT qui est un essai de radiothérapie pariétale à 54 Gy selon la technique IMRT chez des patients opérés par P/D. Dans cet essai, les données de morbimortalité liées à la chirurgie n'étaient pas disponibles. Néanmoins, il n'était observé que 8 cas (29%) de pneumopathie radique de grade au moins 2. Cet essai incluait 27 patients dans le bras IMRT. Néanmoins, cette technique ne semble pas ajouter de morbidité majeure (52).

Cette morbidité post opératoire n'est pas sans conséquence. En effet, elle était responsable du décès de 4 patients, et pour 2 patients - dont l'état était altéré en post opératoire lié à ces complications - et pour 3 patients - dont l'état général n'était pas jugé compatible avec un traitement adjuvant malgré la survenue d'une

complication majeure peu grave - ils ne purent bénéficier de traitement adjuvant. Or chez les patients de notre cohorte, la survie globale était de 18 mois en cas de chirurgie seule contre 37 mois en cas de chirurgie effectuée au sein d'un traitement multimodal complet. Ainsi, chez les patients chez qui cette morbidité post opératoire n'a pas permis la délivrance d'un traitement adjuvant, cela constituait un facteur de mauvais pronostic sur la survie globale, significatif sur le plan statistique,  $p=0,02$ .

Dans la littérature, c'est Spaggiari *et al.*, qui rapportât l'effet néfaste de ces complications sur la survie avec un Hazard Ratio de 1,85 (1,37-2,5 IC à 95%) dans une étude multicentrique italienne ayant inclus 529 patients ayant bénéficié d'une EPP de 1988 à 2011 (174). Dans cette série, la survenue d'une complication majeure concernait 26% des patients - soit 136 patients - et la survenue d'une complication mineure concernait 65% des patients - soit 338 patients.

Les données de mortalité post opératoire ne prêtent pas à confusion mais sont très variables d'une série à une autre. Ainsi dans notre cohorte, à J30 elle était de 3 patients soit 6% - tous dans le sous groupe P/D - sans mortalité de J31 à J90. Comparée aux autres séries chirurgicales, elle est plus importante, mais cette valeur est fortement impactée par le faible effectif de notre cohorte comparé aux cohortes plus importantes publiées. Une autre explication est une mauvaise évaluation d'au moins un patient qui avait 79 ans et un statut OMS probablement surestimé à 2 - en réalité de 1 - un score ASA de 2, un antécédent de cancer, et de nombreux facteurs de risques cardiovasculaires malgré un patient présentant « bien » en consultation et très volontaire. Ce patient avait été opéré en 2011. En analysant les deux autres

décès et celui la, il apparaît que c'est le seul décès qui pourrait paraître comme évitable, à savoir que le patient n'aurait probablement pas été opéré aujourd'hui.

Dans la littérature, il n'est pas rare que cette mortalité soit nulle comme dans la série de Lang-Lazdunski *et al.*, de 2015 (55), et de Rena *et al.*, de 2012 (175) par exemple. Au maximum dans les séries rapportées, elle est de 4,6% soit 13 patients sur 278 dans la série multicentrique de Flores *et al.*, de 2008 (161). Dans cette étude, il était observé une différence significative de mortalité entre les deux groupes de patients avec une mortalité de 7% dans le groupe EPP et de 4,6% dans le groupe P/D. Cao *et al.*, dans sa méta analyse(173) rapporta une absence de différence de mortalité entre la P/D et l'EPP de 2,9% et 6,8% respectivement. Dans l'article de Kostron *et al.*, (163) il n'était pas retrouvé de différence de mortalité significative malgré une mortalité nulle liée à la P/D et de 8% liée à l'EPP.

L'utilisation d'une technique adjuvante per opératoire comme la PDT, le lavage pleural à la Bétadine® et la CHIT ne semble pas entrainer de surmortalité spécifique. Ainsi, la mortalité après lavage pleural à la Bétadine® en fin de P/D était nulle à J90 (55) et était de 8% à J90 après la réalisation d'une CHIT (54). Dans la série de Friedberg qui pratique la PDT, elle était de 4% à J90 (96). Concernant l'essai IMPRINT, de phase II de Radiothérapie pariétale après P/D, cette technique n'entraîna pas de mortalité spécifique (52).

#### **IV-7) Les récives**

La médiane de survie sans récive dans notre série était de 18 mois, et plus précisément de 18 mois dans le sous groupe P/D. En effet un seul des 4 patients du sous groupe PDT a récivé à 11 mois de sa chirurgie et un seul des 3 patients du

sous groupe EPP a récidivé à 2 mois de sa chirurgie ce qui n'a pas permis de calculer les médianes de survie sans récurrence avec un sens statistique. Au total ce sont 28 patients qui ont présentés au moins une récurrence. L'analyse comparative n'a pas de sens statistique concernant les deux patients qui ont récidivés dans les sous groupe PDT et EPP. Il sera essentiellement discuté du sous groupe P/D.

Les facteurs de mauvais pronostics affectant la survie sans récurrence, de façon statistiquement significative étaient dans notre série : un patient âgé de plus de 65 ans et le type anatomopathologique biphasique. Les autres facteurs comme, le sexe, un score EORTC supérieur ou égal à 3, le stade TNM ou l'atteinte ganglionnaire, voire la réalisation d'un traitement multimodal ne sont pas apparus comme des éléments statistiquement significatifs négatifs sur la survie sans récurrence. Ces données sont « étonnantes » vis à vis de la littérature, néanmoins, les explications avancées sont la taille de cette cohorte - 50 patients - le nombre de patients ayant présenté une récurrence - 28 patients et la répartition inhomogène des patients au sein des sous groupes de traitements adjuvants par exemple.

Comme pour la survie globale, l'analyse de l'atteinte ganglionnaire est paradoxale à savoir que ce facteur ne grève pas le pronostic concernant la récurrence. La même explication donnée pour la survie globale peut être de nouveau appliquée, et afin d'analyser ce paramètre, il est indispensable de poursuivre la surveillance de cette cohorte.

Dans notre série, nous présentons les différentes phases évolutives à savoir les récurrences du MPM après chirurgie et traitement multimodal. A chaque phase évolutive de la maladie - même si la définition « d'une nouvelle » récurrence peut être critiquée - on peut observer qu'une faible proportion de patients était inapte à bénéficier d'un traitement. En effet, très peu de patients ont bénéficié de soins de

supports exclusifs : 3 patients lors de la 1<sup>ère</sup> et de la seconde récurrence, puis aucun patient par la suite. Néanmoins, la survenue d'une récurrence a grevé le pronostic, 6 patients sont décédés à la 1<sup>ère</sup> et à la seconde récurrence, 2 patients à la 3<sup>ème</sup> et un patient à la quatrième récurrence. Mettons en exergue que des patients furent considérés stables ou en rémission pendant plus de 6 mois sans traitement à l'issue des traitements de la 1<sup>ère</sup> - 6 patients -, de la seconde - 1 patient - et de la 3<sup>ème</sup> récurrence - 1 patient. Cela laisse à envisager un nouvel aspect de cette maladie. En effet, ces patients qui présentent des nouvelles phases de progression font envisager le MPM comme un « cancer chronique ». Ces propos sont néanmoins à tempérer car il s'agit de patients opérés de leur MPM - ce qui constitue un biais de recrutement - et qui sont étroitement surveillés ce qui amène à diagnostiquer les récurrences plus précocement.

Concernant les sites de récurrences, nos récurrences locales étaient les plus fréquentes et associées dans la moitié des cas à des métastases à distance. C'est là l'une des principales critiques de cette technique chirurgicale qu'est la P/D à savoir un moins bon contrôle local qu'après EPP.

Néanmoins, dans la littérature, les données de récurrences après chirurgie sont plus pauvres que les données de morbidité et de survie. En effet, après EPP dans le cadre d'un traitement multimodal, le patient bénéficie d'une radiothérapie pariétale à 54 Gy et d'une sur irradiation des zones les plus infiltrées en fonction des constatations post opératoires. Ce traitement permit dans l'essai de phase II de Rusch *et al.*, de 2001 (176) d'améliorer le contrôle local. En effet, dans cette série les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie pariétale à la suite d'une EPP - soit 55 patients - ont présenté pour 2 d'entre eux une récurrence locale isolée, pour 5 d'entre

eux, elle était associée à une récurrence à distance et enfin 30 d'entre eux ont présenté une récurrence à distance. Cet essai de radiothérapie a été établi après avoir observé que la récurrence locale est la forme principale de récurrence et qu'elle était un facteur de mauvais pronostic. Dans cet essai, la survie médiane sans récurrence n'était pas rapportée. Depuis cet essai, la définition de traitement multimodal associé à une EPP comprend une radiothérapie pariétale à 54 Gy.

Néanmoins dans le cadre du traitement multimodal associé à une P/D, la radiothérapie n'intéresse que les cicatrices chirurgicales et éventuellement des zones focales pariétales thoraciques particulièrement envahies en per opératoire. En effet, avant la technique d'IMRT, il était plus difficile de minimiser l'irradiation du parenchyme pulmonaire après P/D dans un protocole d'irradiation pariétale. Récemment l'essai IMPRINT évalua l'impact de la radiothérapie pariétale à 54 Gy après P/D. Dans cette série, la survie sans récurrence médiane était de 12,4 mois et les 27 patients du bras radiothérapie ont présenté une récurrence. Une récurrence locale était observée chez 26 d'entre eux et 13 d'entre eux ont présenté une récurrence à distance. Néanmoins, cette technique qui a montrée une mortalité nulle et une morbidité acceptable, et qui avait pour objectif de prémunir le patient d'une récurrence locale principalement n'a pas apporté la « preuve » d'un gain en survie liée aux récurrences à cause d'un manque de puissance, l'essai ayant été arrêté précocement par défaut d'inclusion (177).

Néanmoins dans notre cohorte, la médiane de survenue de la première récurrence est identique que le site de récurrence soit local ou associé à une récurrence à distance soit respectivement de 12 et 11,5 mois. Néanmoins cette valeur doit être en

partie influencée par le rythme semestriel de la surveillance des patients de notre cohorte.

Le traitement multimodal et son aspect complet ou incomplet ne semblaient pas jouer de rôle dans notre série sur la survenue d'une récurrence. Ce fait est la conséquence du faible effectif de patients ayant présenté une récurrence et de la répartition inégale des patients au sein des catégories de traitements adjuvants. Néanmoins c'est dans le sous groupe de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante sans radiothérapie des cicatrices que la récurrence est survenue le plus tardivement avec une survie sans récurrence médiane de 26 mois. Ces chiffres sont des tendances non significatives statistiquement.

Ainsi, afin d'améliorer le contrôle local à la suite d'une P/D, des thérapeutiques innovantes per opératoires furent développées comme récemment la PDT par Friedberg J. S. (56,96), la CHIT par Sugarbaker D. J. (54), et une thérapeutique qui peut paraître plus simple comme un « simple » lavage pleural à la Bétadine® hyperthermique par lang-Lazdunski L. (55). Néanmoins, dans le protocole de PDT de Friedberg, les récurrences locales restent de loin les plus fréquentes avec 7% de récurrences locales isolées et 64% de récurrences locales et à distance (96). Dans le protocole de CHIT de Sugarbaker D. J. les données de récurrences ne furent pas publiées (54). Dans le protocole de lavage pleural à la Bétadine® hyperthermique par lang-Lazdunski (55) les récurrences locales sont les plus fréquentes et concernaient 68% des patients opérés alors que 6% des patients opérés avaient présenté une récurrence à distance. Dans cet article il est fait mention d'une ré-intervention pour récurrence. L'essai IMPRINT de radiothérapie pariétale après P/D de Rimner *et al.* n'a lui pas permis de montrer un effet bénéfique sur les récurrences locales (52,177).

« Le » traitement de la récurrence du MPM est à ce jour, la chimiothérapie associée au cas par cas à une radiothérapie. Cette chimiothérapie est parfois mentionnée dans les différents articles présentés en Annexe V. Dans notre cohorte, 75% des patients ayant présenté une première récurrence avaient bénéficié d'un traitement dont pour près de 70% d'entre eux une chimiothérapie. Néanmoins, les traitements se développant, des patients bénéficient de thérapies innovantes comme l'immunothérapie ou des thérapies ciblées.

Ré-opérer un patient déjà opéré pour un MPM est presque un sujet tabou, la chirurgie ayant une image de traitement morbide et très invasif dans cette pathologie. Ainsi dans la série de Lang-Lazdunski de patients opérés d'un MPM par P/D et lavage pleural à la Bétadine® hyperthermique (55), il est fait mention de deux réinterventions pour récurrence. La première intervention consista en la réalisation d'une EPP à 10 mois de la P/D et la seconde d'une bilobectomie à 19 mois de la P/D. Les données évolutives de ces patients n'étaient ensuite pas rapportées. Dans notre série deux patients furent réopérés, un patient d'une récurrence pariétale à distance et un autre patient d'une récurrence locale. Cela reste néanmoins une pratique exceptionnelle. Pour des récurrences isolées et de petites tailles, il est actuellement discuté le cyberknife comme traitement local - dont 2 patients en ont bénéficié dans la série de Lang Lazdunski (55). A terme, ce traitement en association avec une chimiothérapie devra être plus facilement discuté pour les récurrences locales.



#### **IV-8) La survie globale**

Dans notre série, la survie globale médiane était de 37 mois. Au sein des différents sous groupes elle ne pût être déterminée dans les sous groupes EPP et PDT de part leurs faibles effectifs mais était de 37 mois au sein du sous groupe P/D.

Les facteurs de mauvais pronostics sur la survie globale, statistiquement significatifs étaient dans notre série : le sexe masculin, un score EORTC supérieur ou égal à 3, un MPM étendu soit un stade pT4, pour lequel le patient ne pût bénéficier d'aucun traitement adjuvant. Le type anatomopathologique biphasique ni même le statut ganglionnaire ne sont apparus comme des éléments statistiquement significatifs négatifs sur la survie globale. L'explication avancée est la taille de la cohorte - 50 patients - et l'inhomogénéité de répartition des patients entre les différents sous groupes cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques adjuvants.

Dans notre cohorte, le statut ganglionnaire et le ratio ganglionnaire n'étaient pas apparus comme des facteurs de mauvais pronostic affectant la survie globale. Certes ces résultats n'étaient pas significatifs sur le plan statistique, mais une tendance inverse semblait ressortir à savoir une survie globale plus longue chez les patients ayant présenté une atteinte ganglionnaire pour lequel le ratio ganglionnaire était supérieur à 13%. Plusieurs explications peuvent être rapportées. La taille de l'effectif est l'une d'entre elle, à savoir 50 patients. La répartition des patients au sein des sous groupes n'explique pas ces valeurs à savoir une absence d'atteinte ganglionnaire chez 28 patients et au contraire, la présence de ganglions métastatiques chez 22 patients. C'est dans la répartition par année que se trouve l'explication, à savoir, que les patients opérés les premières années avaient présenté

une moindre atteinte ganglionnaire, or ces patients ont présenté ou sont décédés depuis de leur maladie pour près de 70% d'entre eux. A l'inverse, plus de patients opérés récemment avaient présenté une atteinte ganglionnaire métastatique, mais n'ont pas présenté de récurrence ou ne sont pas décédés - sauf pour 34% d'entre eux - ce qui lors de l'analyse statistique a entraîné une censure. Ainsi pour évaluer l'impact de ce facteur, il est indispensable de poursuivre la surveillance de cette cohorte.

Le traitement multimodal complet était apparu dans notre cohorte comme un facteur significatif de bon pronostic sur la survie globale. Les deux principaux articles qui ont précisé l'impact du traitement multimodal sur la survie sont de Spaggiari *et al.*, en 2014 qui rapporte un gain de survie globale en cas de traitement multimodal associé à une EPP avec une survie à 1, 2 et 3 ans à respectivement 76%, 51% et 37% contre 52%, 34% et 21% en cas de chirurgie curative seule (174). Rusch *et al.*, en 2012 rapporta un gain de survie en cas de traitement multimodal associé à une EPP ou à une P/D à 20 mois de médiane de survie contre 11 mois en cas de chirurgie curative seule.

Dans la littérature qui oppose et compare la P/D à l'EPP, la survie globale après P/D est le plus souvent supérieure à celle après EPP. Ainsi dans l'article de Kostron *et al.*, (163) où un score de propension est réalisé, la survie globale médiane après P/D est de 32 mois, et de 23 mois après EPP (données significatives). Dans l'article de Rena *et al.*, de 2012, la survie globale médiane, pour un stade I, après P/D est de 32 mois et de 28 mois après EPP (175). Dans la série de Lang-Lazdunski de 2012 (168), la survie globale médiane après P/D est de 23 mois contre 12,8 mois après EPP. Dans la revue de Luckraz *et al.*, de 2010 de l'EORTC (158), la survie

globale médiane dans le cadre d'un traitement multimodal est de 26 mois après P/D et de 19,5 mois après EPP. Dans la série d'Okada *et al.*, de 2008 (170), la survie globale médiane après P/D est de 17 mois et de 13 mois après EPP. Flores *et al.*, en 2008 rapporta un gain de survie globale en faveur de la P/D, avec une médiane de survie globale de 16 mois après P/D et de 12 mois après EPP. Rusch *et al.*, en 2012 rapporta des données différentes, avec une survie globale médiane, pour un stade I, de 23 mois après le diagnostic après EPP et de 20 mois après le diagnostic après P/D. Néanmoins, la comparaison des patients doit être effectuée avec une grande précaution. En effet, les MPM qui imposent une EPP pour raison « carcinologique » ne sont pas les mêmes que ceux nécessitant une P/D même si après analyse anatomopathologique les stades sont les mêmes.

Dans la littérature, la plus longue survie globale est rapportée dans la série de Friedberg J. S., plus particulièrement dans le sous groupe de patients N0 avec une survie globale médiane de 7 ans (96). L'utilisation d'un traitement adjuvant per opératoire apporte un gain de survie globale. Ainsi, Lang-Lazdunski L. *et al.*, (55) qui réalise un lavage pleural à la Bétadine® hyperthermique rapporte une survie globale de 32 mois, voire de 45 mois dans le sous groupe de résection R0-R1. Sugarbaker D. J. *et al.*, (54) qui réalise une CHIT rapporte une survie globale de 35,3 mois et de 22,8 mois en l'absence de CHIT. Enfin la réalisation d'une radiothérapie pariétale selon la technique IMRT, permet un gain de survie globale avec une survie rapportée dans l'essai IMPRINT de 23,7 mois (52).

A l'heure actuelle, il est trop tôt pour évaluer l'impact de la PDT sur la survie globale voire la comparer au sous groupe P/D de notre cohorte, l'essai étant encore en cours, néanmoins les premiers résultats semblent prometteurs.

Il semble difficile de dissocier survie globale et survie sans récurrence et pourtant à l'heure actuelle dans le MPM - chez les patients opérés - les traitements ayant progressé, les patients survivent plus longtemps avec, pendant et après une récurrence. La preuve en est dans le protocole de PDT de Friedberg, chez qui 19 patients N0 en per opératoire ont récidivé à 2,3 ans de médiane mais ont une médiane de survie de 7 ans. Dans notre série, uniquement dans le sous groupe P/D, à la suite d'une récurrence, la survie médiane peut atteindre 19 mois chez des patients qui ont bénéficié de plusieurs lignes de chimiothérapies par exemple comme décrit précédemment.

Ainsi d'après les données de cette cohorte et de la littérature les avancées réalisées dans les différents traitements chirurgicaux du MPM ont permis de faire progresser la survie globale mais assez peu la survie sans récurrence, faisant évoluer cette MPM vers « un cancer chronique » après une phase de rémission à la suite de la chirurgie curative.

## **V - Conclusion**

Cette étude rétrospective, rapportant la prise en charge de 50 patients opérés de leur MPM sur une période de plus de 8 ans, présente de nombreuses limites. Néanmoins, ce travail valide pour le traitement d'un MPM résécable, et de forme épithélioïde, chez un patient en bon état général, un traitement multimodal et plus précisément une prise en charge chirurgicale à type de P/D préservant le poumon en rapportant une survie globale de 37 mois et une survie sans récurrence de 18 mois qui sont des survies longues par rapport aux données de la littérature. Bien sur cette chirurgie doit s'inscrire dans un cadre thérapeutique multimodal et être associée à une chimiothérapie à base d'un sel de platine associé à du Pemetrexed et à une radiothérapie des cicatrices et éventuellement des zones pariétales particulièrement infiltrées par le MPM.

Les données épidémiologiques rapportées dans cette étude montre qu'à l'échelle nationale, malgré l'interdiction de l'utilisation de l'amianté en vigueur en France depuis plus de 20 ans, le MPM reste un problème de santé publique à l'heure actuelle. De plus, l'amianté n'explique pas dans notre cohorte 10% des MPM et d'autres facteurs de risque ont été mis en exergue comme les radiations ionisantes médicales par exemple. D'autres facteurs de risques non recherchés en clinique et en biologie sont par ailleurs sous estimés. Ainsi, il est nécessaire de poursuivre la surveillance des personnes exposées à l'amianté et de mieux protéger les travailleurs de l'amianté à savoir les travailleurs du « désamiantage ». De plus, il faut favoriser le dépistage précoce de tous les patients présentant une symptomatologie pleurale et ayant ou non été exposés à l'amianté en la réalisation d'une

thoracoscopie permettant de larges biopsies et qui est une intervention ayant une excellente sensibilité et spécificité et une faible morbidité. A l'échelle internationale, dans les pays utilisant ce matériau, des mesures d'interdiction d'utilisation doivent être prises, ainsi que des mesures de protection de ces travailleurs de l'amiante mais aussi de la population.

Cette étude illustre aussi l'absolue nécessité de sélectionner au mieux les patients pour la chirurgie. Cette sélection nécessite aussi du temps, et le temps nécessaire à l'organisation d'une telle intervention est nécessaire à ce processus de sélection. L'on retiendra que ce sont pour des raisons statistiques, que la présence de métastases ganglionnaires n'est pas apparue comme un facteur pronostic négatif significatif. Pour aider à la sélection des patients, susceptibles de tirer le meilleur bénéfice d'une P/D dans le cadre multimodal, le score EORTC peut être pris en compte, car il est apparu comme un facteur indépendant affectant la survie globale. Néanmoins, conformément aux recommandations internationales, ce sont l'état général et le type anatomopathologique qui priment pour la sélection des malades. Ces scores et facteurs pronostics doivent être des outils supplémentaires d'aide à la décision thérapeutique.

A terme, de nouveaux marqueurs de biologie moléculaires pourront faire partie de cet arbre de décision thérapeutique.

Dans notre cohorte, le fait d'avoir réalisé une EPP pour raisons carcinologiques ne semble pas avoir grevé le pronostic de ces patients. L'impact de la PDT - thérapeutique adjuvante per opératoire innovante qui a fait ses preuves dans le série de Friedberg (56,96) - ne saurait être mesuré ce jour, l'essai étant en

cours, mais les premiers résultats sont prometteurs. Les données de morbidité post opératoires exhaustives rapportent une morbidité plus élevée dans notre série que dans les autres séries de la littérature mais on mettra en exergue tout d'abord l'absence de définition standardisée de ces complications et qu'elles n'ont pas impactées de façon significative la survie globale des patients de notre cohorte. De plus, malgré une morbidité importante - mais volontairement étudiée de la sorte - la mortalité de notre cohorte est à la limite supérieure des données de la littérature, ce qui est un argument montrant qu'un traitement multimodal par une équipe expérimentée peut être prudemment conduit.

Les données de récurrences mettent en lumière dans notre série que c'est là l'élément clé qui grève le pronostic de cette pathologie, mais que les progrès des traitements ont permis d'augmenter la durée de vie des patients durant cette période de récurrence. Le MPM n'est plus alors à envisager comme un cancer incurable, même si c'est là, l'un des cancers les plus agressifs. Il est à envisager, plutôt comme un « cancer chronique » où après une phase de rémission post opératoire, la ou les récurrences peuvent être prises en charge par un arsenal thérapeutique de plus en plus large et innovant.

Enfin, nous souhaitons mettre en exergue l'importance d'avoir des pratiques chirurgicales et anesthésiques les plus homogènes possibles. Pour ce faire, il devrait être réalisé autant que possible la même intervention à savoir une EPP ou une P/D pour tous les patients pris en charge par une même équipe. Cette standardisation des pratiques permet de diminuer la morbimortalité de l'intervention, notamment dans les équipes amenées à traiter peu de malades. De plus, nous souhaitons souligner l'importance de l'évaluation du patient au moment du diagnostic par

l'équipe chirurgicale et anesthésiste qui sera, serait amenée à prendre en charge ce même patient lors de l'intervention cette fois ci curative. Sous couverts bien sur de la confirmation du diagnostic de MPM de forme épithélioïde, et de son caractère résécable chez un patient pouvant tolérer un traitement multimodal. Par ailleurs, si le diagnostic de MPM est fortement suspecté, et que lors de l'intervention à visée diagnostic, ce MPM suspecté est jugé résécable, il ne doit pas être utilisé de talc pour la pleurodèse.

Après une analyse détaillée de nos pratiques, nous pensons que tous ces « moyens » permettent de réaliser avec moins de difficultés une P/D et de mieux anticiper en pré opératoire le risque de réaliser une EPP.



# Annexes

## Annexe I : Tableau des expositions à l'amiante des 33 cas de MPM - issu de l'article original de Wagner de 1960 (9).

270

### BRITISH JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE

TABLE 3  
DIFFUSE PLEURAL MESOTHELIOMA: ASSOCIATION WITH ASBESTOS

(1) Case No.	(2) Year of Birth	(3) Age at Diagnosis	(4) Race	(5) Sex	(6) Born on Asbestos Fields	(7) Asbestos Exposure	(8) Diagnosed on Biopsy	(9) Necropsy	(10) Histological Evidence of Asbestosis	(11) Survival from Initial Symptoms (in months)
1	1920	36	B	M	+	Other history unknown until came to the Witwatersrand at the age of 23	-	+	+	8
2	±1913	±42	MXD	M	+	Mined asbestos from 1930-33; left area at the age of 27	-	+*	-	29
3	1902	53	B	F	+	Lived whole life in a location near an asbestos mill	+	-	-	11
4	1896	58	W	F	+	Lived on asbestos fields until the age of 5; worked in asbestos warehouse 1916-20	+	-	-	30
5	1925	31	B	M	+	Spent all his working life in the vicinity of mines	-	+*	-	11
6	1903	53	W	F	+	Lived all her life in the vicinity of mines	+	-	-	15
7	1920	36	W	M	+	Lived all his life in the vicinity of mines; worked as a miner	+	-	+	24
8	1894	63	MXD	F	+	From the age of 24 lived in a village serving local mines; often visited mines; watched cobbling outside houses	+	-	-	5
9	1905	52	MXD	M	+	Whole life spent near mines, digging wells	+	-	-	5
10	1909	49	W	M	+	Lived at the mine from age 7-17 years; played on dumps and in mine as a boy; returned to assist from age 21-25	+	-	-	13
11	1898	60	MXD	M	+	Whole life spent near mines; miner 1931-33	+	+	+	12
12	1910	48	B	M	+	Lived near mines until the age of 17; miner 1927	+	-	+	Still alive
13	1909	50	W	F	+	Lived near mine until the age of 21; played with fibre as a child	+	-	-	7
14	1918	40	B	M	+	Whole life spent near mines; miner 1938-41; played on dumps as a child	+	+	+	9
15	1916	42	W	F	+	Daughter of Case 22; lived at mine until age of 20; went to school near cobbling sheds	+	-	-	Still alive
16	1896	60	W	M	+	Went to school near mines; transported asbestos 1914-16	+	-	0	42
17	1911	48	MXD	F	+	Lived on major wagon route till age of 15; several subsequent visits	+	-	-	3
18	1920	38	B	M	+	Whole life in the vicinity of the mines; miner 1945-58	+	+	+	22
19	1922	37	MXD	M	+	Family lived at mine; miner 1938-1959	+	-	+	Still alive
20	1906	53	W	F	+	Spent whole life in village on wagon route to Kimberley	+	-	-	8
21	1912	44	W	M	+	Lived in the vicinity of mines until the age of 16; often on dumps as a child	+	-	-	16
22	1889	68	W	M	+	Whole life in the vicinity of the mines; miner 1913-32, and 1945-52	+	-	-	12
23	1895	63	W	F	+	Lived in the vicinity of the mines until the age of 30	+	-	-	8
24	1922	35	W	M	-	Lived in the vicinity of a mill from the age of 1-7; played on the dumps as a child	+	-	-	48
25	1899	50	W	F	-	Lived in a mining area from the age of 10 to 18 years; after 1918 spent whole life in same town as Case 24	+	-	-	Still alive
26	1895	49	W	M	-	Mined and transported asbestos from 1929-33 as overseer	+	-	-	13
27	1904	52	W	M	-	Born in North West Cape; transported asbestos from 1920-24	+	-	0	15
28	1899	60	W	M	-	Lived whole life on farm in mining area from the age of 12; transported asbestos 1916-21	+	-	-	Still alive
29	1913	44	W	M	-	Maintaining locomotive boilers 1931-45	+	-	-	7
30	1909	50	W	M	-	Maintaining steam pipes in explosive factories 1930-40	+	-	+	Still alive
31	1913	44	W	M	0	Worked as fitter on railways, maintaining locomotive boilers, dates unknown	+	-	-	6
32	1908	49	W	M	-	Making asbestos blankets for the Air Force 1939-45	+	-	-	7
33	1890	59	W	F	-	No history of exposure to asbestos	+	-	-	8

KEYS: Column 4—  
Race: W = White  
MXD = Mixed (Coloured)  
B = Bantu

Column 6  
+ = Born on asbestos fields  
- = Not born on asbestos fields  
0 = Unknown

Column 9—  
+ = Necropsy done  
- = Necropsy not done  
\* = Only small fragments of parietal pleura submitted at autopsy for histological examination

Column 10  
+ = Positive histological evidence of asbestosis  
- = No lung tissue submitted  
0 = Small fragments of lung tissue, but no evidence of asbestosis

**Annexe II : Copie des articles 1 et 2 du décret du 24 Décembre 1996 français relatif à l'interdiction de l'amiante.**

**Décret n°96-1133 du 24 décembre 1996 relatif à l'interdiction de l'amiante, pris en application du code du travail et du code de la consommation**

NOR: TAST9611675D  
Version consolidée au 22 avril 2017

**Article 1**

I. - Au titre de la protection des travailleurs, sont interdites, en application de l'article L. 231-7 du code du travail, la fabrication, la transformation, la vente, l'importation, la mise sur le marché national et la cession à quelque titre que ce soit de toutes variétés de fibres d'amiante, que ces substances soient ou non incorporées dans des matériaux, produits ou dispositifs.

II. - Au titre de la protection des consommateurs, sont interdites, en application de l'article L. 221-3 du code de la consommation, la fabrication, l'importation, la mise sur le marché national, l'exportation, la détention en vue de la vente, l'offre, la vente et la cession à quelque titre que ce soit de toutes variétés de fibres d'amiante et de tout produit en contenant.

III. - Les interdictions prévues aux I et II ne font pas obstacle à l'accomplissement des obligations résultant de la législation relative à l'élimination des déchets.

**Article 2**

I. - A titre exceptionnel et temporaire, les interdictions édictées à l'article 1er ne s'appliquent pas à certains matériaux, produits ou dispositifs existants qui contiennent de la fibre de chrysotile lorsque, pour assurer une fonction équivalente, il n'existe aucun substitut à cette fibre qui :

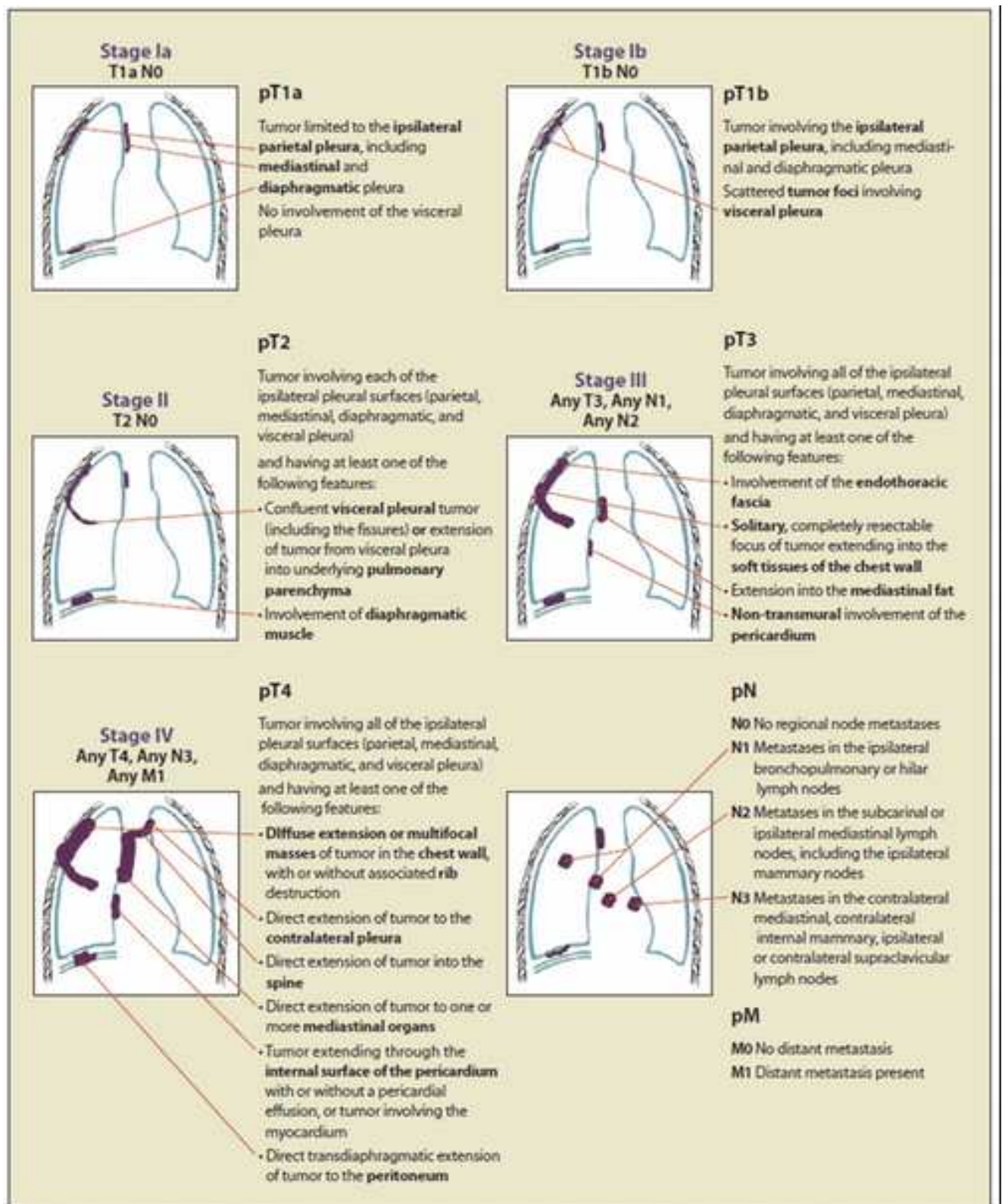
- d'une part, présente, en l'état des connaissances scientifiques, un risque moindre que celui de la fibre de chrysotile pour la santé du travailleur intervenant sur ces matériaux, produits ou dispositifs ;
- d'autre part, donne toutes les garanties techniques de sécurité correspondant à la finalité de l'utilisation.

II. - Ne peuvent entrer dans le champ d'application du I du présent article que les matériaux, produits et dispositifs qui relèvent d'une des catégories figurant sur une liste limitative établie par arrêté des ministres chargés du travail, de la consommation, de l'environnement, de l'industrie, de l'agriculture et des transports. Afin de vérifier le bien-fondé du maintien de ces exceptions, la liste fait l'objet d'un réexamen annuel qui donne lieu à la consultation du Conseil supérieur de la prévention des risques professionnels et de la Commission nationale d'hygiène et de sécurité du travail en agriculture.

**Annexe III : Tableau reprenant les politiques gouvernementales de restriction, de limitations, d'interdictions d'utilisation, d'importation et d'exportation de l'amiante dans le monde - données non exhaustives (35).**

<b>Année</b>	<b>Evènement</b>
1972	<b>Danemark</b> : Interdiction de l'amiante pour l'isolation domestique
1973	<b>Etats-Unis</b> : Interdiction de projeter l'amiante pour l'isolation
1976	<b>Suède</b> : recommandations d'interdiction de la crocidolite
1980	<b>Danemark</b> : Interdiction de l'amiante sauf dans les ciments
1982	<b>Suède</b> : Elargissement des restrictions de l'amiante avec exceptions
1983	<b>Islande</b> : Interdiction de tous les types d'amiante mais persistance d'exceptions
1985	<b>Angleterre</b> : Interdiction de l'import de l'amiante
1986	<b>Angleterre</b> : Interdiction de l'utilisation de la crocidolite et de l'amosite
1987	<b>Sri Lanka</b> : Interdiction de l'utilisation de la crocidolite
1988	<b>Suisse</b> : Interdiction de la crocidolite, de l'amosite et de la chrysotile avec exceptions
1989	<b>Etats-Unis</b> : Loi interdisant l'import et la fabrication de produits contenant de l'amiante, loi modifiée ouvrant la voie à un contournement des mesures de restriction en 1991.
1992	<b>Italie</b> : Interdiction de tous les types d'amiante dont le chrysotile. Initialement présence d'exceptions retirées en 1994. <b>Allemagne</b> : Interdiction de la chrysotile et de l'amosite - crocidolite interdite antérieurement - mais présence d'exceptions - très peu.
1996	<b>France</b> : Interdiction de l'amiante mais exception concernant la chrysotile
1998	<b>Burkina Faso</b> : Interdiction de la production, de l'import, de la vente et de l'utilisation de matériaux de construction contenant de l'amiante.
2000	<b>Brésil</b> : Interdiction de l'amiante
2001	<b>Espagne et Luxembourg</b> : Interdiction de la chrysotile et de la crocidolite, l'amosite ayant été interdite par une directive européenne.
2006	<b>Croatie</b> : Interdiction de l'amiante. Mais export autorisé 6 semaines après la loi de produits manufacturés avec de l'amiante.
2007	<b>Roumanie</b> : Interdiction de la vente et de l'utilisation de l'amiante et de produits contenant de l'amiante à l'exception de produits d'électrolyse en contenant. <b>Afrique du Sud</b> : Interdiction de l'import, de l'utilisation, de la manufacture et de l'export de l'amiante et de produits contenant de l'amiante. En complément de la loi de 1989.
2010	<b>Chine</b> : Interdiction de tous les types d'amiante dan les matériaux de construction.
2016	<b>Canada</b> : Annonce de l'interdiction de l'amiante avec exceptions pour 2018

**Annexe IV : Classification TNM proposée par l'IMIG - Rusch *et al.*, en 1995 - Chest.**



**Figure 1: The Proposed International TNM Staging System for Malignant Pleural Mesothelioma—Text based on Rusch VW and the International Mesothelioma Interest Group. Chest. 1995.[20]**

**Annexe V : Tableau en deux parties reprenant différentes séries chirurgicales de MPM dont des séries de P/D, d'EPP, des séries traitants des thérapies adjuvantes per opératoires, mais aussi les séries de radiothérapies pariétales à la suite d'une P/D. La première partie du tableau présente les données administratives et médicales de la série, à savoir le lieu de la série, les années, les modalités des traitements adjuvants et chirurgicaux et per opératoires. La seconde partie du tableau présente les données de morbidité liées à la chirurgie et les données de survies globales, de survies sans récurrences et informations relatives aux récurrences.**

Légende des tableaux: ACFA : arythmie complète par fibrillation auriculaire ; Bétadine® : lavage pleural hyperthermique à la Bétadine® ; CHIT : Chimiothérapie hyperthermique intra-thoracique ; Complications majeures et mineures : définitions propres aux auteurs, termes utilisés lorsqu'ils étaient mentionnés dans l'article ; CT : Chimiothérapie ; +CT : Chimiothérapie adjuvante ; EPP : Pleuropneumectomie ; IMRT : technique de radiothérapie en modulation d'intensité ; Grade : concernant les complications, mentions des grades lorsqu'ils étaient rapportés ; m : mois ; M+ : présence d'une métastase ; MCR : résection macroscopiquement complète ; MMB : Mésothéliome malin de type biphasique ; MME : Mésothéliome malin de type épithélioïde ; MMS : mésothéliome malin de type sarcomatoïde ; N+ : présence de ganglions métastatiques ; N- : absence de ganglions métastatiques ; NR : non rapporté ; n : effectif ; P/D : Pleuréctomie Décortication ; PDT : Photothérapie Dynamique ; ; +RT : Radiothérapie adjuvante ; R0 : résection complète à l'analyse anatomopathologique ; R1 : Présence d'un résidu tumoral microscopique à l'analyse anatomopathologique ; R2 : Résidu tumoral macroscopique restant après l'intervention ; RT : Radiothérapie ; SDRA : syndrome de détresse respiratoire aigu ; ssi : si et seulement si ; TMT : traitement multimodal ; TMT+ : délivrance d'un traitement multimodal ; TMT- : Absence de délivrance d'un traitement multimodal

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Sugarbaker <i>et al.</i> , 1993 (178)	Monocentrique Boston, Etats-Unis d'Amérique	1980 - 1991	Prospectif	44n	CT adjuvante : 5 cycles : Cyclophosphamide, doxorubicine, cisplatine ; RT adjuvante héli thoracique : 55 Gy	EPP : 44n	Aucun
Baldini <i>et al.</i> , 1997 (Sugarbaker ) (179)	Bicentrique à Londres Royaume Uni	1987- 1993	Prospectif	49n	CT adjuvante (médiane de 4 cures) + RT adjuvante: 35/46 ; 76% : RT adjuvante : 10/45 ; 21% EPP seule : 1/46	EPP : 49 patients dont 46 MCR, 1 M+ péritonéal et 2 R2	Aucun
Pass <i>et al.</i> , 1997 (180)	Monocentrique, Détroit, Etats-Unis d'Amérique	Juil 1993 - Juin 1996	Essai phase III	63n	CT adjuvante si chirurgie avec marges de plus de 5mm : 2 cylces de Cisplatine, tamoxifene et interferon- $\alpha$ .	Groupe PDT =25n : EPP : 14n ; P/D : 11n ; Groupe sans PDT=23n : EPP : 11n ; P/D : 12n.	Photothérapie dynamique - PDT - Photofrin II, 2mg/kg, Laser 630 nm, Dose délivrée de 30 J/cm <sup>2</sup>
Rusch <i>et al.</i> , 1999 (181)	Monocentrique Mémorial Sloan-Kettering Cancer center - New York City Etats-Unis d'Amérique	Oct 1983 - Mai 1998	Rétrospectif	231n	CT adjuvante : 29n RT adjuvante : 106n CT et RT adjuvante ie TMT : 7n	EPP : 115/231n P/D : 59n Pleurectomie palliative : 57n	Aucun

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
Sugarbaker <i>et al.</i> , 1993	4,6%	30%	stades de Butchart I et II exclusifs	NR	NR	
Baldini <i>et al.</i> , 1997 (Sugarbaker)	PériOp : 2/49n ; 4% + 1/49n ; 2% à 5 semaines	NR	MME : 35/49n ; 71% MMS : 3/49n; 6% MMB : 11/49n ; 22%	22m (0 à 64m) A 3 ans : 34%+/- 17%	19m (2 à 64m) Si TMT+ : 20m ; Si pas de TMT: 11m A 3 ans : 33%+/- 18%	Récidive chez 25/46n : locale=16n, controlatérale =8n et à distance=2n
Pass <i>et al.</i> , 1997	1/63n soit 1,6%	Complications pas de différences avec ou sans la PDT : dont 11 complications médicales pour 10n et 2 pleurostomies pour fistule broncho-pleurales	Groupes PDT et non PDT comparables MME : 33n MMB : 12n MMS : 3n  I : 4n II : 4n III : 38n IV : 2n	Cohorte : 14,4m sans différence entre PDT et non PDT : 14,1 m contre 14,4m)	Cohorte : 8m Si PDT : 8,5m Si non PDT : 7,7m  Décès suite à récurrence : 5,1 m de médiane	Pas de différences entre les 2 groupes : Récidive locale : 34n ; à distance : 4n ; locale et à distance : 2n
Rusch <i>et al.</i> , 1999	Cohorte : 8/231n soit 3,5% à J30 dont 6n dans le groupe EPP	NR	MME : 164/231n MMS : 14/231n MMB : 51/231n  I : 21N II : 38n III : 102n IV : 70n	Survies selon les stades : I=29,9m ; II : 19m ; III : 10,4m ; IV : 8m	NR	NR

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Sugarbaker <i>et al.</i> , 1999 (182)	Monocentrique Boston, Etats-Unis d'Amérique	1980 - 1997	Prospectif et rétrospectif	183n	CT adjuvante : Doxorubicin - cyclophosphamide ; Doxorubicin - cyclophosphamide - cisplatine ; carboplatine - paclitaxel ; RT adjuvante : hémi thoracique 54 Gy	EPP : 183n	Aucun
Rusch <i>et al.</i> , 2001 (176)	Monocentrique Mémorial Sloan-Kettering Cancer center - New York City Etats-Unis d'Amérique	1995 - 1998	Essai phase II	88n	RT hémithoracique : 54Gy en adjuvant de l'EPP : n=55, RT hémithoracique de 45 à 54 Gy en adjuvant de la P/D : n=3	EPP : 62/88n ; 70% P/D : 5/88n ; 6% Thoracotomie exploratrice : 21/88n; 24%	Aucun
Aziz <i>et al.</i> , 2002 (183)	Monocentrique Ecosse	1989 - 1998	Rétrospectif	302n	Soins de support exclusifs: 191n CT adjuvante : 51n tous ayant bénéficié d'une EPP ; 4 cycles de Carboplatine - épirubicine	EPP : 64n ; P/D : 47n	Chimiothérapie intra pleurale : Instillation de carboplatine 1g en fin d'intervention



<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
<i>Sugarbaker et al., 1999</i>	3,8% soit 7n à J30	Complications majeures : 45/183n ; 24,5% Complications mineures : 75/183n, 41%	MME : 102/183n MMS et MMB : 73/183n I : 52n II : 84n III : 40n	Cohorte : 19m, survies à 2 et 5 ans : 38% et 15%. Si MME : survies à 2 et 5 ans : 52% et 21% ; si MMS : survies à 2 ans : 16% et 0% à 5 ans Si N0 : survies à 2 et 5 ans : 42% et 17% ; Si N+ : survies à 2 et 5 ans : 23% et 0%	NR	NR
<i>Rusch et al., 2001</i>	EPP : 7/62n ; 12% 0 : P/D	33/88n ; 38%	MME 40/61 EPP, pas de détails pour P/D	Analyse seule des EPP : 17m ; A 3 ans :27% ; stade I et II :33,8m Stades III et IV : 10m	NR	Sur 55 patients (EPP+RT) analysées : Locale :n=2 ; A distance : n=30 ; Locale et à distance : n=5
<i>Aziz et al., 2002</i>	EPP : 9% ; 6/64n P/D : 0n	EPP : 21% ; 14/64n	NR	EPP : 13m ; P/D : 14m ; Si EPP+CT adjuvante : 35m	NR	NR

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Neragi-Miandoab <i>et al.</i> , 2008 (Sugarbaker ) (184)	Monocentrique Boston, Etats-Unis d'Amérique	1992 - 2000	Rétrospectif	64n « stades avancés »	Traitement palliatif : Pleurectomie + CT adjuvante + RT (30Gy)	! Pleurectomie seule palliative ! n=64	Aucun
Schipper P H <i>et al.</i> 2008 (169)	Mayo Clinic Rochester Etats-Unis d'Amérique	1985 - 2003	Rétrospectif	105n	CT pré opératoire et RT post opératoire: 18n ; CT adjuvante ou RT post opératoire : 24n	EPP : 73n P/D : 10n P/D subtotale :22n	Aucun
Flores <i>et al.</i> 2008 (161)	Multicentrique Etats-Unis d'Amérique	1990 - 2006	Rétrospectif	EPP : 385n P/D : 278n	TMT : 266/385 si EPP et 161/278 si P/D	EPP : 385n ; P/D : 278n	Aucun
Okada <i>et al.</i> , 2008 (170)	Monocentrique Hyogo Japon	1986 - 2006	Rétrospectif	87n	EPP + RT : 4n CT induction + EPP + RT ie TMT : 5n	EPP : 31n P/D : 34n	Aucun

Auteur et année	Mortalité	Morbidité	Histologie Stades IMIG post opératoires	Survie globale et détails des survies médiane	Survie sans récurrence et détails des survies médiane	Caractéristiques des Récidives
Neragi-Miandoab <i>et al.</i> , 2008	n=2 ; 3,1%	Complications majeures : 14/64n ; 22% Complications mineures : 33/64n ; 51%	MME: 36n ; 56% MMB + MMS : 28n ; 44%	MME : 21,7m MMS + MMB: 5,8m  Totale : 43%, 28% et 10% survies à 1, 2 et 3 ans	NR	NR
Schipper P H <i>et al.</i> 2008 (169)	EPP : 6/73n ; 8,2% P/D : P/D Subtotal: 1/22n ; 4,5%	EPP : 37/73n P/D : 2/10n P/D Subtotal: 2/22		Totale : 10,7m ; EPP : 16m ; P/D : 17,2m ; P/D Subtotal : 8,1m		
Flores <i>et al.</i> 2008 (161)	EPP : 27/385n ; 7% P/D : 13/278n ; 4,6%	NR	MME : 347n  I : 52n ; 8% II : 142n ; 21% III : 411n ; 62% IV : 58n ; 9%	Totale : 14m ; EPP : 12m ; P/D : 16m Stade I EPP : 22m et P/D : 46m	NR	NR
Okada <i>et al.</i> , 2008 (170)	EPP : 1/31n ; P/D : 0	EPP : 15/31n ; 48% P/D : 5/34n ; 14%	MME : 48n ; MMB:11n ; MMS:6n	EPP : 13m P/D : 17m	NR	1 patient ayant reçu EPP+RT

Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Buduhan <i>et al.</i> , 2009 (167)	Bicentrique à Washington Etats-Unis d'Amérique	1997 - 2008	Rétrospectif	55n	CT induction: 55n CT induction + EPP : 46n CT induction + EPP + RT <i>ie</i> TMT : 38 patients Délai Diagnostic-CT : 2m (0-5m)	53 patients opérés dont : - 7 non résécables - 46 EPP MCR	Aucun
De Perrot <i>et al.</i> , 2009 (185)	Monocentrique Toronto Canada	2001-2007	Rétrospectif	60n	CT induction : 60n (2-3 cycles) dont Cisplatine-Vinorelbine(26n), Cisplatine-Pemetrexed(24n), Cisplatine-Rali(6n), Cisplatine-Gemcitabine(4n) CT+EPP : 45n ; 75% CT+EPP+RT : 30n ; 50% RT : 50-54 Gy	EPP : 45n dont R2 : 4/45 Chirurgie non résécable : 6n	Aucun

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récidive et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
Buduhan <i>et al.</i> , 2009	3/46n : 6,5%	Complications majeures : 17/46n : 37% Complications mineures : 25/46n : 54%	MME : 40/46n ; 87% MMB : 5/46n ; 11% MMS : 1/46n ; 2%	EPP : 24m (7-30m), CT+EPP+RT : 25m « R0 » : 33m, « R1 » : 25m, « R2 » : 11m, N- : 37m, N+ : 17m,	NR	Récidive= 24/38 ; 63% dont Locale=12/24 ; 50% ; A distance = 21/24 ; 88% Récidives Si RT IMRT=14%, et si RT EBRT =41%
De Perrot <i>et al.</i> , 2009	3/45n : 6,7%	Complications majeures : 15/45n : 30%	MME : 44/60n MMB : 16/60n	Tous : 14m CT+EPP+RT et N- : 59m EPP + TMT incomplet et N- : 8m CT+EPP+RT (complet ou incomplet) et N2 : 13m MME : 18m, MMB : 12m	N0, N1 : 44m N2 : 12m	Récidive= 16/30n (TMT) dont : Locale : 5/16n A distance : 11/16n 4/16 ont eut une CT pour récidive

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Gupta <i>et al.</i> , 2009 (186)	Monocentrique Mémorial Sloan-Kettering Cancer center - New York City Etats-Unis d'Amérique	1993-2008	Rétrospectif	86n	EPP+Photo-Electron RT (45 à 54 Gy) 48/86 : EPP+RT complète 30/86 : EPP+RT complète + CT néo adjuvante 8/86 : EPP+RT incomplète	EPP : n=86	Aucun
Krug <i>et al.</i> , 2009 (NJ Vogelzang) (187)	Multicentrique aux Etats-Unis d'Amérique	Sept 2003 - Mars 2006	Essai phase II	77n	77n : ≥ 1 cure CT néo adjuvante (Médiane= 4 cycles Cisplatine-Pemetrexed) RT : 44n (54Gy) TMT complet : 40n	EPP : n=57	Aucun

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récurrences</b>
Gupta <i>et al.</i> , 2009	0	NR	MME : 57/78n ;73%  I : 6n ; 8% II : 27n ; 35% III : 43n ; 55% IV : 2n ; 2%	NR	NR	Sur 78n ayant reçu EPP+RT complète dont 30 ont eu une CT : locale :12n ; 15% ; Locale et à distance : 10n ; 13% A distance seule : 26n ; 33% Pas de récurrence : 20n ; 26%
Krug <i>et al.</i> , 2009	2/57n ; 3,5%	Complications majeures : 17/57n ; 31%	MME : 62/77 ; 80% MMB : 2/77 ; 2,6% MMS : 1/77 ; 1,3%	Totale : 16,8m (13-23m) Pr EPP : 21,9m TMT complet : 29,1m, survie à 1 et 2 ans : 90% et 61%	Totale : 10,1m (8,6-15m) EPP : 18,3m	Récurrence= 23/57n ; 40%, locale= 8/23n ; à distance=12/23n ; locale et à distance= 3/23

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Yan <i>et al.</i> , 2009 (154)	Monocentrique Sydney Australie	1994 - 2008	Rétrospectif	70n	CT induction : 6n ; 8,5% CT adjuvante : 16n ; 23% RT (54 Gy) : 28n ; 40% CT : Cisplatine-Pemetrexed	EPP : 70n	Aucun
Luckraz <i>et al.</i> , 2010 (EG Butchart) (158)	Monocentrique Cardiff Royaume Uni  Sur 30 ans, différentes CT et techniques de RT	1979-2009	Rétrospectif	139n	P/D seule= 34n P/D+CT= 13n P/D+RT= 19n P/D+CT+RT= 24n EPP seule= 12n EPP+CT= 14n EPP+RT=8n EPP+CT+RT= 15n RT pour EPP et P/D : hémithoracique 50-54 Gy	P/D : 90n EPP : 49n	Aucun



<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récurrences</b>
Yan <i>et al.</i> , 2009	4/70n ; 5,7%	Morbidité : 26/70n, 37% Hémothorax : 7n, ACFA : 6n, Pyothorax : 4n, Fistule broncho-pleurale : 3n	MME : 58/70n MMS/MMB : 12/70n	Survie globale médiane : 20m L'exposition à l'amiante, le statut N0, la RT adjuvante, et la CT adjuvante augmentaient la survie - p*	NR	NR
Luckraz <i>et al.</i> , 2010	P/D : 1/90n ; 1,1% EPP : 4/49n ; 8%	Groupe EPP : ré opérations =3/49n ; infections post opératoires=8/49n ; 16% ; fistules broncho pleurales =7/49n ; 14%  P/D : NR sauf moins de complications	P/D : MME= 45/90n ; 50%  EPP : MME=23/49n ; 47%	P/D seule : 8,3m (5-12m) P/D+CT : 11,9m (6-36m) P/D+RT : 10,4m (6-21) P/D+CT+RT : 26m (11-40m) EPP seule : 3,3m (2-4,7m) EPP+CT : 10,3m (5,9- 22,4m) EPP+RT : 6m (5,2-13,9m) EPP+CT+RT : 19,5m	NR	NR

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Van Schil <i>et al.</i> , 2010 (EORTC) (172)	Multicentrique Européen et un centre égyptien	Juin 2005- Aout 2007	Essai phase II	58n	CT néo adjuvante : 58n (dont : 55n 3 cycles Cisplatine- Pemetrexed) RT (54 Gy) : 38n dont 37n complète TMT complet : 37/58n	EPP : 42/46n ; 91% Pleurectomie partielle : 4/46n ; 9%	Aucun
Fahrner R <i>et al.</i> , 2012 (188)	Bicentrique Bern et Zurich Suisse	2000-2005	Inclusion prospective, analyse rétrospective	41n	TMT : 21/41n ; 51% = CT néoadjuvante (Sel Platine-Gemcitabine / Pemetrexed) + EPP + RT (60-65 Gy) dont 16n complet et 5n incomplets. Traitement palliatif : 20/41n ; 49%	EPP : 41n	Aucun
Friedberg <i>et al.</i> , 2012 (56)	Monocentrique Philadelphie Etats-Unis d'Amérique	2005-2010	Rétrospectif	38n	CT naïfs : 28n CT néo adjuvante : 10n	P/D : 38n dont MCR : 37/38n ; 97%	PDT per opératoire 60 J/cm <sup>2</sup> Photosensibilisateur : Porfirmer®

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récurrences</b>
Van Schil <i>et al.</i> , 2010	EPP : 3/46n ; 6,5%	Complications majeures chirurgie : 38/46n ; 82% Dont 6 ré interventions	MME : 31/58n ; 53% MMB : 18/58n ; 31%	Totale : 18,4m (15-32m) Si TMT complet : 33m	Totale : 13,9m (10-17m)	NR
Fahrner R <i>et al.</i> , 2012 (188)	Si TMT : 1/21n ; 4,8% Si Palliatif : 2/20n ; 10%	Complications mineures si EPP : 3/21n ; 14,4% Complications majeures : 15/21n ; 44% 6 ré interventions	MME : 28n MMS : 6n	TMT et MME : 23,3m (2-85m) TMT et MMB : 22,9 (17-28m) Palliatif : 10m (1-60m)	Palliatif : 100% de progression entraînant le décès TMT : 19m (2,6-75m)	Récurrence si TMT+ : 17/21n ; dont 15 locales, 4 à distances et 7 locales et à distances
Friedberg <i>et al.</i> , 2012	P/D PDT : 1/38n ; 3%	SDRA/Syndrome de réponse inflammatoire= 6/38n ; 16% TVP =8/38 ; 21% EP =1/38 ; 3% ACFA =9/38 ; 24% Chylothorax= 2/38 ; 5%	MME : 31/38n ; 81% Non MME : 7/38n ; 19%	Globale : 17,6m Patients en vie : soit 14n : 31,5m (9-54m) Si MME : 41,2m Si non MME : 6,8m (4,7-8,9m) MME N2 (n=20/38) : 31,7m (12-50m) MME NO ou N1 : (n=11/38) : 57,1m (0-133m)	Globale : 9,6m (6-12,4m) Si MME : 15,1m ; Si non MME : 4,8m Si MME N2 (n=20/38) : 15,1m (5-24m)	Récurrences= Locales= 10n ; A distance= 3n ; locales et à distance= 15n

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Efficacités</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Lang-Lazdunski <i>et al.</i> , 2012 (168)	Monocentrique Londres Royaume Uni	2004-2011	Inclusion prospective et analyse rétrospective	79n	CT néo-adjuvante 3 cycles (Cisplatine-Gemcitabine n=11, Cisplatine-Pemetrexed : n=14): 25n ; RT adjuvante (54 Gy) : 17n -> soit TMT EPP complet : 17n  P/D+Lavage hyperthermique bétadine+RT pariétale (tous) + CT adjuvante : 54n ; (52n : CT adjuvante prévue ;4-6 cycles) -> soit 52n TMT complet	EPP : 25n dont MCR=22n et Résection avortée sur invasions de l'aorte et de la paroi trop importantes : 3n Médiane Diagnostic et CT néo-adjuvante : 4m  P/D et lavage pleural bétadiné hyperthermique : 54n : dont MCR pour 31n ; 57% et R2 pour 23n ; 43% Médiane Diag-P/D+Bétadine : 3m	P/D : lavage pleural hyperthermique à la bétadine (40-41°C ; eau stérile+Bétadine 10% ; Volume 10 d'eau/1 e bétadine ; 5-6L ; immersion poumon ventilé 5min et renouvellement ; durée totale 15min)

Auteur et année	Mortalité	Morbidité	Histologie Stades IMIG post opératoires	Survie globale et détails des survies médiane	Survie sans récurrence et détails des survies médiane	Caractéristiques des Récidives
Lang-Lazdunski <i>et al.</i> , 2012	EPP : 1/22n ; 4,5% per op P/D+bétadine : 0	EPP : 18/22n : 82% ; dont 3 fistules broncho-pleurales ayant nécessitées une pleurostomie P/D+bétadine : 18/54n ; 33%	MME et EPP : 14/22n ; 64% MME et P/D : 36/54n ; 67%	Patient avec fistule post RT (pleurostomie + thoracoplastie) : survie de 55m EPP : 12,8m (7,8-17,7m) P/D+Bétadine : 23m (14-31,9m) EPP MME : 12,8m P/D+Bétadine MME : 28,9m EPP non MME : 8,8m P/D+Bétadine non MME : 18,3m P/D+Bétadine MCR : 31m ; P/D+Bétadine R2 : 16,6m EPP+MCR : 12,8m P/D N0 : 28,9m ; EPP N0 : 12,9m	Récidives = 15/54n : CT 2 <sup>nde</sup> ligne pour récurrence (effectifs NC) ; 1/54n : Cyberknife pour récurrence localisée (PFS : 51m) « même récurrences que les autres auteurs »	« même récurrences que les autres auteurs »

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Nakas <i>et al</i> , 2012 (162)	Monocentrique Leicester Royaume Uni	1999-2010	Rétrospectif Uniquement MME pT3 et pT4	165n	CT néo-adjuvante : 25n si EPP et 8 si P/D ; CT adjuvante ssi pas de CT néo-adjuvante : 26n si EPP et si P/D :32n ; RT post EPP : 33n	EPP : 98n ; P/D : 67n	Aucun
Pasello <i>et al</i> , 2012 (189)	Monocentrique Padua Italie	Juin 2005 - Décembre 2009	Rétrospectif	51	CT néo-adjuvante : Carboplatine- Pemetrexed : 27n ou Cisplatine-Pemetrexed : 24n RT (21 Gy) si P/D : 2n mais 1n à 50 Gy RT (54 Gy) si EPP : 17n	P/D : 22n et 5n 51n non résécables  EPP : 18n	NR

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récurrences</b>
Nakas <i>et al</i> , 2012 (162)	EPP :7/98n ; 7% P/D :2/67n ; 3%	EPP : 67/98n ; 68% P/D : 29/67n ; 43%	100% MME	EPP : 14,7m P/D : 13,4m	EPP : 10,7m P/D : 1 6m	Locale : EPP : 33n, P/D :22n ; A distance : EPP : 17n ; P/D : 3n ; Local et à distance : EPP : 15n ; P/D : 6n
Pasello <i>et al</i> , 2012	1n : Cisplatine Alimta + EPP	NR pour chirurgie	MME : 38/51n 74% MMS : 9/51n, 17% MMB : 4/51n, 9%	Carboplatine Alimta : 25,6m Cisplatine Alimta : 15,2m MME : 15m Non MME : 11m	Carboplatine Alimta : 14,5m Cisplatine Alimta : 13m	Notion de Seconde ligne de CT pour 58% des patients Carboplatine Alimta et 37% des patients Cisplatine Alimta

Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectif	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Rena <i>et al.</i> , 2012 (175)	Monocentrique Novara Italie	1998 - 2009	Rétrospectif	77n dits MPM débutants ie stade I et II	EPP : 33/40n CT néo-adjuvante + RT (45-60 Gy) ; 7/40n CT adjuvante et RT (45-60 Gy) P/D : 31/37n CT néo adjuvante + RT (21 Gy) ; 6/37n : CT adjuvante + RT pariétale (21 Gy) CT : Sel de platine et second composé non précisé	EPP : 40n P/D : 37n	NR

Auteur et année	Mortalité	Morbidité	Histologie Stades IMIG post opératoires	Survie globale et détails des survies médiane	Survie sans récurrence et détails des survies médiane	Caractéristiques des Récidives
Rena <i>et al.</i> , 2012	EPP : 2/40n, 5% P/D : 0n, 0%	EPP : 25/40n, 62% complications post opératoires, P/D : 9/37n, 24% complications post opératoires ; pas de différences selon mode d'administration de la CT dans les groupes EPP et P/D	MME : 85% Non MME : 15%	EPP : stade I : 28m (16-41m) ; stade II : 18m (10-36m) ; durant la période de l'étude : 34/38n décédés de récurrence (89%) P/D : stade I : 32m (17-45m), stade II : 23m (2-40m) ; 33/37n décédés durant l'étude de récurrence	EPP : stade I : 19m (9-26m) ; stade II : 13m (5-24m) P/D : stade I : 18m (10-26m), stade II : 10m (5-17m)	EPP : Récurrence locale : 21%, à distance : 53%, locale et à distance : 26% P/D : Récurrence locale : 56%, locale et à distance : 43%



<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Rusch <i>et al.</i> , 2012	Multicentrique, 15 centres, 4 continents IASLC	1995-2009	Rétrospectif	3101n	NR	Chirurgie Palliative : - Exploration : n=1172 - Palliative P/D : n=78 Chirurgie Curative : - P/D : n=479 - EPP : n=1225 Pas de chirurgie : n=84 et pas de données : n=59	NR

Auteur et année	Mortalité	Morbidity	Histologie Stades IMIG post opératoires	Survie globale et détails des survies médiane	Survie sans récurrence et détails des survies médiane	Caractéristiques des Récurrences
Rusch <i>et al.</i> , 2012	NR	NR	MME : 1933/3101 ; 63% MMS : 253/3101 ; 8% ; MMB : 483/3101 ; 15%	Chirurgie curative (mois après diagnostic) : Stade I : 30m (24-34m) ; II : 22m (20-25m) ; III : 16m (15-18m) ; IV : 12m (11-15m) Tous opérés : MME : 19m (18-19m) ; MMB : 13 (11-13m) ; MMS : 8 (6-10m) Chirurgie+TMT : 20m (19-21m) ; Chirurgie seule curative : 11m (8-14m) Opérés but curatif : Stade I EPP : 40m ( 29-58m), P/D :23m (20-29m) ; Stade II EPP : 23m (19-26m) ; P/D : 20m (18-25m) ; Stade III EPP : 16m (15-18m), P/D :19m (16-23m), Stade IV EPP : 12m (19-26), P/D : 15m (11-19m)	NR	NR

Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Gomez <i>et al.</i> , 2013 (171)	Monocentrique Houston Etats-Unis d'Amérique	2001- 2011	Rétrospectif	136n	CT induction + EPP + RT (IMRT 45-50 Gy): 86n CT adjuvante : 12 n Pas de CT : 57n CT: Cisplatine / Cisplatine Pemetrexed / Carboplatine Pemetrexed / dasatinib +/- thérapie systémique Délai médian EPP -> RT : 2,4m (1,4-7m)	EPP : 136n	Aucun
Sugarbaker <i>et al.</i> , 2013 (54)	Monocentrique Boston, Etats-Unis d'Amérique	2001- 2009	Rétrospectif	103n	CT néo-adjuvante : 23n ; 22% CT adjuvante : 53n; 51% RT adjuvante : 54n ; 52% Pas de CT : 49n ; 48% Pas de RT : 48n 47%	EPP : 74n, 72% P/D : 29n, 28%  Chirurgie + CHIT : 72n ; 71% Chirurgie sans CHIT : 31n, 29%	CHIT : CT intra- thoracique hyperther- mique Cisplatine: 1h 42°C, 175-225 mg/m2
Cao <i>et al.</i> , 2014 (173)	Méta-analyse	1986 - 2013	Méta- analyse 7 études	1145n :  EPP : 632n  P/D : 513n	NR	EPP : 632n P/D : 513n	Uniquement pour la série de Lang- Lazdunski <i>et al.</i> , de 2012 : 54n : Lavage pleural Bétadine®

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récidive et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
Gomez <i>et al.</i> , 2013	11/136n ; 8%	22/136n ; 16% : complications rendant inéligibles à l'IMRT (pas plus de précisions)	MME : 98n ; 72% MMS et MMB : 38n ; 28%	EPP+IMRT : Survie à 1 an : 54% ; Survie à 2 ans : 32% ; Survie à 3 ans : 22% EPP+IMRT : 14,7m EPP seule : 4,5m	EPP+IMRT : Survie sans récidives locales à 1 an, 2 ans et 3 ans : 88%, 55%, 54%. Survie sans récidive à distance à 1 an, 2 ans et 3 ans : 71%, 40%, 21%.	EPP+IMRT : Récidives locales isolées: 2n, 2% ; Récidives locales et/ou à distance : 14n ; 16% ; Récidives à distance : 51n, 59%
Sugarbaker <i>et al.</i> , 2013	3/103n 2% tous ayant eu CHIT per opératoire mais décès non imputé à ce traitement	Pas de détail, Evaluation selon la durée de séjour : Supérieure à 12 jours : 47% si CHIT et 58% en l'absence de CHIT	MME : 87/103n, 84% MMB : 16/103n 16%	CHIT per opératoire : 35,3m Pas de CHIT: 22,8m	CHIT per opératoire : 27,1m Pas de CHIT per opératoire : 12,8m	NR
Cao <i>et al.</i> , 2014	P/D vs EPP : 2,9% vs 6,8% ; RR de 0,53, p=0,02	P/D vs EPP : 27,9% vs 62%, RR de 0,44, p<0,0001	MME : de 61% à 87% selon les études  Stade III prédominant dans les études	Selon le graphique : P/D : de 12,2m à 28m EPP : de 12m à 22,5m	NR	NR

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Spaggiari <i>et al.</i> , 2014 (174)	Multicentrique Centres effectuant plus de 25 EPP/an Italie	2000-2010	Rétrospectif	518n	EPP seule: 55n ; CT Induction + EPP: 56n EPP + RT : 133n ; TMT complet : CT+EPP+RT : 185n	EPP : 429/518n	NR
Sugarbaker <i>et al.</i> , 2014 (165)	Monocentrique Boston, Etats-Unis d'Amérique	1988-2011	Rétrospectif	529n	CT induction : 71n, 13% ;	529 EPP (sur 832 effectuées sur cette période) CHIT : 218n, 55%	CHIT : CT intra-thoracique hyperthermique Cisplatine: 1h 42°C, 175-225 mg/m2

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
Spaggiari <i>et al.</i> , 2014	Décès per opératoires : 2n, 0,4% Décès post opératoires précoces : 20n, 3,9%	Complications majeures : 136n, 26% dont 87n, rethoracotomie ; fistules : 39n Complications mineures : 338n, 65%	MME : 437n Non MME : 81n  I : 24n ; 4,6% II : 84n ; 16,2% III : 352n ; 68% IV : 54n ; 10,4%	TMT + (CT+Chir+RT) : Survie à 1, 2 et 3 ans : 76%, 51% et 37% ; Chirurgie seule : Survie à 1, 2 et 3 ans : 52%, 34%, et 21% ; Survie globale : 18m ; Effet néfaste des complications majeures, Hazard Ratio 1,85 (1,37-2,5) Si homme < 50 ans, + TMT + (CT+Chir+RT) et MME : 30m A l'opposé Homme > 70 ans pas de CT ni de RT, non MME : 9m	NR	NR
Sugarbaker <i>et al.</i> , 2014	A J30 : 36n, 5% décès per et post opératoires ; A J90 : 44n, 8%	NR	MME : 529n ,100%  I : 14n ; 3% II : 55n ; 10% III : 343n ; 65% IV : 115n ; 22%	Pas de distinction si CT et/ou CHIT pour les survies Globale : 18m NO : 226n, 26m ; N1 : 116n, 17m, N2 : 181n, 13m, N3 : 5n, 7m	NR	NR

<b>Auteur et année</b>	<b>Centre (s)</b>	<b>Période</b>	<b>Design de l'étude</b>	<b>Effectifs</b>	<b>Traitements néo/adjuvant</b>	<b>Type de chirurgie</b>	<b>Traitement adjuvant per opératoire</b>
Lauk <i>et al.</i> , 2014 (190)	Multicentrique : Zurich -Suisse, Vienne - Autriche, Toronto - Canada	1999-2012	Rétrospectif	251n dont : Zurich : 137n ; Toronto : 60n Vienne : 54n	CT induction 3 cycles : 251n (Platine-Gemcitabine : 59n ; Platine-Pemetrexed : 161n ; Autre CT : 31n)	EPP : 251n 6 semaines après la fin de la CT	NR
Baldini <i>et al.</i> , 2015 (59)	Monocentrique Boston, Etats-Unis d'Amérique	2001 - 2010	Rétrospectif	169n, mais 158n analysés	Pas de CT d'induction pour aucun patient TMT : CT + RT : 6n, 4% TMT et CHIT : 38n, 22% CHIT + CT : 26n, 15% CHIT + RT (54 Gy) : 21n, 12% Chirurgie seule avec ou sans CHIT : 63n, 39% CT : Cisplatine - Pemetrexed	EPP : 169n Dont CHIT : 132n ; 78%	CHIT : CT intra-thoracique hyperthermique Cisplatine: 1h 42°C, 175-225 mg/m2
Chance <i>et al.</i> , 2015 (60)	Monocentrique, Houston, Etats-Unis d'Amérique	2009 - 2013	Essai phase I pour 11n, et analyse rétrospective pour 13n	48n	P/D+RT IMRT : 24n dont 17n : CT induction 2n : CT adjuvante 3n : CT induction et adjuvante ; 2n= pas CT Technique IMRT : 45 Gy et pour 9n dose de 60 Gy	P/D : 24n Analysés comparativement à 24n ayant bénéficié d'une EPP et d'une RT par IMRT	Aucun

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récurrence et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
Baldini <i>et al</i> , 2015	Décès post opératoires : 9n, 5,3%	NR	MME : 104n, 62% MMB : 60n, 36% MMS et MMD : 5n, 3%  I : 4n, 2% II : 25n, 15% III : 89n, 53% IV : 51n, 30%	Survie globale médiane : 15m Lors de la publication de l'article : 156 décès et 13 patients en vie	Survie sans récurrence médiane : 13,1m Survie sans récurrence si locale : 18m Récidives : 118n, 75% Absence de RT facteur de risque de récurrence locale $\lambda=0,01$	Locale : 84n, A distance : 115n
Lauk <i>et al</i> , 2014	A 30 j : 12n, 5% A 90 j : 21n, 8%	Complications majeures : 76n, 30% Fistule broncho-cavitaire : 20n, 8% SDRA : 3n, 1%	MME : 178n MMS : 4n MMB : 69n	NR	NR	NR
Chance <i>et al</i> , 2015	Groupe P/D-IMRT : 0% Groupe EPP-IMRT : 8%	Groupe P/D-IMRT : Pneumopathie radique grade 2 : 9n, 38% Pneumopathie radique grade 3 : 2n, 9%	MME : 19n MMS/MMB: 5n	Groupe P/D-IMRT : Survie globale médiane : 28,4m Groupe EPP-IMRT : Survie globale médiane : 14,2m	Groupe P/D-IMRT : Survie sans récurrence médiane : 16,4m Groupe EPP-IMRT : Survie sans récurrence médiane : 8,2m	Groupe P/D-IMRT : Locale : 7n, 29% Locale et à distance : 3n, 13% ; A distance : 2n, 8% Groupe EPP-IMRT : NR



Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Lang-Lazdunski <i>et al.</i> , 2015 (55)	Monocentrique Londres Royaume Uni	2003-2014	Rétrospectif	102n	P/D + RT des orifices : 102n CT adjuvante (Sel de platine + Pemetrexed 4 à 6 cycles) : 83n CT pré opératoire non néo adjuvante : 14n	P/D : 102n	lavage pleural hyperthermique à la bétadine (40-41°C ; eau stérile+Bétadine 10% ; Volume 10 d'eau/1 de bétadine ; 5-6L ; immersion poumon ventilé 5min et renouvellement ; durée totale 15-20min)

Auteur et année	Mortalité	Morbidité	Histologie Stades IMIG post opératoires	Survie globale et détails des survies médiane	Survie sans récurrence et détails des survies médiane	Caractéristiques des Récidives
Lang-Lazdunski <i>et al.</i> , 2015	0	Morbidité : 30n ; 29,4% dont bullage > 5 j : 17n ; pyothorax : 2n ; pneumopathies : 3n et chylothorax : 4n	MME : 73n ; 71,5% MMB : 25n ; 24,5% MMS : 4n ; 3,9%  I : 7n ; 6,9% II : 24n ; 23,5% III : 58n ; 56,9% IV : 13n ; 12,7%	Médiane globale : 32m (25,6-38,4m) ; Si NO : 32,3m (23,5-40,9m) Si N1/N2 : 30,4m (19,3-41,7m) Si MME : 35,3m (20,4-49,6m) Si Non MME : 15m (11,2-18,7m) Si R0-R1 : 45m (26,9-63m) Si R2 : 17,4m (10,5-24,3m)	Médiane globale : 12m	Récidives : 76n ; 75,4% Locorégionale : 68n A distance : Controlatéral (plèvre et/ou poumon) : 2n ; Abdomen : 2n ; Os : 2n ; 2n ré opérés pour récurrence par EPP à 10m et Bilobectomie à 19m ; 2n traités par CyberKnife pour récurrence locale à 12m Les patients ayant récidivés « ont bénéficié » d'une CT de 2 <sup>nd</sup> e voire de 3 <sup>me</sup> ligne

Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Leuzzi <i>et al.</i> , 2015 (155)	Multicentrique Italie	2000-2010	Rétrospectif	395n analysés sur 468n inclus	CT induction (Cisplatine Pemetrexed) : 65% CT adjuvante: 11,9% RT adjuvante : 53,5% TMT complet : RT + CT adjuvante: 34,6%	EPP : 468n	Aucun
Stahel <i>et al.</i> , 2015 (191)	Multicentrique Européen 12 centres en Suisse ; 1 centre en Belgique ; 1 centre en Allemagne	7 Déc 2005 - 17 Oct 2012	Essai Phase II SAKK 17/04  Arrêt précoce pour défaut d'inclusion	Eligibles à la CT : 153n Eligibles à l'EPP : 125n ; Randomisés pour la RT ou non : 54n (27n*2)	CT induction : 145n (Cisplatine/Carboplatine - Pemetrexed - 3 cycles)  Randomisation : RT ou absence de RT : 27n par bras : Technique IMRT ou 3D : Cavité et boost sur « zones à risques » : 56Gy RT complète : 25/27n	EPP : 113n dont 96n MCR et Irrésecables : 12n	Aucun

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récidive et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
Leuzzi <i>et al.</i> , 2015	A J90 : 50n (patients exclus des 468n)	NR	MME : 85% Non MME : 15%	Survie supérieure à 3 ans après l'EPP = groupe longs survivants : 107n ; 22,9% ; avec survie médiane de 60m (51-69m) Survie de 4 à 36m après EPP = groupe faible survie : 288n ; 77,1% ; avec survie médiane de 14m (12-15m)	Groupe longs survivants : 107n ; 22,9% ; avec survie sans récidive médiane de 49m (39-58m) Survie de 4 à 36m après EPP = groupe faible survie : 288n ; 77,1% ; avec survie sans récidive médiane de 11m (10-12m)	NR Proposition d'un score prédictif de survie longue : âge < 50 and Exposition à l'amiante : absente Ratio ganglionnaire < 22% MME > non MME
Stahel <i>et al.</i> , 2015	De l'EPP : 113n : A J30 : 5n A J90 : 10n De la RT : 1/54n d'une pneumopathie radique controlatérale	De la RT: 54n Grade 3: 10n Grade 4+: 2n	Sur 54n randomisés dans RT ou absence de RT : MMME : 52n ; 96% Non MME : 2n ; 4%	Pour 151n : 15m (12,1-19,3m) Pour 54n ie randomisation RT ou absence de RT : Bras RT : 19,3m (11,5-21,8m) Bras non RT : 20,8m (14,4-27,8m)	Pour 151n : 8,6m (7,3-10,7) Pour 54n ie randomisation RT ou absence de RT : Bras RT : 7,6m (5,2-10,6m) Bras non RT : 5,7m (3,5-8,8m)	NR

Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
De Perrot <i>et al.</i> , 2016 (57)	Monocentrique Toronto Canada	Nov 2008 - Oct 2014	Essai SMART - Phase II	62n	RT (IMRT) induction EPP réalisée à 6+/- 2 jrs de la fin de la RT : 62n - Protocole RT : 5*5Gy et boost de 5Gy sur zones à risques (/données d'imagerie) CT adjuvante si ypN2 : 32n : CT complète=13n et incomplète =19n CT pré-opératoire non néo adjuvante : 2n; de 6 et 4 cures de Cisplatine-Pemetrexed et Carboplatine-Pemetrexed	EPP : 62n dont R2 pour 4n	Aucun
Friedberg <i>et al.</i> , 2016 (96)	Monocentrique Philadelphie Etats-Unis d'Amérique	2005 - 2013	Rétrospectif	90n, mais analyse de 73n (MME exclusif)	CT induction + adjuvante : 11n (Cisplatine/Carboplatine - Pemetrexed) CT adjuvante : 50n CT induction : 6n Pas de CT ; 6n	P/D : 90 n dont R2 : 3n	PDT per opératoire 60 J/cm2 Photosensibilisateur : Porfimer®

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récidive et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidives</b>
De Perrot <i>et al.</i> , 2016	à J30 : 0n à J60 : 1n ; 1,6% de mortalité post opératoire	Grade 3+ : 24n ; 39% dont : ACFA=12n ; Empyème=4n ; EP=3n ; Hémothorax=2n ; Pneumopathie=2n ; Troubles de la cicatrisation =2n et Plus d'une complication de grade 3+ : 6n	MME : 44n ; 71% MMB : 18n ; 29%  I : 10n ; 16% II : 35n ; 57% III : 15n ; 24% IV : 2n ; 3%	Survie globale médiane : 36m Si MME : 51m Si non MMB : 10m	Récidive : 30n Médiane de survie sans récidive Si MME : 47m Si non MMB : 8m Survie à 3 ans dans groupe MME si N0 : 66% et si MMB : 48%	Récidive= 30n A distance : controlatérale : 9n ; abdominale : 8n ; controlatéral et abdominale : 7n ; Locorégionale : 8n
Friedberg <i>et al.</i> , 2016	A J30 : 2/73n ; 3% A J90 : 3/73n ; 4%	ACFA : 21n ; 28% SDRA ayant nécessité ventilation mécanique et trachéotomie : 14n ; 19% Chylothorax : 4n ; 5% Pneumopathie : 21n ; 28% Empyème : 1n ; 1%	MME : 73n MMB : 17n  Sur 73n I: 2n ; 3% II : 6n ; 9% III : 37n ; 51% IV : 28n ; 37%	Gobale : 3 ans Chez 19n N0 : 7,3 ans Si CT adjuvante : 35m	Globale : 1,2 ans Chez 19n N0 : 2,3ans Sans récidive : 13n ; 17% Si CT adjuvante : 15m	Récidive locale isolée : 7n ; 11% Récidive à distance isolée : 6n ; 8% Récidive locale et à distance : 47n ; 64%

Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Mordant <i>et al.</i> , 2016 (de Perrot) (192)	Monocentrique Toronto Canada	2001 - 2014	Rétrospectif	126n	CT induction : 64n : 2-3 cycles Cisplatine-Vinorelbine(26n), Cisplatine-Pemetrexed(34n), Cisplatine-Rali(6n), Cisplatine- Gemcitabine(4n) et NR (4n) RT Induction - protocole IMRT 5*5Gy + boost sur zones à risques et EPP à 6+/- 2 jrs de la fin de la RT Groupe RT : patients plus âgés et stades plus avancés (p*)	EPP : 126n	Aucun
Auteur et année	Mortalité	Morbidité	Histologie Stades IMIG post opératoires	Survie globale et détails des survies médiane	Survie sans récurrence et détails des survies médiane	Caractéristiques des Récidives	
Mordant <i>et al.</i> , 2016	A J90 : Groupe CT induction : 4/64n ; 6, 3% Groupe RT induction : 2/62n ; 3,2% ; Pas de différence significative	Groupe CT induction : complications pleurales : 11n ; complications majeures ie Grade 3+ : 19n Groupe RT induction : complications pleurales : 9n ; complications majeures ie Grade 3+ : 22n Pas de différence significative	MME : 95n MMB : 31n  I : 4n ; 3,1% II : 7n ; 5,5% III : 64n ; 50,8% IV : 51n ; 40, 4%	NR	NR	NR	

Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Rimner <i>et al.</i> , 2016 (52)	Bicentrique: Memorial Sloan Kettering Cancer Center New-York City et MD Anderson Cancer Center Houston Etats-Unis d'Amérique	Août 2008 - Juil 2014	Essai Phase II : IMPRINT	45n dont 27n protocole de RT IMPRINT	45n : CT pré opératoire (4 à 6 cycles de Cisplatine/Carboplatine - Pemetrexed) puis : EPP pour 2n, progression pour 7n, refus de la chirurgie pour 2n et complications de la CT pour 2n Chirurgie : EPP : 2n ; P/D : 21n Patient inclus dans IMPRINT : 27n <i>ie</i> P/D : 16n (21n moins 3n refus 2n progression) et 11n non opérés traités par CT IMPRINT= IMRT, dose médiane 46,8 Gy	Chirurgie : EPP : 7n  Groupe de 27n évalués <i>ie</i> protocole IMPRINT : EPP : 0n P/D : 5n P/D R2 : 10n Irrésecables : 12n  Chirurgie 4 à 6 semaines après la dernière cure de CT	Aucun

Auteur et année	Mortalité	Morbidité	Histologie Stades IMIG post opératoires	Survie globale et détails des survies médiane	Survie sans récurrence et détails des survies médiane	Caractéristiques des Récidives
Rimner <i>et al.</i> , 2016	Pas de mortalité liée à la chirurgie et au protocole IMPRINT.	Chirurgie : NR Protocole IMPRINT : Pneumopathie radique grade 2+ : 8n ; Péricardite radique grade 3 :1n ; dyspnée grade 2 :11n. Baisse significative du VEMS et de la DLCO après IMPRINT vs avant à respectivement 84% vs 65% et 57% vs 64% Baisse significative de la FEVG après IMPRINT vs avant à 65% vs 82%	MME : 35n MMB : 5n MMS : 5n	Protocole IMPRINT (27n): Survie globale médiane de 23,7m	Protocole IMPRINT (27n): Survie sans récurrence médiane de 12,4m	Protocole IMPRINT (27n): 26n récurrences locales, et 13n récurrences à distance



Auteur et année	Centre (s)	Période	Design de l'étude	Effectifs	Traitements néo/adjuvant	Type de chirurgie	Traitement adjuvant per opératoire
Kostron <i>et al.</i> , 2017 (I Opitz) (163)	Monocentrique Zurich Suisse	Sept 1999 - Août 2015	Rétrospectif	167n Score de propension 2 :1 <i>ie</i> EPP: 52n et P/D:26n	TMT : CT induction (Cisplatine/Carboplatine - Gemcitabine / Pemetrexed) + Chirurgie (P/D ou EPP) + RT (essai SAKK phase III <i>ie</i> :29 des 52 patients ayant bénéficié d'une EPP	EPP : 52n P/D : 26n	Aucun
Shaikh <i>et al.</i> , 2017 (Rimner) (53)	Monocentrique Memorial Sloan Kettering Cancer Center New-York City (Etats-Unis d'Amérique)	1974 - 2015	Rétrospectif et données de l'essai IMPRINT phase 2	209n	RT conventionnelle - CONV = paroi : 131n : dont CT adjuvante : 15n RT IMPRINT = pariétale protocole IMRT : 78n dont CT adjuvante :70n	P/D ou P/D partielle pour les 209 n (pas de détails sur la technique)	Aucun

<b>Auteur et année</b>	<b>Mortalité</b>	<b>Morbidité</b>	<b>Histologie Stades IMIG post opératoires</b>	<b>Survie globale et détails des survies médiane</b>	<b>Survie sans récidive et détails des survies médiane</b>	<b>Caractéristiques des Récidive</b>
Kostron <i>et al.</i> , 2017	J30 : EPP matched/P/D= 1n/0n J90 : EPP matched/P/D= 4n/0n Valeurs non significatives	Complications globales : EPP matched/P/D : 48n/20n ; Complication majeures : EPP matched/P/D= 25n/15n Pas de différence significative	MME : 90n Non MME : 51n  I : 11n ; 8% II : 29n ; 21% III : 85n ; 60% IV : 16n ; 11%	Survie globale médiane - P/D : 32m (29-35m) Survie globale médiane - EPP : 23m (21-25m) Survie plus longue significativement pour le groupe P/D	Survie sans récidive, médiane - P/D : 13m (11-17m) ; Survie sans récidive, médiane - EPP : 15m (10-21m) Pas de différence significative	NR
Shaikh <i>et al.</i> , 2017	NR pour chirurgie RT CONV : n=4 RT IMPRINT : n=2	Grade 2+ : Pneumopathie radique, pas de différence entre les 2 groupes, soit 18% et 23%.	MME : 144n ; 69% Non MME : 65n ; 31%  Stade « précoce » : 86n ; 41% Stade « avancé » : 123n ; 59	IMPRINT : 20,2m (13,5-28,2m) RT CONV : 12,3m (10-15,3m)	NR	116 récidives locales, 72 décès sans récidives et censure de 21n Incidence des récidives locales à 1 an et 2 ans dans les 2 groupes n'est pas différente et est de : IMPRINT : 42% et 60% ; RT CONV : 34% et 47%

## Références bibliographiques

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C, Levi F, Negri E et al. The European mesothelioma epidemic. *British Journal of Cancer*. 1998 Dec; 79 (3/4):666-72.
2. Muers MF, Stephens RJ, Fisher P, Darlison L, Higgs CM, Lowry E, et al. Active symptom control with or without chemotherapy in the treatment of patients with malignant pleural mesothelioma (MS01): a multicentre randomised trial. *The Lancet*. 2008 May;371(9625):1685–94.
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. *European Respiratory Journal*. 2010 Feb 28;35(3):479–95.
4. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III Study of Pemetrexed in Combination With Cisplatin Versus Cisplatin Alone in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2003 Jul 15;21(14):2636–44.
5. van Meerbeeck JP, Scherpereel A, Surmont VF, Baas P. Malignant pleural mesothelioma: The standard of care and challenges for future management. *Critical Reviews in Oncology / Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2011 May 1;78(2):92–111.
6. Ce qu'il faut retenir. Dossier Amiante. INRS Santé et sécurité au travail. 2016 Nov 21:1–40.
7. Ameille J, Clin-Godart B, Descatha A, Letourneux M et al. Maladies respiratoires bénignes liées à l'inhalation d'amiante. *Encyclopédie médicale et chirurgicale de pneumologie*. 2017 Jan.
8. Lacourt A, Gramond C, Rolland P, Ducamp S, Audignon S, Astoul P, Chamming S, Gilg Soit Ilg A Rinaldo M, Raheison C, Galateau-Salle F, Imbernon E, Paireon J C, Goldberg M, Brochard P et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax* 2014 May 10 (69):532–39.
9. Wagner J C, Sleggs C A, Marchand P et al. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cap province. *British Journal of Industrial Medicine*. 1960 Apr 24(17):260–71.
10. Lieutaud J. *Historia anatomico medica, etc*. Paris 1767 2017;2:86.
11. Smith D D. *The History of Mesothelioma*. Chapter I 2006 Jul 21:1–18.

12. Doll R et al. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *British Journal of Industrial Medicine*. 1955 Aug 10(12);81-86.
13. Dijkstra O H et al. Nederlandse, patholoog-anatomen vereniging. 61<sup>e</sup> vergadering 25 mei 1957. Delft. Traduit du néerlandais réunion des pathologistes néerlandais de 1957 à Delft. *Ned T Geneesk*. 1958 Jun 7(102)
14. Gilson J C. et al. Wyers memorial lecture, 1965 Health hazards of asbestos Recent studies on its biological effects. Given at a meeting of the Society on 22 October 1965 *2005 Nov 25:1–13*.
15. Wagner J C et al. Experimental Production of Mesothelial Tumours of the Pleura by implantation of Dusts in Laboratory Animals. *Nature*. 1962 Oct 13(196).
16. Stayer L T, Dankovic D A, Lemen R A. Occupational Exposure to chrysotile asbestos and cancer risk: a review of the amphibole hypothesis. *American Journal of Public Health*. 1996 Feb 86(2):179–86.
17. Churg A, Wright J L et al. Persistence of Natural Mineral Fibers in Human Lungs: An overview. *Environmental Health Perspectives*. 1994 Oct; 102(5);229-33.
18. Mossman B T, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. State of the art. *American journal of respiratory critical care medicine*. 1998 Apr 26; 157;1966–80.
19. Lee AY, Raz DJ, He B, Jablons DM. Update on the molecular biology of malignant mesothelioma. *Cancer*. 2007 Apr 15;109(8):1454–61.
20. Robinson B W S, Lake R A et al. Advances in Malignant Mesothelioma. *The New England Journal of Medicine*. 2005 Oct 4;353:1591-603.
21. Bianchi C, Bianchi T. Global mesothelioma epidemic: Trend and features. *Indian J Occup Environ Med*. 2014;18(2):82.
22. Jarvholm B, Burdorf A. Emerging evidence that the ban on asbestos use is reducing the occurrence of pleural mesothelioma in Sweden. *Scandinavian Journal of Public Health*. 2015 Nov 4;43(8):875–81.
23. Lanphear B P, Buncher C R et al. Latent Period for malignant Mesothelioma of occupational origin. *Journal of occupational medicine*. 1992 jul; 34(7);718-21.
24. Bourdès V, Boffeta P, Pisani P et al. Environmental exposure to asbestos and risk of pleural mesothelioma: review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2000 Aug 2(16):411–17.
25. Maule MM, Magnani C, Dalmasso P, Mirabelli D, Merletti F, Biggeri A. Modeling Mesothelioma Risk Associated with Environmental Asbestos Exposure. *Environ Health Perspect*. 2007 Mar 22;115(7):1066–71.

26. Peterson J T, Greenberg S D, Buffler P A et al. Non-Asbestos-related Malignant Pleural Mesothelioma. A Review. *Cancer*. 1984 Aug 7(54):951–60.
27. Sahim A A, Cöplü L, Selçuk Z T, Eryilmaz M, Emri S, Akhan O, Baris Y I et al. Malignant pleural mesothelioma caused by environmental exposure to asbestos or erionite in rural Turkey: CT Findings in 84 patients. *Am Jour of Roentgen*. 1993 Apr 19;161:533-37.
28. Marinaccio A, Binazzi A, Bonafede M, Corfiati M, Di Marzio D, Scarselli A, et al. Malignant mesothelioma due to non-occupational asbestos exposure from the Italian national surveillance system (ReNaM): epidemiology and public health issues. *Occup Environ Med*. 2015 Aug 14;72(9):648–55.
29. Guerrero O, Carrasco- Núñez G, Barragán- Campos H, et al. High incidence of lung cancer and malignant mesothelioma linked to erionite fibre exposure in a rural community in Central Mexico. *Occup Environ Med*. 2014 sept 1;72: 216–18
30. Kroczyńska B, Cutrone R, Bocchetta M, Yang\* H, Elmishad A G, Vacek P, Ramos-Nino M, Mossman B T, Pass H I, Carbone M et al. Crocidolite asbestos and SV40 are cocarcinogens in human mesothelial cells and in causing mesothelioma in hamsters. *PNAS*. 2006 Sep 19;103(38);14128-133
31. Dogan AU. Genetic Predisposition to Fiber Carcinogenesis Causes a Mesothelioma Epidemic in Turkey. *Cancer Research*. 2006 May 15;66(10):5063–8.
32. 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. *Journal of Translational Medicine*. *Journal of Translational Medicine*; 2012 Aug 30;10(1):1–1.
33. Michele Carbone MD P, MD HIP. Evolving Aspects of Mesothelioma Carcinogenesis: SV40 and Genetic Predisposition. *JTO Acquisition*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2015 Oct 14;1(2):169–71.
34. Park E-K, Takahashi K, Hoshuyama T, Cheng T-J, Delgermaa V, Le GV, et al. Global Magnitude of Reported and Unreported Mesothelioma. *Environ Health Perspect*. 2011 Jan 6;119(4):514–8.
35. Kazan-Allen L. Chronology of National Asbestos Bans. *International Ban Asbestos Secretariat*. 2017 Jan 1;1–8.
36. MBBCh DR, MS KC, PhD ANMBBS, MD HP, MD HK, MS LS, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *JTO Acquisition*. Elsevier; 2016 Dec 1;11(12):2100–11.

37. Kawashima A, Libshitz H I. Malignant pleural mesothelioma: CT manifestations in 50 cases. Pictorial Essay. Am Journal of Roetgen. 1990 Nov; 155;965-69.
38. Metintas M, Ucgun I, Elbek O, Erginel S, Metintas S, Kolsuz M, Harmanci E Kaya T et al. Computed tomography features in malignant pleural mesothelioma and other commonly seen pleural diseases. Eur Journal of Radiol. 2001 Sept 10; 41:1–9.
39. Dowell J, patel S et al. Modern management of malignant pleural mesothelioma. Lung Cancer: targets and therapy. 2016 May 3;7:63-72.
40. Campbell K, Brosseau S, Reviron-Rabec L, Bergot E, Lechapt E, Levallet G, et al. Mésothéliomes malins pleuraux : le point en 2013. Bulletin du Cancer. Elsevier; 2013 Dec 1;100(12):1283–93.
41. Goldberg M et al. The French National Mesothelioma Surveillance Program. Occup Environ Med. 2006 Jun 1;63(6):390–5.
42. Chérié-Chaline L, Imbernon E. Déclaration obligatoire des mésothéliomes. Département santé travail, Institut de veille sanitaire. 2012 Jan 16:1–88.
43. Purge G R B. Some Aspects, Historical and otherwise, of surgery of the thorax. Ulster medical society, session 1947-48.
44. Martini N, Bains M S, Beattle E W et al. indications for pleurectomy in malignant effusion. Cancer. 1975;35:734-38.
45. Wanebo H J, Martini N, Melamed M R, Hilaris B, beattle E J et al. Pleural mesothelioma. Cancer. 1976;38:2481-488.
46. Baas P, Fennell D, Kerr KM, Van Schil PE, Haas RL, Peters S. Malignant pleural mesothelioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015 Aug 26;26(suppl 5):v31–9.
47. MD VR, MPH EHBM, MD RB, De Perrot MD M, MD RF, MD SH, 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. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. The American Association for Thoracic Surgery; 2013 Apr 1;145(4):909–10.
48. MD VWR, Giroux D, Kennedy C, Ruffini E, Cangir AK, Rice D, et al. Initial Analysis of the International Association For the Study of Lung Cancer Mesothelioma Database. J Thorac Oncol. International Association for the Study of Lung Cancer; 2012 Oct 8;7(11):1631–9.
49. Hasegawa S. Extrapleural pneumonectomy or pleurectomy/decortication for malignant pleural mesothelioma. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Mar 19;62(9):516–21.

50. Christian Boutin MD F, MD FR, MD J-RV. Prevention of Malignant Seeding After Invasive Diagnostic Procedures in Patients With Pleural Mesothelioma\*. CHEST. The American College of Chest Physicians; 2016 Jan 9;108(3):754–8.
51. Boutin C, Schlessler M, Frenay C, Astoul P. Malignant pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*. 1998 Oct 1;12(4):972–81.
52. Rimner A, Zauderer MG, Gomez DR, Adusumilli PS, Parhar PK, Wu AJ, et al. Phase II Study of Hemithoracic Intensity-Modulated Pleural Radiation Therapy (IMPRINT) As Part of Lung-Sparing Multimodality Therapy in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2016 Aug 10;34(23):2761–8.
53. Fauzia Shaikh MD, Marjorie G Zauderer MD, Reibnitz von D, Abraham J Wu MD, Ellen D Yorke PD, Amanda Foster MS, et al. Improved Outcomes with Modern Lung-Sparing Trimodality Therapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *JTO Acquisition*. Elsevier Inc; 2017 Mar 21;:1–18.
54. MD DJS, MD RRG, ScD BYY, MPH ASWM, MD MCD, MPH EHBM, et al. Hyperthermic intraoperative pleural cisplatin chemotherapy extends interval to recurrence and survival among low-risk patients with malignant pleural mesothelioma undergoing surgical macroscopic complete resection. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc; 2013 Apr 1;145(4):955–63.
55. PhD LL-LM, MD AB, MD SP, FRCA SM, PhD RL, PhD CGS, et al. Pleurectomy/decortication, hyperthermic pleural lavage with povidone-iodine, prophylactic radiotherapy, and systemic chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma: A 10-year experience. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc; 2015 Feb 1;149(2):558–66.
56. Friedberg JS, Culligan MJ, Mick R, Stevenson J, Hahn SM, Serman D, et al. Radical Pleurectomy and Intraoperative Photodynamic Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2012 May;93(5):1658–67.
57. de Perrot MD MSc M, MD RF, MD NBL, MD AH, PhD TKWM, MD SK, et al. Accelerated hemithoracic radiation followed by extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc; 2016 Feb 1;151(2):468–75.
58. Jänne PA, Baldini EH. Patterns of failure following surgical resection for malignant pleural mesothelioma. *Thoracic Surgery Clinics*. 2004 Nov;14(4):567–73.
59. MPH EHBM, PhD WGR, MPH RRG, MD BMG, MPH OKW, MS HME, et al. Updated patterns of failure after multimodality therapy for malignant pleural mesothelioma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Elsevier Inc; 2015 May 1;149(5):1374–81.

60. MD WWC, MD DCR, PhD PKA, MD AST, MD HPF, MD ZL, et al. Hemithoracic Intensity Modulated Radiation Therapy After Pleurectomy/Decortication for Malignant Pleural Mesothelioma: Toxicity, Patterns of Failure, and a Matched Survival Analysis. *Radiation Oncology Biology*. Elsevier Inc; 2015 Jan 1;91(1):149–56.
61. MD PGRZ, MD PJM, MD JM, MD LG, MD CA-V, MD PDM-S, et al. ArticlesBevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. Elsevier Ltd; 2015 Dec 21;:1–10.
62. MD LC, MD AM, PhD EF, PhD OC, PhD GA, MD DG, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2013 Sep 24;14(11):1104–11.
63. PhD SK, MD AT, PhD DA-D, BS JZ, BS BM, PhD SMS, et al. Malignant Mesothelioma Effusions Are Infiltrated by CD3+ T Cells Highly Expressing PD-L1 and the PD-L1+ Tumor Cells within These Effusions Are Susceptible to ADCC by the Anti-PD-L1 Antibody Avelumab. *JTO Acquisition*. Elsevier Inc; 2016 Nov 1;11(11):1993–2005.
64. MD DEWA, MD JL, MD PAS, RN AM, PhD SS, MD BP, et al. ArticlesClinical safety and activity of pembrolizumab in patients with malignant pleural mesothelioma (KEYNOTE-028): preliminary results from a non-randomised, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2017 Mar 10;:1–8.
65. Pastan I, Hassan R. Discovery of mesothelin and exploiting it as a target for immunotherapy. *Cancer Research*. American Association for Cancer Research; 2014 Jun 1;74(11):2907–12.
66. Jahan T, Hassan R, Alley E, Kindler H, Antonia S, Whiting C, et al. 208O\_PR: CRS-207 with chemotherapy (chemo) in malignant pleural mesothelioma (MPM): Results from a phase 1b trial. *JTO Acquisition*. European Lung Cancer Conference organisers, ESMO and IASLC; 2016 Apr 13;11(4):S156.
67. Marc Grégoire M, Boisgerault N, Achard C, Delaunay T, Cellierin L, Tangy F, et al. Oncolytic virotherapy for human malignant mesothelioma: recent advances. *OV*. 2015 Sep;:133.
68. Van Zandwijk N, Clarke C, Henderson D, Musk A W, Fong K, Loneragan R, McCaughan B, Boyer M, Feigen M, Currow D, Schofield P, Ivimey B, Pavlakis N, McLean J, marshall H, Leong S, Keena V, Penman A et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of malignant pleuralmesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013;5(6):E254-E307.
69. Van Zandwijk N et al. Clinical practice guidelines for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2013;5(6):724-25.



70. David Rice MB B, MD VR, MD HP, MD HA, MD TN, John Edwards MB CP, et al. Recommendations for Uniform Definitions of Surgical Techniques for Malignant Pleural Mesothelioma: A Consensus Report of the International Association for the Study of Lung Cancer International Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. *J Thorac Oncol.* International Association for the Study of Lung Cancer; 2011 Jul 12;6(8):1304–12.
71. Truong MT, Viswanathan C, Godoy MC, Carter BW, Marom EM. Malignant Pleural Mesothelioma\_ Role of CT, MRI, and PET/CT in Staging Evaluation and Treatment Considerations. *Seminars in Roentgenology.* Elsevier; 2013 Oct 1;48(4):323–34.
72. Basu S, Saboury B, Torigian DA, Alavi A. Current Evidence Base of FDG-PET/CT Imaging in the Clinical Management of Malignant Pleural Mesothelioma: Emerging Significance of Image Segmentation and Global Disease Assessment. *Mol Imaging Biol.* 2010 Dec 7;13(5):801–11.
73. Rice D. Standardizing surgical treatment in malignant pleural mesothelioma. *Annals of cardiothor surg.* 2012;1(4);497-501.
74. Lang-Lazdunski L, Bille A, Belcher E, Cane P, Landau D, Steele J, Taylor H, Spicer J et al. Pleurectomy/Decortication, Hyperthermic Pleural Lavage with Povidone-Iodine Followed by Adjuvant Chemotherapy in Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of thoracic oncology.* 2011 Sep;10(6);1746-52.
75. Allison R R, Sibata C H et al. Oncologic photodynamic therapy photosensitizers: A clinical review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* Elsevier B.V; 2010 Jun 1;7(2):61–75.
76. Allison RR, Moghissi K. Photodynamic Therapy (PDT): PDT Mechanisms. *Clin Endosc.* 2013;46(1):24.
77. Gorman A, Killoran J, O'Shea C, Kenna T, Gallagher WM, O'Shea DF. In Vitro Demonstration of the Heavy-Atom Effect for Photodynamic Therapy. *J Am Chem Soc.* 2004 Sep;126(34):10619–31.
78. Brackett CM, Owczarczak B, Ramsey K, Maier PG, Gollnick SO. IL-6 potentiates tumor resistance to photodynamic therapy (PDT). *Lasers Surg Med.* 2011 Aug 23;43(7):676–85.
79. Brackett CM, Gollnick SO. Photodynamic therapy enhancement of anti-tumor immunity. *Photochem Photobiol Sci.* 2011;10(5):649.
80. Castano AP, Mroz P, Hamblin MR. Photodynamic therapy and anti-tumour immunity. *Nat Rev Cancer.* 2006 Jul;6(7):535–45.
81. Delgermaa V, Takahashi K, Park E-K, Le GV, Hara T, Sorahan T. Global mesothelioma deaths reported to the World Health Organization between 1994 and 2008. *Bull World Health Org.* 2011 Oct 1;89(10):716–24.

82. Ismail-Khan R, Robinson L A, Williams C C J, Garrett C R, Belper G, Simon G R et al. Malignant Pleural Mesothelioma:A Comprehensive Review. *Cancer Control*. 2006;13(4):255-63.
83. Carbone M, Ly BH, Dodson RF, Pagano I, Morris PT, Dogan UA, et al. Malignant mesothelioma: Facts, Myths, and Hypotheses. *J Cell Physiol*. 2011 Oct 24;227(1):44–58.
84. Banaei A, Auvert B, Goldberg M, Gueguen A, Luce D, Goldberg S. Future trends in mortality of French men from mesothelioma. *Occup Environn Med*. 2000 May 30;57:488-494.
85. Annotated Bibliography. 2008. RAND Institue for civile justice. 2008 Sep 10:1–179.
86. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Astoul P, Bara S, et al. Evolution of pleural cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. *Int J Cancer*. 2009 Jun 30;126(1):232–8.
87. Hodgson JT, McElvenny DM, Darnton AJ, Price MJ, Peto J. The expected burden of mesothelioma mortality in Great Britain from 2002 to 2050. *British Journal of Cancer*. 2005 Jan 25.
88. Marinaccio A, Montanaro F, Mastrantonio M, Uccelli R, Altavista P, Nesti M, et al. Predictions of mortality from pleural mesothelioma in Italy: A model based on asbestos consumption figures supports results from age-period-cohort models. *Int J Cancer*. 2005;115(1):142–7.
89. Marinaccio A, Scarselli A, Merler E, Iavicoli S. Mesothelioma incidence surveillance systems and claims for workers' compensation. Epidemiological evidence and prospects for an integrated framework. *BMC Public Health*. BioMed Central Ltd; 2012 Apr 30;12(1):1–1.
90. Kjærgaard J, Andersson M. Incidence rates of malignant mesothelioma in Denmark and predicted future number of cases among men. *Scand J Work Environ Health*. 2000 Apr;26(2):112–7.
91. Segura O, Burdorf A, Looman C et al. Update of predictions of mortality from pleural mesothelioma in the Netherlands. *Occup Environ Med*. 2003;60:50-55.
92. Price B, Ware A. Mesothelioma: Risk Apportionment Among Asbestos Exposure Sources. *Risk Analysis*. 2005 Aug;25(4):937–43.
93. Weill H. Changing trends in US mesothelioma incidence. *Occup Environ Med*. 2004 May 1;61(5):438–41.
94. Krupoves A, Camus M, De Guire L. Incidence of malignant mesothelioma of the pleura in Québec and Canada from 1984 to 2007, and projections from 2008 to 2032. *Am J Ind Med*. 2015 Mar 9;58(5):473–82.

95. Soeberg MJ, Leigh J, Driscoll T, Armstrong B, Young JM, van Zandwijk N. Incidence and survival trends for malignant pleural and peritoneal mesothelioma, Australia, 1982–2009. *Occup Environ Med.* 2016 Feb 16;73(3):187–94.
96. Friedberg J S, Simone C B, Culligan M J, Barsky A R, Doucette A, McNulty S, Hahn S M, Alley E, Sterman D H, Glastein E, Cengel K A et al. Extended Pleurectomy-Decortication-Based Treatment for Advanced Stage Epithelial Mesothelioma Yielding a Median Survival of Nearly Three Years. *Ann Thorac Surg.* 2016 Nov 4;1–8.
97. McDonald A D, Magner D, Eyssen G et al. Primary malignant mesothelial tumors in Canada, 1960-1968. A pathologic review by the mesothelioma panel of the canadian tumor reference center. *Cancer.* 1973;31:869-76.
98. McDonald A D, McDonald J C et al. Malignant Mesothelioma in North America. *Cancer.* 1980;46:1650-56.
99. Kanbay A, Simsek Z O, Tutar N, Yilmaz I, Buyukoglan H, canoz O, Demir R et al. Internal medicine. Non-Asbestos-Related Malignant Mesothelioma. 2014 Feb 14;53:1977-79.
100. Carbone M, Fisher S, Powers A, Pass H I, Rizzo P. New Molecular and Epidemiological Issues in Mesothelioma: Role of SV40. *J Cell Physiol.* 1999. 180:167-72.
101. Baris I, Simonato L, Artvinli M, Pooley F, Saracci R, Skidmore J, Wagner C et al. Epidemiological and environmental evidence of the health effects of exposure to erionite fibres: a four-year study in the Cappadocian region of Turkey. *Int J Cancer.* 1987;39:10-17.
102. Selçuk Z T, Emri S, Sahin A A, Baris Y I, Cöplü F, Kalyoncu F, Artvinli M et al. Malignant mesothelioma and erionite exposure. correspondence- *Eur Respir J.* 1999;14:480-83.
103. Malignant mesothelioma due to environmental exposure to erionite: follow-up of a Turkish emigrant cohort. 1999 Mar 25;:1–4.
104. Ryan PH, Dihle M, Griffin S, Partridge C, Hilbert TJ, Taylor R, et al. Erionite in Road Gravel Associated With Interstitial and Pleural Changes—An Occupational Hazard in Western United States. *Journal of Occupational and Environmental Medicine.* 2011 Aug;53(8):892–8.
105. Biggeri A, Pasetto R, Belli S, Bruno C, Di Maria G, Mastrantonio M, et al. Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in an area contaminated by natural fiber (fluoro-edenite). *Scand J Work Environ Health.* 2004 Jun;30(3):249–52.
106. Refractory ceramic fibres (RCF). 2010 Jun 28;:1–5.

107. Greim H, Utell MJ, Maxim LD, Niebo R. Perspectives on refractory ceramic fiber (RCF) carcinogenicity: comparisons with other fibers. *Inhalation Toxicology*. 2014 Nov 3;26(13):789–810.
108. LeMasters GK, Lockey JE, Yiin JH, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH. Mortality of Workers Occupationally Exposed to Refractory Ceramic Fibers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2003 Apr;45(4):440–50.
109. Lacourt A, Rinaldo M, Gramond C, Ducamp S, Gilg Soit Ilg A, Goldberg M, et al. Co-exposure to refractory ceramic fibres and asbestos and risk of pleural mesothelioma. *European Respiratory Journal*. European Respiratory Society; 2014 Sep;44(3):725–33.
110. Marsh G M, Gula M J, Youk A O, Buchanich J M, Churg A, Colby T V. Historical Cohort Study of US Man-Made Vitreous Fiber Production Workers: II. Mortality From Mesothelioma. *J Occup Environ Med*. 2001 Sep 22;42(9):757-66.
111. Chirieac LR, Barletta JA, Yeap BY, Richards WG, Tilleman T, Bueno R, et al. Clinicopathologic Characteristics of Malignant Mesotheliomas Arising in Patients With a History of Radiation for Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2013 Dec 20;31(36):4544–9.
112. Teta MJ, Lau E, Scurman BK, Wagner ME. Therapeutic radiation for lymphoma. *Cancer*. 2007 Apr;109(7):1432–8.
113. Neugut A I, Ahsan H, Antman K H. Incidence of Malignant Pleural Mesothelioma after Thoracic Radiotherapy. *Cancer* 1997 sep 1;80(5):948-50.
114. Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. National Academies Press; 2015 May 27;:1–423.
115. Atkinson WD. Mortality of employees of the United Kingdom Atomic Energy Authority, 1946-97. *Occup Environ Med*. 2004 Jul 1;61(7):577–85.
116. Matanoski GM, Tonascia JA, Correa-Villasenor A, Yates KC, Fink N, Elliot E, et al. Cancer Risks and Low-Level Radiation in U. S. Shipyard Workers. *J Radiat Res*. 2008;49(1):83–91.
117. Andersson M, Wallin H, Jönsson M, Nielsen L I, Visfeldt J, Vyberg M, Bennett W, De Benedetti V M G, Travis L B, Storm H H. Lung carcinoma and malignant mesothelioma in patients exposed to thorotrast: Incidence, Histology and p53 status. *Int J Cancer*. 1995;63;330-36.
118. Andersson M, Cartensen B, Storm H H. Mortality and Cancer Incidence after Cerebral Arteriography with or without thorotrast.. *JSTOR*. 1995 Jun. 142(3):305-20.
119. Gazdar AF, Carbone M. Molecular Pathogenesis of Malignant Mesothelioma and its Relationship to Simian Virus 40. *Clinical Lung Cancer*. Elsevier Inc; 2011 Jul 30;5(3):177–81.

120. Carbone M, Pass HI, Miele L, Bocchetta M. New developments about the association of SV40 with human mesothelioma. *Oncogene*. 2003 Aug 11;22(33):5173–80.
121. Cigognetti M, Lonardi S, Fisogni S, Balzarini P, Pellegrini V, Tironi A, et al. BAP1 (BRCA1-associated protein 1) is a highly specific marker for differentiating mesothelioma from reactive mesothelial proliferations. *Nature Publishing Group*; 2015 May 29;28(8):1043–57.
122. Jensen D E, Proctor M, Marquis S T, Gardner H P, Ha, S I, Chodosh L A, Ishov A, Tommerup N, Rauscher III F J et al.. BAP1: a novel ubiquitin hydrolase which binds to the BRCA1 RING finger and enhances BRCA1-mediated cell growth suppression. 1998 Feb 16:1097-112.
123. Dwyer RM. Malignant Pleural Mesothelioma. *2J of the NCCN*. 2012 Jan.
124. Wald O, Sugarbaker DJ. Perspective on malignant pleural mesothelioma diagnosis and treatment. *Ann Transl Med*. 2016 Mar;4(6):120–0.
125. de Reynies A, Jaurand MC, Renier A, Couchy G, Hysi I, Elarouci N, et al. Molecular Classification of Malignant Pleural Mesothelioma: Identification of a Poor Prognosis Subgroup Linked to the Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Clinical Cancer Research*. 2014 Mar 2;20(5):1323–34.
126. Meyerhoff R R, Yang C F J, Speiche P J, Gulack B C, Hartwig M G, D'Amico T A, Harpole D H, Berry M F, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Journal of Surgical Research*. Elsevier Inc; 2015 Jun 1;196(1):23–32.
127. Hodgson J T, Darnton A. The Quantitative Risks of Mesothelioma and LungCancer in Relation to Asbestos Exposure. *Ann Occup Hyg*. 2000 Jun 5. 44(8);565-01.
128. Wolf AS, Richards WG, Tilleman TR, Chirieac L, Hurwitz S, Bueno R, et al. Characteristics of Malignant Pleural Mesothelioma in Women. *ATS*. Elsevier Inc; 2010 Sep 1;90(3):949–56.
129. Steele JPC. Prognostic Factors for Mesothelioma. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2005;(19):1041-52.
130. Ambrogi V, Mineo TC, for the Multidisciplinary Tor Vergata University Study Group for Malignant Pleural Mesothelioma. Clinical and biologic prognostic factors in malignant pleural mesothelioma. *Thoracic Cancer*. 2012 Nov 5;3(4):289–302.
131. Herndon J E, Green M R, Chahinian A P, Corson J M, Suzuki Y, Vogelzang N J et al. Predictive of Survival Among 337 Patients With Mesothelioma Treated Between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *CHEST*. The American College of Chest Physicians; 2016 Jan 9;113(3):723–31.

132. Curran D, Sahnoud T, theasse P, Meerbeeck J V, Postmus P E, Giaccone G et al. Prognostic Factors in Patients With Pleural Mesothelioma. *Journal of clinical oncology*. 1999. 16(1):145-52.
133. Zucali PA, Ceresoli GL, De Vincenzo F, Simonelli M, Lorenzi E, Gianoncelli L, et al. Advances in the biology of malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treatment Reviews*. Elsevier Ltd; 2011 Nov 1;37(7):543–58.
134. Tanrikulu AC, Abakay A, Kaplan MA, Küçüköner M, Palanci Y, Evliyaoglu O, et al. A Clinical, Radiographic and Laboratory Evaluation of Prognostic Factors in 363 Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *Respiration*. 2010 Nov 1;80(6):480–7.
135. Ambrogi V, Baldi A, Schillaci O, Mineo TC. Clinical Impact of Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec 23;19(5):1692–9.
136. Edwards J G, Abrams K R, Leverment J N, Spyt T J, Walker D A, O'Byrne K J et al. Prognostic factors for malignant mesothelioma in 142 patients: validation of CALGB and EORTC prognostic scoring systems. *Thorax*. 200;55:731-35.
137. Kao SCH, Pavlakis N, Harvie R, Vardy JL, Boyer MJ, van Zandwijk N, et al. High Blood Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Is an Indicator of Poor Prognosis in Malignant Mesothelioma Patients Undergoing Systemic Therapy. *Clinical Cancer Research*. 2010 Dec 6;16(23):5805–13.
138. Meniawy TM, Creaney J, Lake RA, Nowak AK. Existing models, but not neutrophil-to-lymphocyte ratio, are prognostic in malignant mesothelioma. *British Journal of Cancer*. Nature Publishing Group; 2013 Aug 27;109(7):1813–20.
139. Sandri A, Guerrera F, Roffinella M, Olivetti S, Costardi L, Oliaro A, et al. Validation of EORTC and CALGB prognostic models in surgical patients submitted to diagnostic, palliative or curative surgery for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis*. 2016 Aug;8(8):2121–7.
140. Tagawa T, Anraku M, Morodomi Y, Takenaka T, Okamoto T, Takenoyama M, Ichinose Y, Maehara Y, de Perrot M et al. Clinical role of a new prognostic score using platelet-to- lymphocyte ratio in patients with malignant pleural mesothelioma undergoing extrapleural pneumonectomy. *Journal of thoracic disease*. 2015 Dec; 7(11):1898-906.
141. Opitz I, Friess M, Kestenholz P, Schneiter D, Frauenfelder T, Nguyen-Kim T D, Seifert B, Stahel R A, Weder W et al. A New Prognostic Score Supporting Treatment Allocation for Multimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2015 Dec 14;10(11):1634–41.

142. Creaney J, Dick I M, Meniawy T M, Leong S L, Leon J S, Demelker Y, Segal A, Musk A W, Gary Lee Y C, Skates S J, Nowak A K, Robinson B W S, et al. Comparison of fibulin-3 and mesothelin as markers in malignant mesothelioma. *Thorax*.2014 Sep 9;69:895-902.
143. Jenette Creaney P, Bruce W S Robinson MFM. Malignant mesothelioma biomarkers – from discovery to use in clinical practise for diagnosis, monitoring, screening and treatment. *CHEST*. Elsevier Ltd; 2016 Dec. Accepted Manuscript.
144. Pass H I. Biomarkers and prognostic factors for mesothelioma. *Annals Cardiothoracic Surgery*. 2012;1(4):449-56.
145. Arnold DT, De Fonseca D, Hamilton FW, Rahman NM, Maskell NA. Prognostication and monitoring of mesothelioma using biomarkers: a systematic review. *Nature Publishing Group*; 2017 Feb 7;116(6):731–41.
146. Fennell DA, Parmar A, Shamash J, Evans MT, Sheaff MT, Sylvester R, et al. Statistical Validation of the EORTC Prognostic Model for Malignant Pleural Mesothelioma Based on Three Consecutive Phase II Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Jan;23(1):184–9.
147. Gill RR, Richards WG, Yeap BY, Matsuoka S, Wolf AS, Gerbaudo VH, et al. Epithelial Malignant Pleural Mesothelioma After Extrapleural Pneumonectomy: Stratification of Survival With CT-Derived Tumor Volume. *American Journal of Roentgenology*. 2012 Feb;198(2):359–63.
148. Kitajima K, Doi H, Kuribayashi K. Present and future roles of FDG-PET/CT imaging in the management of malignant pleural mesothelioma. *Japanese Journal of Radiology*. Springer Japan; 2016 May 21:1–11.
149. Kanemura S, Kuribayashi K, Funaguchi N, Shibata E, Mikami K, Doi H, et al. Metabolic response assessment with 18F-FDG-PET/CT is superior to modified RECIST for the evaluation of response to platinum-based doublet chemotherapy in malignant pleural mesothelioma. *European Journal of Radiology*. Elsevier Ireland Ltd; 2017 Jan 1;86:92–8.
150. Richards WG, Godleski JJ, Yeap BY, Corson JM, Chirieac LR, Zellos L, et al. Proposed adjustments to pathologic staging of epithelial malignant pleural mesothelioma based on analysis of 354 cases. *Cancer*. 2010 Mar 15;116(6):1510–7.
151. Hysi I. Lymph node involvement and metastatic lymph node ratio influence the survival of malignant pleural mesothelioma: A French multicenter retrospective study. *Oncol Rep*. 2013 Oct 18.
152. Wolf A S, Taioli E, Camacho-Riviera M, Rosenzweig K E, Flores R M et al. (P102) Surgery Improves Survival in 14,228 Patients With Malignant Pleural Mesothelioma. *cancernetwork*. 2015 Jul

153. Klebe S, Brownlee NA, Mahar A, Burchette JL, Sporn TA, Vollmer RT, et al. Sarcomatoid mesothelioma: a clinical&ndash;pathologic correlation of 326 cases. *Modern Pathology*. Nature Publishing Group; 2010 Jan 15;23(3):470–9.
154. Tristan D Yan BSc Med MP, Michael Boyer MBBS PF, MBBS MMT, MBBS DW, Catherine Kennedy RM RA, Jocelyn McLean RN MN, et al. Extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: Outcomes of treatment and prognostic factors. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. The American Association for Thoracic Surgery; 2009 Sep 1;138(3):619–24.
155. Leuzzi G, Rea F, Spaggiari L, Marulli G, Sperduti I, Alessandrini G, Casiraghi M, Bovolato P, Pariscenti G, Alloisio M, Facciolo F et al. Prognostic Score of Long-Term Survival After Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: A multicenter analysis. *Ann Thoracoc Surgery*. 2015 Apr 15;100:890-7.
156. Kindler HL, Karrison TG, Gandara DR, Lu C, Krug LM, Stevenson JP, et al. Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Phase II Trial of Gemcitabine/Cisplatin Plus Bevacizumab or Placebo in Patients With Malignant Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2012 Jul 6;30(20):2509–15.
157. Butchart EG, Ashcroft T, barnsley W X, Holden M P et al. Pleuropneumonectomy in the management of diffuse malignant mesothelioma of the pleura. Epxerience with 29 patients. *Thorax*. 1976;31:15-24.
158. Luckraz H, Rahman M, Patel N, Szafranek A, Gibbs AR, Butchart EG. Three decades of experience in the surgical multi-modality management of pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg*. Oxford University Press; 2010 Mar;37(3):552–6.
159. Sugarbaker DJ, Flores RM, Jaklitsch MT, Richards WG, Strauss GM, Corson JM, DeCamp Jr MM, Bueno R, Mentzer SJ et al. Resection margins, extrapleural nodal status, and cell type determine post operative long-term survival in trimodality therapy of malignant pleural mesothelioma: results in 183 patients. *The Journal of thoracic and Cardiovascular surgery*. 1998 Sep 29; 11è(1):54-65.
160. Flores RM. Pleurectomy decortication for mesothelioma: The procedure of choice when possible. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. The American Association for Thoracic Surgery; 2016 Feb 1;151(2):310–2.
161. Flores RM, Pass HI, Seshan VE, Dycoco J, Zakowski M, Carbone M, et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: Results in 663 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008 Mar;135(3):620–3.



162. Nakas A, Meyenfeldt EV, 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*. 2012 Apr 16;41(5):1031–6.
163. Kostron A, Friess M, Inci I, Hillinger S, Schneiter D, Gelpke H, et al. Propensity matched comparison of extrapleural pneumonectomy and pleurectomy/decortication for mesothelioma patients†. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2017 Feb 10.
164. David J Sugarbaker, Steven J Mentzer, et al. Extrapleural Pneumonectomy in the Setting of a Multimodality Approach to Malignant Mesothelioma. *CHEST*. The American College of Chest Physicians; 2015 Dec 10;103(Supplement):377S–381S.
165. Sugarbaker DJ, Richards WG, Bueno R. Extrapleural Pneumonectomy in the Treatment of Epithelioid Malignant Pleural Mesothelioma. *Annals of Surgery*. 2014 Oct;260(4):577–82.
166. Tamara R Tilleman MD P, PhD WGR, Lambros Zellos MD M, MD BEJ, MD MTJ, Mueller J, et al. Extrapleural pneumonectomy followed by intracavitary intraoperative hyperthermic cisplatin with pharmacologic cytoprotection for treatment of malignant pleural mesothelioma: A phase II prospective study. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. The American Association for Thoracic Surgery; 2009 Aug 1;138(2):405–11.
167. Buduhan G, Menon S, Aye R, Louie B, Mehta V, Vallières E. Trimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *ATS*. Elsevier Inc; 2009 Sep 1;88(3):870–6.
168. Lang-Lazdunski L, Bille A, Lal R, Cane PC, McLean E, Landau D, Steele J, Spicer J et al. Pleurectomy/Decortication is Superior to Extrapleural Pneumonectomy in the Multimodality Management of Patients with Malignant Pleural Mesothelioma. *JTO Acquisition*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2012 Mar 12;7(4):737–43.
169. Schipper PH, Nichols FC, Thomse KM, Deschamps C, Cassivi SD, Allen MS, et al. Malignant Pleural Mesothelioma: Surgical Management in 285 Patients. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008 Jan;85(1):257–64.
170. Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, Sakuma T, Soejima T, Tsubota N. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2008 Feb 1;7(1):102–6.
171. Gomez DR, Hong DS, Allen PK, Welsh JS, Mehran Rj, Tsao AS, Liao Z, Bilton SD, Komaki R, Rice DC et al. Patterns of Failure, Toxicity, and Survival after Extrapleural Pneumonectomy and Hemithoracic Intensity-Modulated Radiation Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *JTO Acquisition*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2013 Jan 7;8(2):238–45.

172. Van Schil PE, Baas P, Gaafar R, Maat AP, Van de Pol M, Hasan B, et al. Trimodality therapy for malignant pleural mesothelioma: results from an EORTC phase II multicentre trial. *European Respiratory Journal*. 2010 Nov 30;36(6):1362–9.
173. 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*. Elsevier Ireland Ltd; 2014 Feb 1;83(2):240–5.
174. Spaggiari L, Marulli G, Bovolato P, Alloisio M, Pagan V, Oliario A, Ratto GB, Facciolo F, Rea F et al. Extrapleural Pneumonectomy for Malignant Mesothelioma: An Italian Multicenter Retrospective Study. *ATS*. Elsevier Inc; 2014 Jun 1;97(6):1859–65.
175. Rena O, Casadio C. Extrapleural pneumonectomy for early stage malignant pleural mesothelioma: A harmful procedure. *Lung Cancer*. Elsevier Ireland Ltd; 2012 Jul 1;77(1):151–5.
176. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E, Leon L, Raben A, Harrison L, et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2001 Oct;122(4):788–95.
177. Rimner A, 2nd CBS, Zauderer MG, Cengel KA, Rusch VW. Hemithoracic radiotherapy for mesothelioma: lack of benefit or lack of statistical power? *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2016 Jan 29;17(2):e43–4.
178. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, Richards W, Mentzer SJ, Lee TH, Corson JM, antman KH et al. Node Status Has Prognostic Significance in the multimodality therapy of diffuse malignant mesothelioma. *J Clin Oncol*. 1993;11(6):1172-1178.
179. Baldini EH, Recht A, Strauss GM, DeCamp MM, Swanson SJ, Liptay MJ, Mentzer SJ, Sugarbaker DJ et al. Patterns of Failure After Trimodality Therapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Ann Thoracic Surg*. 1997;63:334-8.
180. Pass HI, Temeck BK, Kranda K, Thomas G, Russo A, Smith P, friauf W, Steinberg SM et al. Phase III Randomized Trial of Surgery With or Without Intraoperative Photodynamic Therapy and Postoperative Immunochemotherapy for Malignant Pleural Mesothelioma. *Annals of surgical Oncology*. 1993;4(8):628-33.
181. Rusch VW, Venkatraman ES. Important Prognostic Factors in Patients With Malignant Pleural Mesothelioma, Managed Surgically. *Ann Thoracic Surg*. 1999;68:1799-804.

182. Sugarbaker DJ, Garcia JP, Richards WG, Harpole DH, Healy-baldini E, DeCamp MM, Mentzer SJ, Strauss GM, Swanson SJ et al. Extrapleural pneumonectomy in the multimodality therapy of malignant pleural mesothelioma. Results in 120 consecutive patients. *Annals of Surgery*. 1996;224(3):288-296.
183. Aziz T, jilaihawi A, Prakash D. The management of malignant pleural mesothelioma; single centre experience in 10 years. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 2002 May 1;22:298-305.
184. 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. *International Journal of Surgery*. 2008 Aug;6(4):293–7.
185. de Perrot M, Feld R, Cho BCJ, Bezjak A, Anraku M, Burkes R, et al. Trimodality Therapy With Induction Chemotherapy Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Adjuvant High-Dose Hemithoracic Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Mar 20;27(9):1413–8.
186. Gupta V, Krug LM, Laser B, Hudka K, Flores R, Rusch VW, Rosenzweig KE et al. Patterns of Local and Nodal Failure in Malignant Pleural Mesothelioma After Extrapleural Pneumonectomy and Photon-Electron Radiotherapy. *JTO Acquisition*. International Association for the Study of Lung Cancer; 2009 May 13;4(6):746–50.
187. Krug LM, Pass HI, Rusch VW, Kindler HL, Sugarbaker DJ, Rosenzweig KE, et al. Multicenter Phase II Trial of Neoadjuvant Pemetrexed Plus Cisplatin Followed by Extrapleural Pneumonectomy and Radiation for Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Jun 20;27(18):3007–13.
188. Fahrner R, Ochsenbein A, Schmid RA, Carboni GL. Long term survival after trimodal therapy in malignant pleural mesothelioma. *Swiss Med Wkly*. 2012 Oct 25.
189. Pasello G, Marulli G, Polo V, Breda C, Bonanno L, Loreggian L, Rea F, Favaretto A et al. Pemetrexed plus Carboplatin or Cisplatin as Neoadjuvant Treatment of Operable Malignant Pleural Mesothelioma (MPM). *Anticancer Research*. 2012;32:5393-5400.
190. Lauk O, Hoda MA, dePerrot M, Friess M, Klikovits T, Klepetko W, Keshavjee S, Weder W, Opitz I et al. Extrapleural Pneumonectomy After Induction Chemotherapy: Perioperative Outcome in 251 Mesothelioma Patients From Three High-Volume Institutions. *Ann Thoracic Surg*. Elsevier Inc; 2014;98:1748-54.

191. Stahel RA, Riesterer O, Xyrafas A, Opitz I, Beyeler M, Ochsenbein A, Weder W et al. Neoadjuvant chemotherapy and extrapleural pneumonectomy of malignant pleural mesothelioma with or without hemithoracic radiotherapy (SAKK 17/04): a randomised, international, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2015 Nov 24;16(16):1651–8.
192. Mordant P, McRae K, Cho J, Keshavjee S, Waddell TK, Feld R, et al. Impact of induction therapy on postoperative outcome after extrapleural pneumonectomy for malignant pleural mesothelioma: does induction-accelerated hemithoracic radiation increase the surgical risk? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Aug 31;50(3):433–8.



**AUTEUR : Nom : MONTAGNE Prénom : François**

**Date de Soutenance : Mardi 20 Juin 2017**

**Titre de la Thèse : La pleurectomie décortication dans le cadre du traitement multimodal pour un mésothéliome pleural malin - Etude d'une cohorte monocentrique.**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Chirurgie Thoracique**

**DES + spécialité : Chirurgie Générale, spécialité en Chirurgie Thoracique**

**Mots-clés : Mésothéliome pleural malin, pleurectomie décortication, traitement multimodal, photothérapie dynamique**

**Résumé :**

**Introduction :** Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer rare, mais très agressif, pour lequel il n'existe pas de traitement curatif à ce jour. La médiane de survie globale excède rarement les 12 à 18 mois dans la littérature. La pleurectomie décortication (P/D) dans le cadre d'un traitement multimodal est l'un des traitements qui chez des malades sélectionnés permet un net gain de survie globale et de survie sans récurrence à ce jour. Les objectifs de ce travail sont en étudiant la cohorte de patients ayant bénéficié d'une P/D d'étudier leurs facteurs de risques de MPM, et d'identifier des facteurs pronostics.

**Matériel et méthodes :** Cette étude rétrospective monocentrique a inclus 50 patients, ayant bénéficié en intention de traiter d'une P/D, pour le traitement d'un MPM, au CHRU de Lille entre Janvier 2009 et Mars 2017.

**Résultats :** Parmi les 50 patients de cette cohorte, 43 ont bénéficié d'une P/D, 3 d'une pleuropneumonectomie devant un envahissement majeur du poumon et 4 d'une P/D associée à une photothérapie dynamique dans le cadre d'un essai de phase II. L'exposition à l'amiante était le principal facteur de risque retrouvé chez 80% des patients. La mortalité péri-opératoire s'était élevée à 6%, et la morbidité à 88%. 34% des patients avaient bénéficié d'un traitement multimodal complet, pour 22% d'entre eux il était incomplet et enfin 20% des patients ne purent bénéficier d'aucun traitement adjuvant. 28 patients avaient présenté au moins une récurrence qui fut traitée pour 75% d'entre eux essentiellement par chimiothérapie. La survie globale médiane était de 37 mois et la survie sans récurrence médiane de 18 mois. Le sexe féminin, un âge inférieur à 65 ans, un score EORTC inférieur à 3, un stade pT3 et un traitement multimodal complet constituaient des facteurs de bon pronostic significatifs concernant la survie globale et la survie sans récurrence dans notre cohorte. A l'issue du recueil de données, 25 patients étaient en vie plus de 6 mois après la chirurgie dont 12 n'ayant pas présenté de récurrence.

**Conclusion :** Cette étude rapporte que la P/D en intention de traiter, dans le cadre d'un traitement multimodal, par une équipe entraînée, et chez des patients sélectionnés, permet un gain de survie globale et de survie sans récurrence parmi les plus importants comparés aux données de la littérature chirurgicale.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Pr. H. PORTE**

**Assesseurs : Madame le Professeur. M. REMY-JARDIN  
Monsieur le Professeur A. SCHERPEREEL  
Madame le Professeur F. LE PIMPEC BARTHES  
Madame le Docteur E. PINTILIE**