



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Spécificités du mésothéliome pleural malin dans la population
féminine suivie au Centre Hospitalier Universitaire de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2018 à 18h
au Pôle Formation

Par Camille DUCROCQ

JURY

Président :

Monsieur le Professeur SCHERPEREEL Arnaud

Assesseurs :

Madame le Professeur COPIN Marie-Christine

Monsieur le Professeur CORTOT Alexis

Monsieur le Docteur HULO Sébastien

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur WILLEMIN Marie-Capucine

Avertissement

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

Résumé

Spécificités du mésothéliome pleural malin au sein de la population féminine du centre hospitalier universitaire de Lille

Contexte : Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une maladie rare, agressive, essentiellement liée à l'exposition à l'amiante. L'incidence chez la femme est trois à quatre fois moindre que chez l'homme. L'objectif de cette étude était d'identifier les spécificités épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques du MPM chez la femme.

Méthode : La population étudiée était suivie au centre hospitalier universitaire de Lille pour un MPM entre 2013 et 2017. Les différentes caractéristiques étaient relevées et comparées entre les femmes et les hommes. Des facteurs pronostiques ont été recherchés au sein de la population globale et pour les facteurs identifiés, une interaction a été recherchée entre ces différents facteurs, la survie et le sexe féminin.

Résultats : L'étude porte sur 54 femmes et 127 hommes. L'âge médian au diagnostic était de 71,5 ans chez les femmes et de 68,0 ans chez les hommes ($p=0,17$). La survie globale médiane était de 20 mois chez les femmes contre 18 mois chez les hommes ($p=0,78$). 18% des femmes étaient fumeuses contre 67,5% des hommes ($p<0,001$). Pour 22,2% d'entre elles, aucune exposition à l'amiante n'avait été retrouvée contre 12% des hommes ($p<0,001$). L'exposition était principalement professionnelle chez les hommes (84%) contre 38,8% chez la femme. L'exposition était uniquement non professionnelle chez 35% des femmes contre 3,2% des hommes ($p<0,001$). Les caractéristiques anatomopathologiques et thérapeutiques étaient similaires entre les deux sexes. Les facteurs pronostiques retrouvés étaient le sous-type histologique, le type de prise en charge en première ligne (L1), la réponse pendant la chimiothérapie en L1, l'inclusion dans un essai et l'accès à une immunothérapie au cours de la prise en charge. Aucune interaction entre le sexe féminin, ces variables et la survie n'était retrouvée.

Conclusion : Les spécificités du MPM féminin concernent essentiellement ses facteurs de risques. Les présentations cliniques et pathologiques restent proches de celle de l'homme. Il n'existe pas de différence liée au sexe en termes de pronostic ou de réponse au traitement. Ces données nous incitent donc à prendre en charge le mésothéliome féminin comme son équivalent masculin, mais appellent à mieux étudier notamment son oncogenèse afin de mettre en évidence de nouveaux facteurs favorisant et d'optimiser sa prise en charge.

Table des matières

Tableaux et figures	
Liste des abréviations	
I. INTRODUCTION	2
A. Généralités sur le mésothéliome pleural malin	2
1. Epidémiologie	2
2. Facteurs de risques	2
3. Histoire naturelle de la maladie	4
B. Diagnostic	4
1. Clinique	4
2. Imagerie	5
3. Anatomopathologie	6
C. Facteurs pronostiques	7
1. Cliniques	7
2. Biologiques et histologiques	7
3. Stade TNM	9
D. Traitements	9
1. Chirurgie	9
2. Chimiothérapie	11
3. Radiothérapie	12
4. Immunothérapie	13
5. Thérapies ciblées	13
E. Amiante	15
1. Suivi médical lors d'une exposition à l'amiante	15
2. Exposition professionnelle et non professionnelle	15

F. La femme et le mésothéliome	18
II. MATERIEL ET METHODE.....	21
A. Population	21
1. Recrutement.....	21
2. Recueil	21
B. Méthodes statistiques	25
III. RESULTATS	27
A. Caractéristiques de la population selon le sexe.....	27
1. Sociodémographiques.....	27
2. Cliniques.....	31
3. Anatomopathologiques.....	31
4. Thérapeutiques	33
B. Survie globale et facteurs pronostiques dans la population globale	39
1. Exposition à l'amiante	40
2. Anatomopathologie	40
3. Première ligne	42
4. Accès à un essai clinique au cours de la prise en charge.....	44
5. Immunothérapie au cours de la prise en charge	45
C. Il y a-t-il une interaction entre le sexe, certains facteurs et la survie globale ?..	46
IV. Discussion	48
V. Conclusion	56
Bibliographie.....	57

Tableaux et figures

<u>Tableau 1</u> : Caractéristiques épidémiologiques selon le sexe chez les patients atteints de MPM.....	27
<u>Tableau 2</u> : Type d'exposition à l'amiante selon le sexe chez les patients atteints de MPM.	29
<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques histologiques du MPM selon le sexe chez les patients atteints de MPM (NR* : non réalisable)	32
<u>Tableau 4</u> : Traitement de 1 ^{ère} ligne selon le sexe chez les patients atteints de MPM	33
<u>Tableau 5</u> : Chimiothérapie en 1 ^{ère} ligne selon le sexe chez les patients atteints de MPM...	34
<u>Tableau 6</u> : Type de chimiothérapie en 2 ^{ème} ligne selon le sexe chez les patients suivis pour un MPM.....	38
<u>Tableau 7</u> : Réalisation d'une immunothérapie au cours du traitement selon le sexe chez les patients suivis pour un MPM	38
<u>Tableau 8</u> : Survie globale selon le sous-type histologique chez les patients suivis pour un MPM.....	40
<u>Tableau 9</u> : Survie globale selon l'expression de BAP1 par les cellules de MPM	41
<u>Tableau 10</u> : Survie globale selon le type de traitement en 1 ^{ère} ligne chez des patients suivis pour un MPM	42
<u>Tableau 11</u> : Survie globale selon le type de réponse à la chimiothérapie de 1 ^{ère} ligne chez les patients suivis pour un MPM	43
<u>Tableau 12</u> : Survie globale selon l'accès ou non à un essai clinique au cours de la prise en charge chez les patients suivis pour un MPM.....	44
<u>Tableau 13</u> : Survie globale selon l'accès à l'immunothérapie, le type d'immunothérapie et le type de réponse chez les patients suivis pour un MPM.....	45
<u>Tableau 14</u> : Interaction entre le sexe féminin et certains facteurs pronostiques sur la survie globale dans le MPM	47

<u>Figure 1</u> : Exemples de produits contenant de l'amiant (56)	16
<u>Figure 2</u> : Pourcentages de demandes en maladie professionnelle ou au Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante chez les cas confirmés de MPM entre 2005- 2014 selon le sexe	17
<u>Figure 3</u> : Répartition par sexe et par classe d'âge des cas de MPM diagnostiqués et notifiés dans le cadre de la déclaration obligatoire en France entre 2012 et 2013	18
<u>Figure 4</u> : Antécédent d'exposition à l'amiant selon le sexe chez les patients atteints de MPM.....	29
<u>Figure 5</u> : Nature de l'exposition professionnelle à l'amiant selon le sexe chez les patients atteints de MPM (* : $p < 0,001$)	30
<u>Figure 6</u> : Meilleure réponse pendant la 1 ^{ère} ligne de traitements selon le sexe chez les patients suivis pour un MPM.....	36
<u>Figure 7</u> : Type de prise en charge selon le sexe chez les patients atteints de MPM ayant progressé après une 1 ^{ère} ligne de traitement par chirurgie, CT ou immunothérapie,.....	37
<u>Figure 8</u> : Survie globale des patients suivis pour un MPM selon le sexe.....	39
<u>Figure 9</u> : Survie globale selon le sous-type histologique chez les patients suivis pour un MPM.....	41
<u>Figure 10</u> : Survie globale selon le type de 1 ^{ère} ligne chez les patients suivis pour un MPM	43
<u>Figure 11</u> : Survie globale selon la réponse à la chimiothérapie en 1 ^{ère} ligne chez les patients suivis pour un MPM	44

Liste des abréviations

AcM : anticorps monoclonaux
BAP1 : BRCA1-associated protein-1
CHU : centre hospitalier universitaire
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
Cis/pem : association cisplatine pemetrexed
CT : chimiothérapie
CTLA-4 : anti-cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4
DO : déclaration obligatoire
EEA : exposition environnementale à l'amiante
EPA : exposition professionnelle à l'amiante
EZH2 : enhancer of zeste-homolog 2
FIVA : fond d'indemnisation des victimes de l'amiante
IASCL : International Association for the Study of Lung Cancer
IC95 : intervalle de confiance à 95%
IRM : imagerie par résonnance magnétique
L1 : première ligne
L2 : deuxième ligne
MP : maladie professionnelle
MPM : mésothéliome pleural malin
Nivo-Ipi : association nivolumab ipilimumab
P/D : pleurectomie-décortication
PDT : thérapie photodynamique
PD1 : programmed cell death protein
PDL1 : programmed cell death protein 1 ligand
PNSM : Programme national de surveillance du mésothéliome
PPE : pleuro-pneumonectomie élargie
PS : performans status
SG : survie globale
SSP : survie sans progression
TEP TDM FDG : tomographie par émission de positons couplée au scanner à la 2-18-Fluoro-2-désoxy-D- glucose
VEGF : vascular endothelial growth factor

I. INTRODUCTION

A. Généralités sur le mésothéliome pleural malin

1. Epidémiologie

Le mésothéliome malin est un cancer atteignant les séreuses, le plus souvent la plèvre (85%), mais également le péritoine (8%) et plus rarement le péricarde ou la vaginale testiculaire (1). Le mésothéliome pleural malin (MPM) est diagnostiqué à un âge moyen de 72,4 ans. Son incidence en France était d'environ **750 cas/an chez l'homme et de 260 cas/an chez la femme** sur la période 2009-2011, d'après le Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) (2). En Europe, l'incidence est d'environ 20 cas/million d'habitants (3). **La survie relative 5 ans après le diagnostic était de 5%** (4% chez les hommes, 11% chez les femmes) sur la période 2005-2010 en France (4). La survie globale (SG) médiane est de 12 mois lorsque la maladie n'est pas opérable (5).

2. Facteurs de risques

L'amiante est le principal facteur incriminé dans l'apparition du MPM. C'est une fibre inorganique naturelle dont on distingue deux grandes classes minéralogiques : les serpentines et les amphiboles. Le chrysotile est l'espèce la plus courante et la seule du groupe serpentine tandis que les amphiboles comprennent cinq espèces : l'amosite, le crocidolite, l'anthophyllite, l'actinolite et la trémolite (3). C'est un facteur avéré classé en catégorie 1 par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) pour les mésothéliomes, les cancers du poumon, du larynx et des ovaires. Le délai entre le début de l'exposition à l'amiante et la survenue d'un mésothéliome

varie entre vingt et quarante ans. Malgré son interdiction en France depuis 1997 et au sein de l'union européenne depuis 2005, l'amiante reste un problème majeur notamment dans les pays en voie de développement où elle est encore actuellement utilisée, comme en Chine ou en Russie. De plus, des matériaux comportant de l'amiante sont encore en place avec un risque d'exposition chez des professionnels en bâtiment ou chez les bricoleurs. La probabilité de voir apparaître un mésothéliome dans les suites d'une exposition à l'amiante dépend de plusieurs paramètres : le délai écoulé par rapport au début de l'exposition, la dose à laquelle le patient a été exposé et le nombre d'années d'exposition. Cependant, aucun seuil au dessous duquel le risque de MPM n'existe pas n'est défini (6).

En dehors de l'amiante, d'autres facteurs de risques sont incriminés dans l'apparition du MPM.

L'érierionite est une fibre minérale naturelle, appartenant à la famille des zéolites. Elle est classifiée comme cancérigène par le CIRC. En Turquie, l'érierionite est présente dans les pierres volcaniques de certaines régions où de nombreux cas de MPM sont rapportés (7).

La fluoro-édénite est une fibre minérale se rapprochant de l'amiante. Elle est présente dans la région de l'Etna ou au niveau du volcan Kimpo au Japon. Elle est classé comme un carcinogène de groupe 1, pouvant causer des MPM (8).

Les radiations ionisantes employées comme traitement des hémopathies ou de cancers solides semblent augmenter le risque de MPM (9,10).

Les facteurs génétiques : Des mutations germinales au niveau de BAP1 (protéine associée à BRCA1) favorisent l'apparition de MPM et celles d'autres cancers (mélanome uvéal et cutané, cancer du rein à cellules claires) (11). Elles sont associées à une apparition précoce de la maladie, de meilleur pronostic par rapport

aux mutations sporadiques (12). Si plusieurs cas de mésothéliome ou de mélanome uvéal sont notifiés au sein d'une même famille, une consultation d'oncogénétique pourra être proposée.

3. Histoire naturelle de la maladie

Le MPM se développe aux dépens des cellules mésothéliales de la surface pleurale, formant des nodules pleuraux devenant coalescents. Cet épaissement pleural devient circonférentiel et s'accompagne d'une réaction liquidienne suivie d'une rétraction progressive de l'hémitothorax. **L'extension ganglionnaire** se fait vers les chaînes ganglionnaires mammaires internes, péri-œsophagiennes et péri-diaphragmatiques. L'envahissement se fait également par continuité vers le péricarde, la paroi thoracique et le médiastin, aboutissant généralement à une dysfonction respiratoire ou cardiaque.

B. Diagnostic

1. Clinique

Les symptômes du MPM sont non spécifiques et tardifs. Ils peuvent être respiratoires avec une dyspnée, une toux irritative, des douleurs thoraciques ou généraux avec une altération de l'état général. L'examen clinique met en évidence un épanchement pleural, souvent unilatéral, exsudatif, récidivant. L'envahissement médiastinal peut être révélé par une dysphagie, un épanchement péricardique ou un syndrome cave supérieur. Une dysphonie, un syndrome de Pancoast-Tobias ou une hémoptysie peuvent révéler une extension locorégionale. Une ascite pourra révéler un

envahissement péritonéal. Les métastases à distance (osseuses, cérébrales, hépatiques, surrénaliennes) sont souvent tardives.

2. Imagerie

La radiographie de thorax montre un épanchement pleural, souvent unilatéral. Les épaississements pleuraux sont rarement visibles du fait de l'épanchement pleural.

Le scanner thoracique avec coupes abdominales hautes, haute résolution, avec injection de produit de contraste permet la visualisation de l'épaississement pleural circonférentiel ou nodulaire évocateur de MPM, de l'envahissement médiastinal, pariétal et diaphragmatique (13).

Un bilan d'extension est indiqué lorsqu'une prise en charge chirurgicale est envisagée. La tomographie par émission de positons couplée au scanner à la 2-18-Fluoro-2-désoxy-D-glucose (**TEP TDM FDG**) permet de caractériser l'atteinte ganglionnaire et de rechercher des lésions extra-thoraciques. Une **médiastinoscopie**, une **échographie trans-œsophagienne** ou **transbronchique** peuvent permettre d'obtenir une preuve anatomopathologique de l'envahissement ganglionnaire. L'imagerie par résonnance magnétique (**IRM**) thoracique permet de préciser l'atteinte du diaphragme, des gros vaisseaux et du coeur, ainsi que l'atteinte du fascia endothoracique et de la paroi (14). Une **cœlioscopie** peut être réalisée à la recherche d'une atteinte péritonéale.

3. Anatomopathologie

a) Méthodes de prélèvements

Le diagnostic de certitude de MPM repose sur l'histologie avec la réalisation de **biopsies multiples et profondes**, au niveau de la plèvre pathologique et de la plèvre saine. Elles sont réalisées lors d'une **thoracoscopie vidéo-assistée** ou par **mini-thoracotomie** en cas de symphyse pleurale. Une ponction biopsie scanno-guidée ou écho-guidée est possible chez les patients fragiles (13).

b) Sous types histologiques

Il existe trois principaux sous-types histologiques de MPM : **épithélioïde**, le sous-type le plus fréquent, **biphasique** et **sarcomatoïde** survenant avec une fréquence de 50-70 %, 10-20 % et 10-20 % respectivement (15).

c) Diagnostic anatomopathologique

Le diagnostic anatomopathologique est complexe car le MPM forme un groupe hétérogène de tumeurs. De plus, des métastases pleurales d'autres cancers (comme le cancer du sein ou du poumon) ou des lésions pleurales bénignes inflammatoires ou réactionnelles peuvent être confondues avec un MPM. Enfin, d'autres tumeurs malignes peuvent se révéler par des aspects pseudo-mésothéliomateux (thymomes, carcinomes, lymphomes, angiosarcomes par exemple) (13).

Le diagnostic histologique de MPM est basé sur l'association d'un profil morphologique (avec comme élément clef, l'envahissement tissulaire) et d'un profil immuno-histochimique (IHC) compatibles avec un sous-type histologique (13). L'examen IHC comprend l'utilisation de deux marqueurs de valeur diagnostique

positive pour le diagnostic de mésothéliome et de deux marqueurs de valeur diagnostique négative pour le carcinomes ou le sarcomes.

Le diagnostic de MPM nécessite une deuxième lecture des biopsies par des experts. C'est pourquoi un panel national d'anatomopathologistes spécialisés a été créée, **le groupe MESOPATH**. De ce fait, l'examen extemporané n'a pas sa place dans la prise en charge (16).

C. Facteurs pronostiques

1. Cliniques

La présence d'un épanchement pleural, l'âge élevé, le sexe masculin ont été décrits comme des facteurs pronostiques péjoratifs mais n'ont pas été confirmés dans toutes les séries (3). Un perfomans status (PS) élevé, une perte de poids et une douleur thoracique sont également de mauvais pronostic (17).

2. Biologiques et histologiques

Une hémoglobine basse au diagnostic, un taux élevé de lactose déshydrogénase (LDH), un taux élevé de globules blancs ou une thrombocytose semblent associés à un mauvais pronostic. Trois scores pronostiques basés sur ces marqueurs ont été validés : le CALGB (Cancer and Leukaemia Group B) et deux scores EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) (3).

Les MPM de type non épithélioïdes sont associés à une moins bonne survie,

particulièrement le type sarcomatoïde (18). Un score de classement nucléaire à trois niveaux, basé sur l'activité mitotique et l'atypie nucléaire, a été rapporté comme facteur pronostique intéressant dans les MPM épithélioïdes (19).

Au niveau moléculaire, p16 est une protéine impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire. La délétion homozygote de **p16/CDKN2A** (cyclin-dependent kinase inhibitor) semble être corrélée avec une moins bonne survie. Cette délétion est retrouvée dans 80% des MPM (19).

La protéine BAP1, ou BRCA1 associated protein 1, est une enzyme de débubiquitination, codée par le gène suppresseur de tumeur, *BAP1*. Elle a un rôle dans la réparation de l'ADN, dans le contrôle de l'expression génique *via* la modification d'histones, dans la régulation de la prolifération cellulaire et la croissance tumorale de manière dépendante et indépendante de son interaction avec le « suppresseur de tumeur » BRCA1 (20). Une perte d'expression de BAP1 peut être la conséquence soit d'un réarrangement ou d'une délétion génique soit d'une mutation empêchant son activité de débubiquitination ou sa localisation nucléaire. Par conséquent, une faible expression de BAP1 favoriserait une instabilité génomique et une réduction de la mort cellulaire, favorisant la transformation maligne (21). La perte d'expression de BAP1 est souvent acquise, retrouvée dans environ 60% des MPM, plus fréquemment dans les sous-types épithélioïdes (22). La perte d'expression de BAP1 germinale est associée à une meilleure survie dans le MPM (23). En revanche, la perte d'expression de BAP1 par mutation somatique n'a pas de signification pronostique claire (19).

PDL1 (programmed cell death protein ligand) est une protéine exprimée par les cellules tumorales, inhibant l'activation et la prolifération des lymphocytes T *via* son récepteur PD1. PDL1 est exprimé dans 20 à 40% des MPM, plus fréquemment dans le sous-type sarcomatoïde. Sa présence est un facteur de mauvais pronostic, persistant après ajustement sur l'histologie (24,25).

3. Stade TNM

La réalisation d'un traitement multimodal dépend du stade TNM. L'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) a établi une 8^{ème} édition de la classification TNM (Annexe 1) (26). L'épaisseur tumorale et le volume tumoral semblent être des facteurs pronostiques intéressants mais leurs mesures sont peu reproductibles (27). Seul le staging chez des patients opérés a un impact pronostique significatif.

D. Traitements

La prise en charge est coordonnée par les centres experts inter-régionaux et par le centre national du réseau expert pour le MPM « **MESOCLIN** ». L'inclusion dans des essais pour les patients PS 0-1 est recommandée dès la 1^{ère} ligne de traitement (3).

1. Chirurgie

Chez des patients sélectionnés atteints de MPM à un stade précoce, une cytoréduction chirurgicale maximale doit être effectuée avec comme objectif un **contrôle de la maladie micro-métastatique** (28). Pour cela, deux modalités de

chirurgie existent : la **pleurectomie-décortication (P/D)** et la **pleuropneumonectomie élargie (PPE)**.

La P/D est une exérèse de la plèvre pariétale et viscérale en préservant le poumon et le diaphragme. **La P/D élargie** comporte une résection diaphragmatique et ou péricardique, elle est habituellement associée à un curage ganglionnaire exhaustif. Ce type de chirurgie permet la réalisation d'une symphyse pleurale et elle préserve le parenchyme pulmonaire (29). En revanche, la résection est souvent incomplète sur le plan microscopique (R1) voir macroscopique (R2). La mortalité opératoire est de 2,9% (30).

La PPE est une résection *en bloc* de la plèvre pariétale et viscérale avec pneumonectomie homolatérale, associée en cas d'atteinte de l'exérèse de l'hémi diaphragme et du péricarde homolatéral (29). La mortalité opératoire varie de 0 à 11,8% selon les études (30). La supériorité de la PPE en terme de survie par rapport à la pleurectomie n'est pas établie avec une SG médiane variant entre 13-29 mois pour la P/D élargie et entre 12-22 mois pour la PEE (31–34). Leur comparaison est rendue difficile par la variabilité des caractéristiques des patients, des modalités de chirurgie et des différents traitements adjuvants. L'American Society of Clinical Oncology recommande la réalisation en 1^{ère} intention de la P/D (35).

Toute prise en charge chirurgicale doit être réalisée dans des centres experts de MPM, dans le cadre d'une prise en charge multimodale, chez des patients très sélectionnés (petits stades, bon état général, faibles comorbidités). La présence d'une atteinte ganglionnaire thoracique controlatérale ou sus-claviculaire de même qu'un sous-type histologique sarcomatoïde sont des contre-indications à la prise en charge chirurgicale de cytoréduction maximale (35).

Le traitement multimodal associe une chirurgie cytoréductive à une chimiothérapie (néo)adjuvante plus ou moins à une radiothérapie voire à une immunothérapie. Ce traitement permet d'améliorer la survie globale chez des patients sélectionnés qui parviennent à finir le traitement (36,37).

Des traitements sont en cours d'évaluation comme la chimiothérapie intra-thoracique, la povidone-iodée chauffée et la thérapie photodynamique (PDT) en traitement adjuvant après prise en charge chirurgicale par P/D (38,39).

Une chirurgie palliative avec symphyse pleurale peut être proposée afin d'empêcher la récurrence de l'épanchement pleural. Elle ne doit pas être proposée lorsqu'une P/D est envisagée. En cas d'échec de la symphyse avec un épanchement pleural récidivant symptomatique, un drainage à demeure par cathéter pleural tunnellisé peut être proposé à titre de confort.

2. Chimiothérapie

a) Première ligne

Lors des MPM non opérables, une chimiothérapie (CT) associant **le cisplatine et le pemetrexed** avec réalisation de 4 à 6 cures est recommandée en 1^{ère} ligne. Elle permet une **SG médiane de 13 mois** et une survie sans progression (SSP) de 5,7 mois (5). La maintenance par pemetrexed n'est pas recommandée (3).

b) Au delà de la première ligne

Aucune CT n'est recommandée en seconde ligne. Il est possible de reprendre un traitement par pemetrexed si un contrôle prolongé de la maladie en 1^{ère} ligne était

obtenu sous ce traitement. Les CT par pemetrexed, gemcitabine, vinorelbine ou l'association oxaliplatine et raltitrexed peuvent être considérées comme une alternative en seconde ligne. Ces traitements permettent un contrôle de la maladie chez moins de 35% des patients à 12 semaines avec une SG médiane d'environ 6 mois (3).

3. Radiothérapie

L'ensemble des radiothérapies péri-opératoires sont débattues et doivent être discutées dans le cadre d'essais cliniques. La radiothérapie adjuvante après P/D doit tenir compte de la toxicité sur le poumon laissé en place, avec un haut risque de pneumopathie radique. Les avancées en radiothérapie, notamment la radiothérapie par modulation d'intensité, ont permis de limiter les toxicités (40,41).

La radiothérapie prophylactique : l'étude randomisée « SMART » n'a pas montré de diminution d'incidence des nodules de perméation au niveau des trajets de ponction ou trocart après réalisation d'une radiothérapie au niveau des cicatrices (42). Un deuxième essai randomisé « PIT », présenté à l'ESTRO 2018, n'a pas permis de montrer de différence d'incidence de nodules thoraciques de perméation entre le groupe radiothérapie et le groupe témoin (43). Ainsi, sous réserve des limitations statistiques de ces études (44), la radiothérapie prophylactique n'est probablement plus à recommander systématiquement (37).

La radiothérapie palliative est réalisée à visée antalgique ou décompressive sur les voies aériennes, sur l'œsophage ou encore au niveau de la veine cave supérieure (13).

4. Immunothérapie

L'immunothérapie est principalement représentée par les inhibiteurs des points de contrôle. Le système immunitaire joue un rôle majeur dans la suppression de tumeur. Cependant, le PDL1 présenté par les cellules tumorales se lie au PD1 présent sur les lymphocytes T et inhibe ainsi leurs fonctions. Les inhibiteurs de points de contrôle visent à restaurer une réponse anti-tumorale en bloquant l'interaction entre les cellules tumorales et les lymphocytes T.

Le CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated protein) est exprimé sur certains lymphocytes T et peut se lier à B7 au niveau de la cellule cancéreuse. L'essai randomisé « Determine » évaluait le **tremelimumab**, un anti-CTLA4, *versus* placebo en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne du MPM, avec des résultats négatifs sur la SG médiane (45). Différents essais de phase 2 et 3 sont en cours, testant le pembrolizumab (anti-PD1), le nivolumab (anti-PD1), l'avelumab (anti-PDL1), le durvalumab (anti-PDL1).

D'autres immunothérapies sont en cours d'études comme les thérapies cellulaires ou géniques (46).

5. Thérapies ciblées

La progression tumorale est dépendante de l'angiogenèse. Les cellules mésothéliales malignes expriment souvent le récepteur du vascular endothelial growth factor (VEGF. Le **bevacizumab** est un anti-VEGF dont l'intérêt a été montré dans l'essai MAPS de l'IFCT-GFP. Chez les patients âgés de moins de 75 ans, PS 0 ou 1, l'association du **bevacizumab** au cisplatine-pemetrexed, suivie d'une maintenance par bevacizumab, améliorait la survie avec une SG médiane passant de 16,1 à 18,8 mois (47).

Le **nintedanib** est un inhibiteur multi-kinase ciblant les récepteurs 1-3 du VEGF, les récepteurs alpha/béta du PDGF (platelet-derived growth factor), les récepteurs du FGF (fibroblast growth factor) et les voies de signalisations des kinases Src et Abl. L'essai LUME-Meso de phase III a étudié l'effet du nintedanib en association à une chimiothérapie par cisplatine pemetrexed avec maintenance par nintedanib *versus* placebo. Cette étude est négative (48).

L'enhancer of zeste-homolog 2 (EZH2) est une sous-unité de la protéine PRC2 (polycomb repressive complex 2). Elle joue un rôle dans l'inhibition de l'expression de certains gènes impliqués dans l'apoptose et la différenciation cellulaire comme p16, p21, PTEN par exemple (49). La perte de BAP1 entraîne une surexpression d'EZH2, entraînant une répression accrue des cibles du complexe PRC2. Le **tazemetostat**, un inhibiteur d'EZH2, a été testé en 2^{ème} ligne chez des patients présentant une perte de BAP1 n'ayant pas répondu ou en rechute après une 1^{ère} ligne par CT. Les résultats préliminaires sont encourageants avec un taux de contrôle de la maladie à 12 semaines de 51% et de 26% à 24 semaines chez les 74 patients traités (50).

De nombreuses autres thérapies ciblées sont en cours d'études comme le defactinib, un inhibiteur de la tyrosine kinase FAK (focal adhesion kinase) impliquée dans la survie, la prolifération et la migration cellulaire et entraînant une diminution de l'expression du suppresseur de tumeur MERLIN (51).

E. Amiante

1. Suivi médical lors d'une exposition à l'amiante

Le patient bénéficie d'un **suivi médical renforcé** lorsqu'il est exposé à l'amiante au cours de son activité professionnelle, selon une périodicité fixée par le médecin du travail. S'il est toujours en activité mais qu'il n'est plus exposé, le suivi post-exposition est assuré par le service de santé au travail rattaché à son entreprise actuelle. Lorsque l'exposition a cessé et que le patient ne travaille plus, il bénéficie d'un **suivi post-professionnel** par son médecin traitant. Les recommandations de la commission d'audition réunie par la Haute Autorité de Santé en 2010 précisent que le scanner thoracique n'a pas apporté de bénéfice médical dans le dépistage des pathologies malignes (cancer broncho-pulmonaire et mésothéliome) et non malignes (plaques pleurales, asbestose, fibrose de la plèvre viscérale) chez les sujets ayant été exposés à l'amiante. Ce scanner thoracique sera proposé selon le niveau et la durée d'exposition à l'amiante. Le médecin traitant pourra s'aider des consultations de pathologie professionnelles (52,53).

2. Exposition professionnelle et non professionnelle

L'exposition à l'amiante peut être **professionnelle** et/ou **non professionnelle**. Malgré l'interdiction de son utilisation en 1997, de nombreuses personnes sont encore exposées aux fibres d'amiante, notamment lors de travaux d'entretien réalisés sur des installations ou des bâtiments contenant des résidus d'amiante (Figure 1) (54). L'article L 461-2 du code de la Sécurité sociale rapporte les tableaux n°30 et 30 bis du régime général et les tableaux n°47 et 47 bis pour le régime agricole, définissant les maladies, le délai de prise en charge et la liste des travaux

afin de réaliser une reconnaissance en Maladie Professionnelle (MP) après exposition à l'amiante. Ainsi, l'institut national de recherche et de sécurité définit deux secteurs d'activités :

- les activités avec travaux de retrait d'amiante et de matériaux, d'équipements en contenant, y compris dans les cas de démolition. Sont concernés notamment les désamianteurs, calorifugeurs, maçons, couvreurs.
- les activités avec des interventions sur des matériaux, des équipements, susceptibles de provoquer l'émission de fibres d'amiante. Sont concernés notamment les électriciens, plombiers, chauffagistes, garagistes, mécaniciens, fondeurs, conducteurs de four, soudeurs, dockers et plus généralement les personnes effectuant des travaux d'entretien et de maintenance, en particulier dans le bâtiment et travaux publics et dans l'industrie (Annexe 3).

A noter que la liste des travaux est indicative, c'est-à-dire que tout travail où le risque existe peut être pris en considération même s'il ne figure pas dans la liste.



Figure 1 : Exemples de produits contenant de l'amiante (56)

L'exposition non professionnelle peut être une exposition environnementale (liée aux structures géologiques avec présence d'amiante comme en Turquie ou en Corse par exemple), domestique (loisirs, bricolage par exemple) et/ou para-professionnelle (liée aux membres de l'entourage travaillant dans l'amiante) (57). Ces différentes sources d'exposition peuvent coexister chez un même patient.

75% des sujets atteints de MPM avec une exposition professionnelle à l'amiante (EPA) effectuent une déclaration en MP. Seulement 55% des sujets font une demande d'indemnisation auprès du fond d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA). 27% des sujets ne font aucune demande, principalement les femmes et les sujets plus âgés (Figure 6) (6).

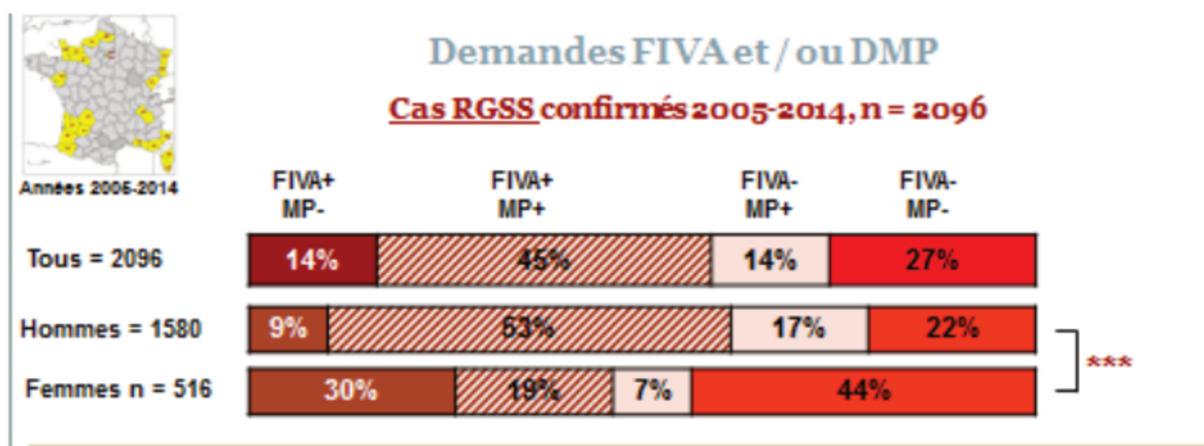


Figure 2 : Pourcentages de demandes en maladie professionnelle ou au Fond d'indemnisation des victimes de l'amiante selon le sexe chez les cas confirmés de MPM entre 2005-2014 (6)

F. La femme et le mésothéliome

Devant le manque de connaissances sur l'incidence du MPM et sur les types d'expositions chez la femme, un dispositif de déclaration obligatoire (DO) des mésothéliomes en France a été instauré en 2012, faisant du mésothéliome la 31^{ème} maladie à DO. L'incidence du MPM chez la femme est moins importante que chez l'homme, notamment à cause de l'exposition à l'amiante plus fréquente chez les hommes (Figure 3). Les femmes semblent moins exposées à l'amiante et la nature de leur exposition diffère avec une exposition principalement non-professionnelle (55). Elles étaient par exemple exposées à l'amiante par les habits de leur mari, avec un sur-risque de MPM mis en évidence dans une cohorte d'épouses d'ouvriers d'Eternit en Italie (58).

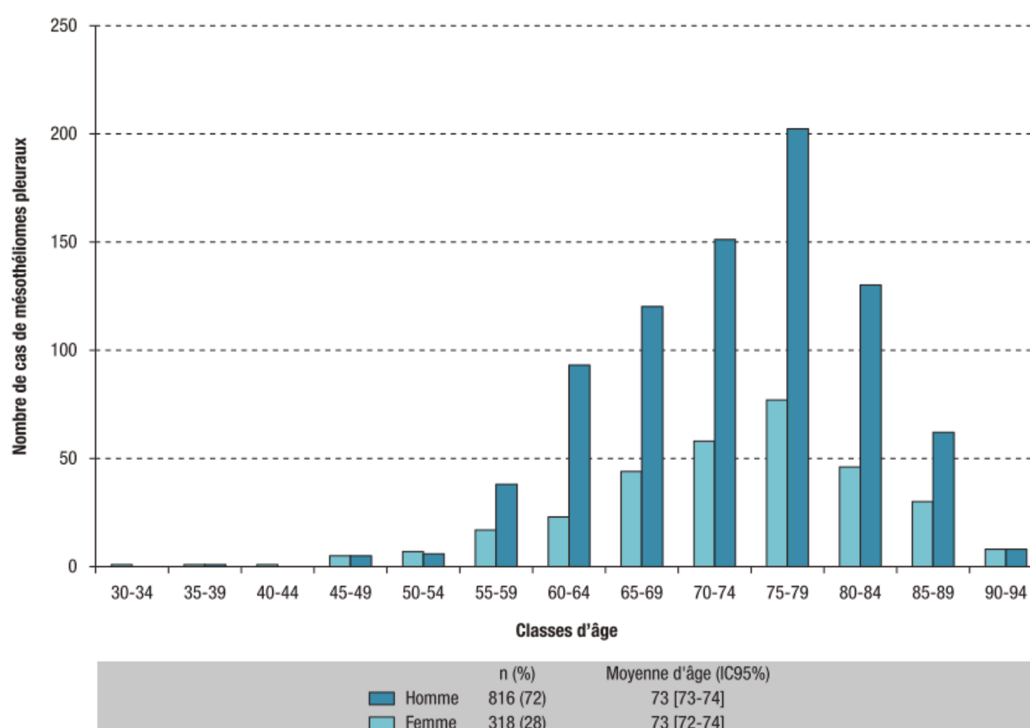


Figure 3 : Répartition par sexe et par classe d'âge des cas de MPM diagnostiqués et notifiés dans le cadre de la déclaration obligatoire en France entre 2012 et 2013 (1)

En dehors du type d'exposition, d'autres spécificités sont susceptibles d'exister dans la population féminine atteinte de MPM, comme ce qui est retrouvé dans certains cancers non hormono-dépendants. Par exemple, dans le cancer broncho-pulmonaire, le sex ratio H/F est de 1,7, principalement en raison d'un tabagisme plus fréquent chez l'homme. Les adénocarcinomes bronchiques restent néanmoins fréquents chez la femme, en dehors de tout tabagisme. Les mutations de *p53*, de K-Ras, de l'EGFR sont plus fréquentes chez les femmes (59). Il est ainsi probable que la population féminine présente des facteurs de risques spécifiques à certains cancers non hormono-dépendants.

Les femmes atteintes de MPM semblent avoir une meilleure survie que les hommes, après ajustement sur l'âge, le sous-type histologique et le traitement (60). Les femmes atteintes d'un MPM épithélioïde traitées par PEE semblent avoir une meilleure survie que les hommes, indépendamment de l'âge et du stade (34,61).

Peu d'études ont analysé les spécificités du MPM chez la femme. Pourtant, il semble que le MPM féminin diffère en plusieurs points, que ce soit au niveau de l'exposition, de marqueurs anatomopathologiques ou encore de la survie. Ainsi, il est légitime de se demander si un MPM féminin doit être pris en charge comme un MPM masculin.

OBJECTIF DE L'ETUDE :

L'objectif principal de l'étude était de définir les spécificités épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques du MPM chez la femme par rapport au MPM chez l'homme.

Les objectifs secondaires de l'étude étaient de

- déterminer les facteurs associés à une meilleure survie dans la population globale et dans la population féminine
- de trouver des interactions entre le sexe féminin, certains facteurs pronostiques et la survie globale.

II. MATERIEL ET METHODE

A. Population

1. Recrutement

L'étude portait sur des patients, hommes et femmes, atteints de MPM diagnostiqués entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2017. Les patients étaient suivis dans divers centres hospitaliers de la région mais avaient tous bénéficié d'au moins une consultation de pneumologie au centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille.

Les critères d'inclusion étaient la présence d'un prélèvement histologique confirmant le diagnostic de MPM entre janvier 2013 et décembre 2017 et le fait d'avoir reçu au moins une 1^{ère} ligne de traitement.

Avec l'aide du département d'informations médicales du CHU de Lille, une liste de l'ensemble des patients ayant eu une hospitalisation ou une consultation en pneumologie pour prise en charge de MPM entre 2013 et 2017 a été établie. Cette liste a été complétée avec les patients ayant été présentés en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire pour MPM au CHU de Lille sur cette période. Si le diagnostic était antérieur au 1^{er} janvier 2013, le patient n'était pas inclus.

2. Recueil

Les données étaient recueillies *via* le dossier informatique du patient sur le CHU de Lille. Nous avons recueilli :

a) Des données démographiques et épidémiologiques

- **l'âge** au diagnostic
- le **sexe**
- les **antécédents** :
 - pneumologiques: antécédents de plaques pleurales, infections, BPCO, asthme par exemple
 - cardiovasculaires : insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire par exemple
 - oncologique : tout antécédent de cancer
- le statut **tabagique** et la consommation cumulée en paquets années
- le statut **OMS** au moment du diagnostic (Annexe 2)
- les **symptômes** ayant amené au diagnostic : toux, dyspnée, douleur thoracique ou une altération de l'état général
- la **date du diagnostic**, définie par la date de la première biopsie permettant le diagnostic de MPM
- le **délai entre le premier symptôme et le diagnostic du MPM**
- la **méthode de prélèvement anatomopathologique**
- la réalisation d'une symphyse pleurale par **talcage**
- le **sous-type histologique** : épithélioïde, sarcomatoïde, biphasique
- la réalisation d'une **radiothérapie prophylactique** des orifices de trocart
- la notion et la nature d'exposition à **l'amiante** classées respectivement en absente, présente ou possible et de nature professionnelle et/ou non professionnelle (environnementale ou domestique).

Si une exposition professionnelle était retrouvée, le **métier** était classé en différentes catégories : travaux dans le bâtiment et travaux publics, dans l'industrie lourde

(métallurgie, industrie ferroviaire par exemple), dans le textile, en usines (cristallerie, usines de pneumatiques par exemple), ou enfin une exposition intra-murale (présence dans les locaux professionnels de suspension d'amiante dans l'air du fait de la dégradation des bâtiments qui en contenait).

- **la date de décès ou de dernières nouvelles**
- **la survie globale à partir du diagnostic**

b) Des données de prise en charge thérapeutique

- **la date de la 1^{ère} ligne**
- **le type de 1^{ère} ligne :**
 - **chirurgie à visée curative** : PEE ou P/D
 - **chimiothérapie** : sel de platine et pemetrexed, sel de platine, pemetrexed et bevacizumab, bevacizumab seul, autres
 - **immunothérapie** : nivolumab ipilimumab (nivo-ipi) ou nivolumab
 - **soins de support exclusifs**
- le stade TNM
- l'inclusion dans un **essai clinique** en 1^{ère} ligne
- l'ajout d'un **traitement supplémentaire** en cas d'essai clinique: l'amatuximab, le nintedanib, le defactinib
- le **type de réponse** au cours de la 1^{ère} ligne : complète, partielle, stabilité, progression
- le **type de 2^{ème} ligne** : CT et si oui s'agissait-il d'une remise à l'épreuve du pemetrexed, immunothérapie, soins de support exclusifs
- la SSP en 1^{ère} ligne et 2^{ème} ligne
- l'inclusion dans un **essai** tout au long de la prise en charge du patient

- l'accès à une **immunothérapie** par nivolumab ou par nivo-ipi au cours de la prise en charge ainsi que la meilleure réponse au cours de ce traitement.

Certaines données d'anatomopathologie ont également été recueillies dans la base de données Mésopath avec l'aide du Professeur Françoise Galateau et de Nolwenn Le Stang :

- **la perte d'expression de BAP1**
- **l'expression de PDL1**

Dans de nombreux cas, le compte-rendu de la réponse de Mésopath était disponible. Si le résultat du compte-rendu initial et celui de Mésopath étaient divergents, celui de Mésopath était retenu.

Le stade TNM était défini par nos soins à partir du compte-rendu anatomopathologique des prélèvements réalisés lors de la prise en charge chirurgicale, selon la 8^{ème} classification de l'IASLC.

La réponse au traitement était évaluée à l'aide des critères RECIST modifiés (62). L'évaluation de la réponse est basée sur la mesure unidimensionnelle de l'épaississement tumoral perpendiculairement à la paroi thoracique ou au médiastin en deux endroits, ceci à trois niveaux différents sur le scanner.

La survie globale était mesurée à partir de la date du 1^{er} traitement jusqu'à la date de décès ou la date de dernières nouvelles.

La SSP était calculée à partir de la date du début du traitement jusqu'à la date où une progression clinique ou radiologique était mise en évidence, ou à la date de

décès toute cause si elle se produisait avant. Si la progression n'avait pas encore eu lieu à la date du dernier recueil (18/08/18), la SSP était censurée à la date de la dernière consultation en pneumologie.

Les données biologiques comme l'hémoglobine, le taux de plaquettes, de lymphocytes n'ont pas été recueillis devant le taux important de données manquantes.

Une demande d'autorisation pour l'utilisation des données des dossiers des patients a été faite auprès de la CNIL (commission nationale de l'informatique et des libertés).

B. Méthodes statistiques

Les paramètres qualitatifs ont été décrits en termes de fréquence et de pourcentage. Les paramètres numériques gaussiens ont été décrits en termes de médiane et d'intervalle interquartiles. La normalité des paramètres numériques a été vérifiée graphiquement et testée à l'aide du test de Shapiro-Wilk.

Les caractéristiques de baseline ont été comparées entre les sexes à l'aide d'un test du Chi-deux ou de Fisher exact pour les paramètres qualitatifs, et à l'aide d'un test du U de Mann-Whitney pour les paramètres continus.

Les courbes de survie représentent : soit le pourcentage de survie sans progression (en première ou deuxième ligne) par rapport au délai étudié soit le taux de décès global depuis la mise sous traitement. Le taux de survie (sans progression ou au global) en différents temps a été déterminé grâce à la méthode du Kaplan-Meier.

Les facteurs associés au taux de survie global ont été analysés grâce à un modèle de Cox (à risques proportionnels) après avoir vérifié les hypothèses de

proportionnalité des risques au cours du temps. Les résultats ont été présentés en termes de risques relatifs avec leur intervalle de confiance.

L'hétérogénéité entre les sexes a été testée en introduisant un terme d'interaction (entre le sexe et les facteurs associés à la survie globale en univarié) dans le modèle de Cox.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%. Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

III. RESULTATS

L'étude porte sur 181 patients dont 54 femmes (29,8%) et 127 hommes (70,2%), diagnostiqués pour un MPM entre le 1^{er} janvier 2013 et le 31 décembre 2017. 35 patients étaient inclus en 2013, 39 en 2014, 49 en 2015, 37 en 2016 et 21 en 2017.

A. Caractéristiques de la population selon le sexe

1. Sociodémographiques

		Femmes	Hommes	p
		n (%)	n (%)	
Antécédents	Respiratoire	7 (13)	22 (17,3)	0,46
	Cardiovasculaire	10 (18,5)	40 (31,5)	0,07
	Néoplasique	10 (18,5)	17 (13,4)	0,38
Tabac	Oui	9 (18)	81 (67,5)	<0,001
	Non	41 (82)	39 (32,5)	
Amiante	Non	12 (22,2)	15 (12)	<0,001
	Oui	18 (33,3)	93 (74,4)	
	Possible	24 (44,5)	17 (13,6)	
Score OMS	0-1	49 (90,7)	116 (92,8)	0,76
	2-4	5 (9,3)	9 (7,2)	

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques selon le sexe chez les patients atteints de MPM

a) Age

L'âge médian de la population générale était de 69 ans (IC95% [62-75]) avec un âge médian de 71,5 ans (IC95% [63-78]) chez la femme et de 68,0 ans chez l'homme (IC95% [62-74]) ($p=0,17$).

b) Antécédents

Les femmes semblaient avoir moins d'antécédents cardiovasculaires que les hommes avec 10 femmes (18,5%) contre 40 hommes (31,5%) ayant un antécédent cardiovasculaire ($p=0,074$). Le nombre de patients ayant des antécédents respiratoires ou oncologiques étaient similaires entre les sexes (Tableau 1).

c) Statut tabagique

Les femmes étaient moins nombreuses que les hommes à avoir un antécédent de tabagisme avec 9 patientes fumeuses (18%) contre 81 patients fumeurs (67,5%), ($p<0,001$) (Tableau 1). En revanche, au sein de la population tabagique, il n'y avait pas de différence significative sur la quantité de tabac consommée entre les sexes avec 2 femmes (22,2%) et 35 hommes (45,5%) ayant fumé plus de 20PA ($p=0,28$). L'absence de significativité est probablement due au faible nombre de femmes fumeuses.

d) Exposition à l'amiante :

83% de notre cohorte a été exposée ou possiblement exposée à l'amiante. Les femmes étaient **significativement moins exposées à l'amiante** que les hommes ($p<0,001$) (Figure 4) (Tableau1).

Chez deux hommes, la notion d'exposition à l'amiante n'était pas renseignée.

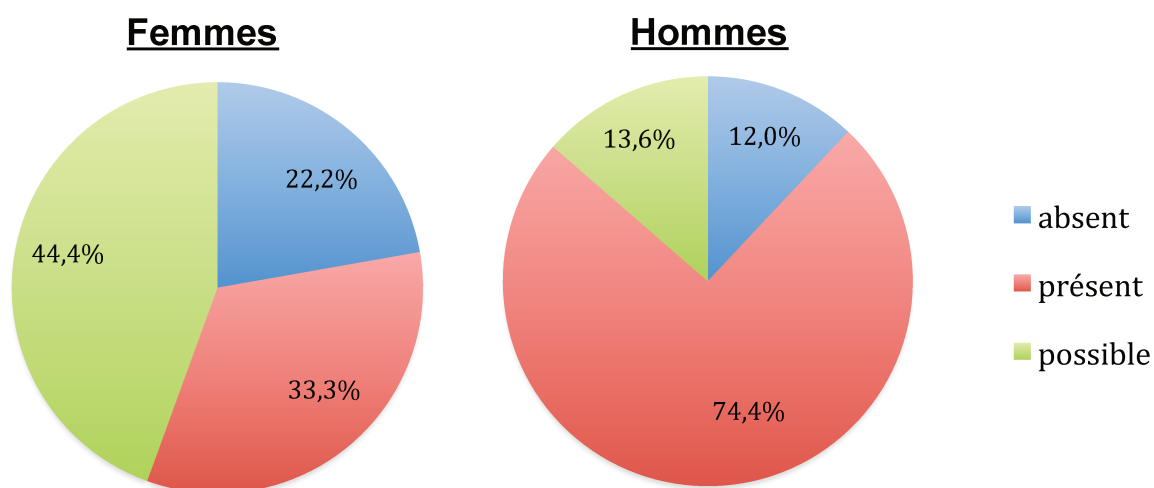


Figure 4 : Antécédent d'exposition à l'amiante selon le sexe chez les patients atteints de MPM

L'origine de l'exposition à l'amiante était significativement différente entre les sexes avec une exposition professionnelle chez 84% des hommes et chez 38,8% des femmes ($p<0,001$). L'exposition était uniquement non professionnelle chez 35% des femmes contre 3,2% des hommes ($p<0,001$) (Tableau 2).

	Femmes n (%)	Hommes n (%)
Professionnelle	21 (38,8)	105 (84)
Non professionnelle	19 (35)	4 (3,2)
Les 2	2 (4)	1 (0,8)
Absente	12 (22,2)	15 (12)

Tableau 2 : Type d'exposition à l'amiante selon le sexe chez les patients atteints de MPM

Au sein de la population féminine exposée ou possiblement exposée de façon professionnelle :

- 11 femmes avaient une exposition **intra-murale** (présence dans les locaux professionnels de suspension d'amiante dans l'air du fait de la dégradation des bâtiments qui en contenait)
- 7 femmes travaillaient dans l'industrie **textile**
- 7 femmes travaillaient en **usines**
- aucune n'avait travaillé dans les secteurs du bâtiment ou de l'industrie lourde

Chez certains patients, plusieurs secteurs d'activité étaient présents.

On retrouvait significativement plus d'hommes que de femmes au sein des secteurs du bâtiment et travaux publics et dans l'industrie lourde. Les femmes étaient significativement plus représentées dans le secteur du textile (Figure 5).

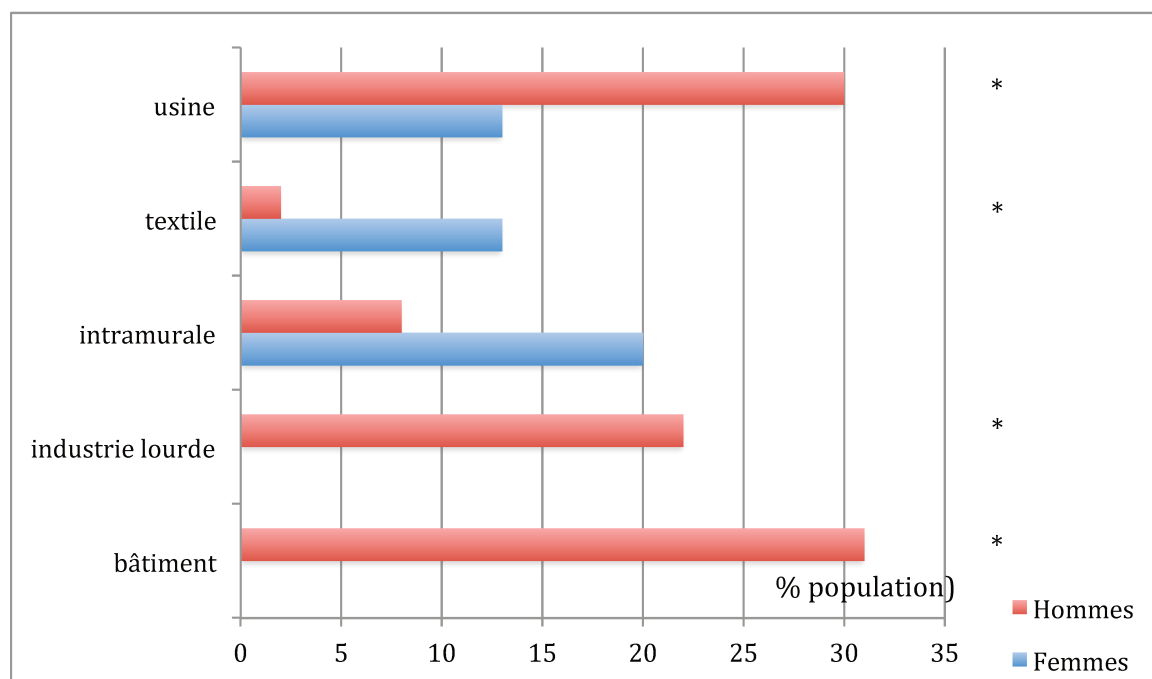


Figure 5 : Nature de l'exposition professionnelle à l'amiante selon le sexe chez les patients atteints de MPM (* : $p < 0,001$)

2. Cliniques

a) Circonstances et délai diagnostiques

Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic était de 3 mois (IC95% [1 ; 6]) au sein de la population féminine.

Les différents symptômes annonçant le MPM étaient :

- **la toux** chez 33 femmes (62,3%), soit le symptôme le plus fréquent,
- la douleur chez 18 femmes (34%),
- la dyspnée chez 8 femmes (15,1%),
- une altération de l'état général chez 10 femmes (18,9%).

Il n'y avait aucune différence significative entre les femmes et les hommes.

b) Méthode diagnostique

Le prélèvement anatomopathologique était réalisé principalement par **thoracoscopie** avec 146 patients (82%) concernés dont 45 femmes (83,3%). Une **mini-thoracotomie** était réalisée chez 25 patients (14%) dont 9 femmes (16,7%). Enfin, 7 patients (3,9%) ont eu une **ponction sous scanner**, aucune femme n'était concernée. Chez les patients ayant eu une thoracoscopie, 118 ont bénéficié d'une symphyse pleurale par talcage (80%).

3. Anatomopathologiques

a) Sous-type histologique

Le sous-type **épithélioïde** était retrouvé chez 48 femmes (88,5%), le sous-type **biphasique** chez 5 femmes (9,3%) et le sous-type **sarcomatoïde** chez 1 femme

(1,9%). Il n'y avait pas de différence significative dans la répartition des sous-types histologiques épithélioïdes ou non épithélioïdes entre les sexes ($p=0,21$) (Tableau 3).

b) Expression de BAP1

La présence ou l'absence d'une perte de l'expression de BAP1 était connue chez 93 patients avec une perte de BAP1 chez 62 patients (66,7%) dont 20 femmes (69%) et 42 hommes (65,6%), sans différence significative entre les sexes (Tableau 3).

La présence ou l'absence de PDL1 était connue chez 13 patients. 4 hommes (36,4%) avaient une expression de PDL1 au niveau des cellules de MPM, aucune femme n'était concernée.

		Femmes n (%)	Hommes n (%)	p
Sous type histologique	Epithélioïde	48 (88,9)	99 (78)	0,21
	Non Epithélioïde	6 (11,1)	28 (22)	
Expression BAP1	Perte	20 (69)	42 (65,6)	0,92
	Expression	9 (31)	22 (34,4)	
Expression PDL1	>0	0 (0)	4 (36,4)	NR*
	0	2 (100)	7 (63,6)	

Tableau 3 : Caractéristiques histologiques du MPM selon le sexe chez les patients atteints de MPM (NR* : non réalisable)

4. Thérapeutiques

89 patients (49%) ont été inclus dans un essai clinique au cours de leur prise en charge dont 27 femmes (50%) et 62 hommes (49%).

117 patients (65%) ont bénéficié d'une radiothérapie des orifices de trocart, 35 n'en n'ont pas bénéficié (19%). L'information n'était pas connue chez 29 patients (16%).

Le délai médian entre le diagnostic et le 1^{er} traitement était de 1 mois (IC95% [1-2]) dans la population générale comme chez les femmes.

Le nombre médian de lignes de traitement réalisées était de 2 (IC95% [1,0-3,0]),

a) 1^{ère} ligne (L1)

Il n'y avait pas de différence significative entre les sexes concernant les types de traitement en L1. Cependant, les hommes semblaient plus nombreux à avoir un traitement dit « actif » (chirurgie, CT, immunothérapie) par rapport aux femmes ($p=0,053$) (Tableau 4). Ainsi, 5 femmes (9,3%) étaient prises en charge par soins de support exclusifs contre 3 hommes (2,4%) ($p=0,053$). Cependant, il faut interpréter ces résultats avec précautions devant le faible nombre de patients pris en charge par soins de confort exclusifs.

Type de 1 ^{ère} ligne	Femmes n= 54	Hommes n= 127	p
Chirurgie	8 (14,8)	28 (22)	0,26
Chimiothérapie	38 (70,4)	91 (71,6)	0,86
Immunothérapie	3 (5,5)	5 (4)	NR
Soins de support exclusifs	5 (9,3)	3 (2,4)	0,053

Tableau 4 : Traitement réalisé en 1^{ère} ligne selon le sexe chez les patients atteints de MPM (NR : non réalisable)

60 patients étaient traités dans le cadre d'un essai en 1^{ère} ligne, dont 22 femmes (40,7%) et 38 hommes (30%).

La seule immunothérapie réalisée en L1 au sein de notre population était une association de nivo-ipi dans le cadre de l'étude BMS, une étude visant à comparer le nivo-ipi *versus* une CT par cisplatine pemetrexed en 1^{ère} ligne, dont les résultats sont en cours.

La chirurgie : Les 36 interventions chirurgicales étaient :

- une PPE chez 1 femme (12,5%) et 7 hommes (25%)
- une P/D chez 7 femmes (87,5%) et 21 hommes (75%)

7 femmes (87,5%) et 21 hommes (75%) ont reçu une CT adjuvante.

17 patients avaient un stade I (48,6%), 2 patients un stade II (5,7%), 16 patients un stade III (45,7%) selon la classification TNM.

La chimiothérapie : La principale CT réalisée était l'association sel de platine pemetrexed (Tableau 5).

Type de CT en L1	Femmes n= 38	Hommes n= 91
Sel de platine pemetrexed	35 (92,1)	82 (90,1)
Platine/pem + bevacizumab	2 (5,3)	8 (8,8)
Pemetrexed seul	1 (2,6)	1 (1,1)

Tableau 5 : Chimiothérapie réalisée en 1^{ère} ligne selon le sexe chez les patients atteints de MPM

Chez les 129 patients traités par CT, 15 ont reçu une **molécule complémentaire** dans le cadre d'essai thérapeutique dont 5 femmes (13%) et 10 hommes (10,9%).

- 7 patients ont reçu du défactinib dans le cadre de l'essai Verastem
- 4 patients ont reçu de l'amatuximab
- 4 patients ont reçu du nintedanib

La meilleure réponse en 1^{ère} ligne était :

- une réponse complète ou partielle pour 15 patientes (29%)
- une stabilité pour 25 patientes (48%)
- une progression pour 12 patientes (23%)

Les femmes étaient plus nombreuses à ne pas obtenir de contrôle de leur maladie en 1^{ère} ligne, sans que cette différence n'atteigne la significativité ($p=0,14$) (Figure 6).

La SSP médiane en 1^{ère} ligne était de **8,5 mois** (IC95% [5 -17]) chez les femmes et de 8,5 mois (IC95% [4 ; 12]) chez les hommes ($p=0,41$).

Au moment du recueil, pour 38 femmes sur 49 et pour 107 hommes sur 124, il existait une progression de la maladie après le traitement de 1^{ère} ligne par chirurgie, CT ou immunothérapie (traitement dit « actif »). Ainsi, pour 11 femmes et pour 17 hommes, la maladie n'avait pas encore progressé après la 1^{ère} ligne au moment du recueil.

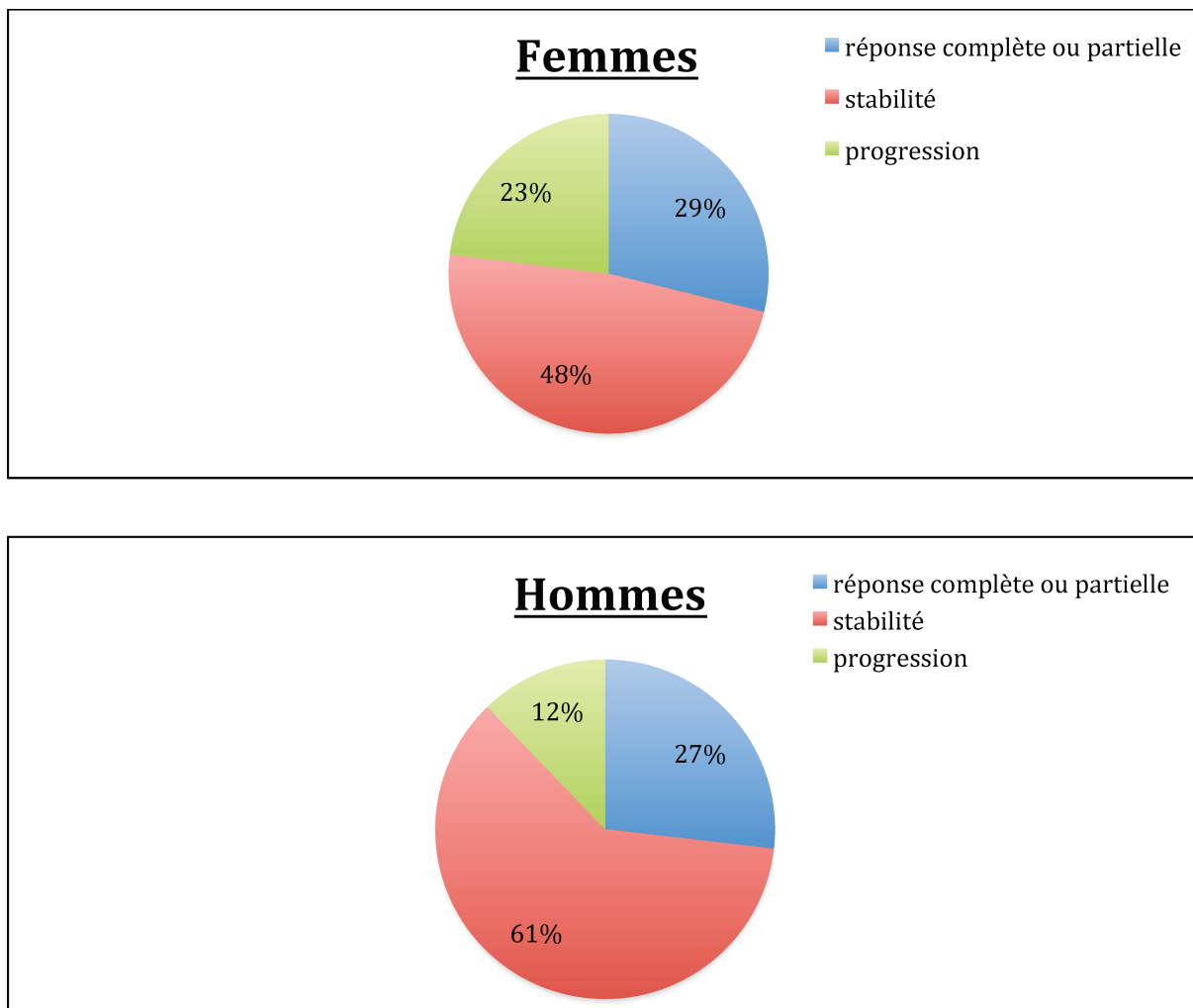


Figure 6 : Meilleure réponse pendant la 1^{ère} ligne de traitements selon le sexe chez les patients suivis pour un MPM

b) 2^{ème} ligne

Une 2^{ème} ligne de traitement (L2) était débutée chez 26 femmes (68,4% des 38 femmes traitées de façon active en L1 et ayant progressé au moment du recueil) et 83 hommes (77,6%).

La L2 consistait en :

- une CT ou IT chez 23 femmes et 76 hommes ($p=0,70$),
- des soins de support exclusifs chez 3 femmes et 15 hommes ($p=0,89$) (Figure 7).

12 femmes et 16 hommes étaient décédés avant qu'une L2 n'ait pu être envisagée.

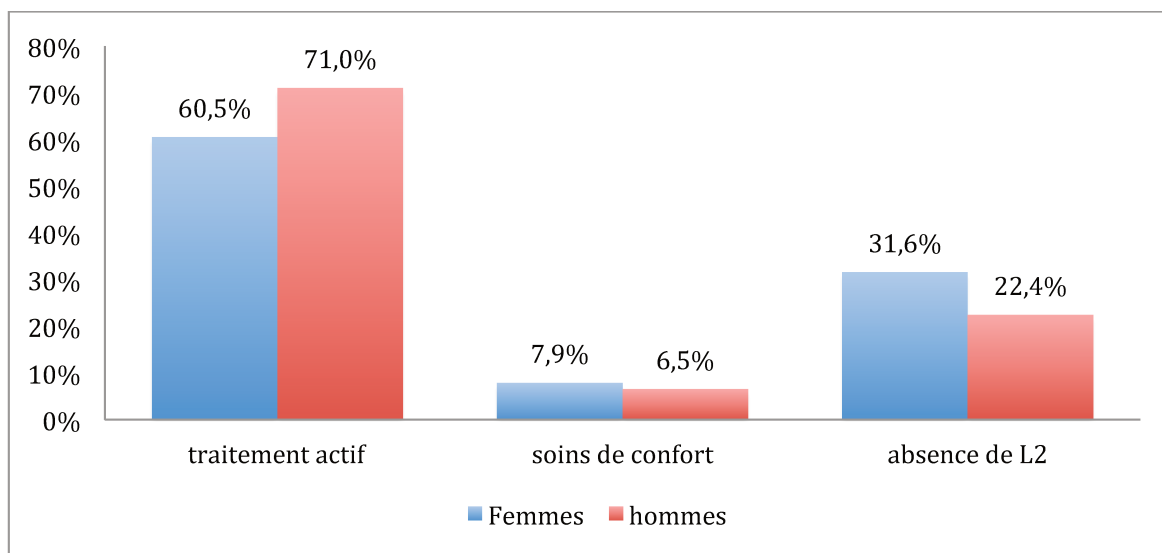


Figure 7 : Type de prise en charge selon le sexe des patients atteints de MPM ayant présenté une progression de leur maladie après une 1^{ère} ligne de traitement par chirurgie, CT ou immunothérapie

Le traitement « actif » était :

- une chimiothérapie chez 16 femmes (61,5%) et chez 51 hommes (61,4%),
- une immunothérapie chez 7 femmes (26,9%) et chez 25 hommes (30,1%)

Les CT en 2^{ème} ligne ne sont pas standardisées et étaient donc variées dans notre étude (Tableau 6). 5 femmes et 27 hommes ayant eu un contrôle prolongé de leur maladie avec une L1 comportant du pemetrexed ont bénéficié d'une remise à l'épreuve du pemetrexed en L2.

La SSP médiane en L2 était de 5 mois (IC95 [3 ; 8]) dans la population globale et de 4 mois (IC95 [3 ; 7]) chez les femmes.

Chimiothérapie en L2	Femmes n = 16	Hommes n =51
Platine/pemetrexed	7 (43,6)	26 (51)
Platine/pem + bevacizumab	0	1 (2)
Pemetrexed seul	2 (12,5)	7 (13,7)
Platine gemcitabine	1 (6,3)	3 (5,8)
Doxorubicine valproate	1 (6,3)	7 (13,7)
Navelbine	1 (6,3)	1 (2)
Gemcitabine	2 (12,5)	6 (11,8)
Navelbine gemcitabine	2 (12,5)	0

Tableau 6 : Type de chimiothérapie en 2^{ème} ligne selon le sexe chez les patients suivis pour un MPM (platine/pem : platine et pemetrexed)

c) L'accès à une immunothérapie au cours de la prise en charge

Plusieurs patients ont eu accès à une immunothérapie par nivolumab ou par nivo-ipi (Tableau 7). Il n'existait pas de différence d'accès, pas de différence de type de traitement ni de différence de réponse au traitement entre les sexes.

Immunothérapie		Femmes	Hommes	p
Accès	Oui	11 (20,4)	31 (24,4)	0,56
	Non	43 (79,6)	96 (75,6)	
Type	Nivolumab seul	8 (72,7)	18 (58,1)	0,49
	Nivo+ipi	3 (27,3)	13 (41,9)	
Réponse	Contrôle de maladie	6 (54,5)	13 (48,1)	0,72
	Progression	5 (45,5)	14 (51,9)	

Tableau 7 : Réalisation d'une immunothérapie au cours du traitement selon le sexe chez les patients suivis pour un MPM

B. Survie globale et facteurs pronostiques dans la population globale

Des liens entre la survie et certaines variables ont ensuite été recherchés au sein de notre population globale.

Au moment du recueil des données, 120 patients (66,3%) étaient décédés et 61 (33,7%) étaient considérés comme en vie.

La SG médiane était de 18 mois (IC95% [15 -23]) au sein de la population globale, de 20 mois au sein de la population féminine (IC95% [11-32]) et de 18 mois (IC95% [15-24]) au sein de la population masculine (p =0,78) (Figure 8).

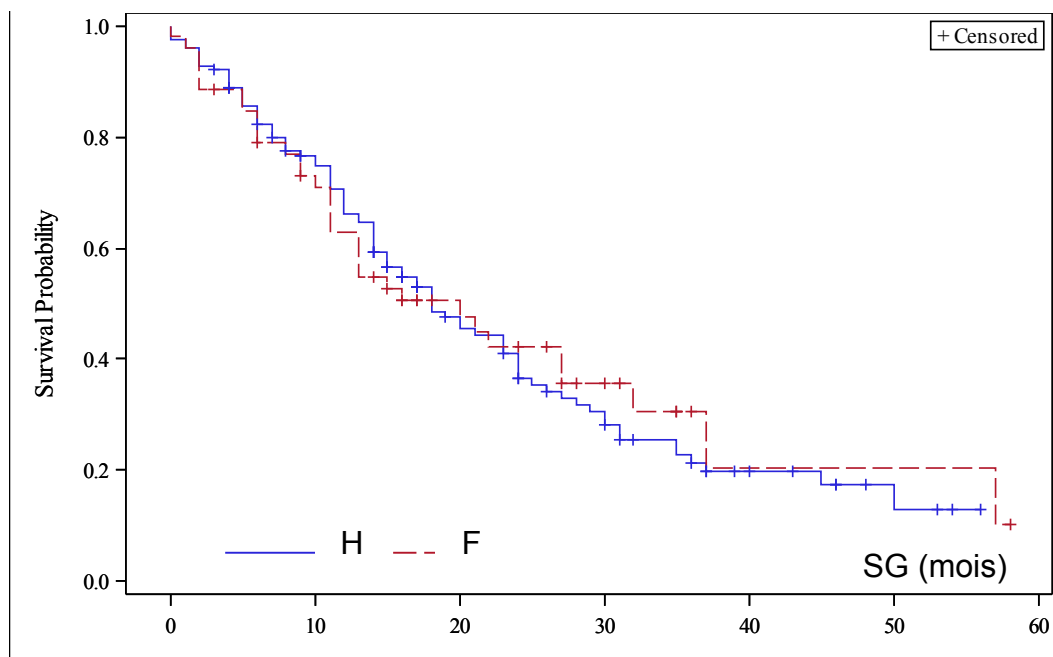


Figure 8 : Survie globale des patients suivis pour un MPM selon le sexe

1. Exposition à l'amiante

Aucun lien entre l'exposition à l'amiante et la survie n'était retrouvé avec une SGm de 23 mois (IC95% [12-50]) lorsque l'exposition à l'amiante était absente et de 17 mois (IC95 [14-22]) lorsqu'elle était avérée ou possible ($p=0,4521$).

2. Anatomopathologie

a) Sous-type histologique

La survie variait significativement selon le sous-type histologique avec une meilleure SG médiane au sein du groupe épithélioïde (Tableau 8 ; Figure 9).

Sous-type histologique	SG médiane (mois)	IC95%	HR	IC95%
Epithélioïde	21	(16 ; 27)	1 (Ref)	
Biphasique	12,5	(5 ; 23)	1,89	(1,15 ; 3,12)
Sarcomatoïde	7,5	(2 ; 12)	3,99	(2,03 ; 7,82)

Tableau 8 : Survie globale selon le sous-type histologique chez les patients suivis pour un MPM (HR : hazard ratio)

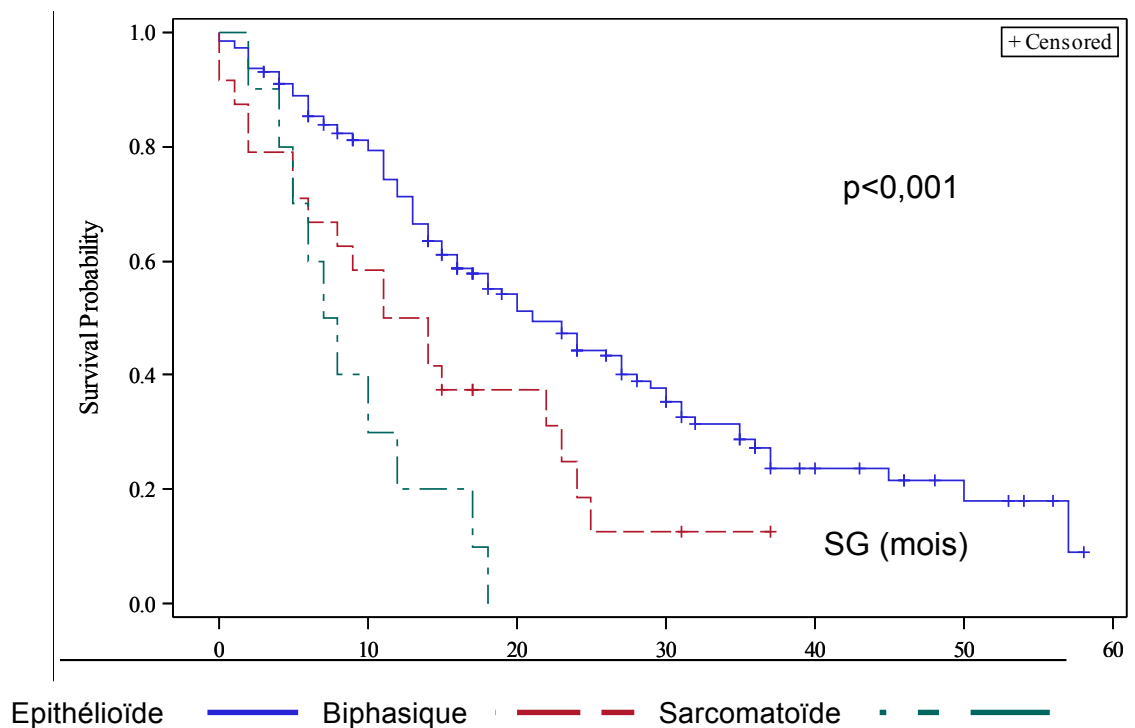


Figure 9 : Survie globale selon le sous-type histologique chez les patients suivis pour un MPM

b) Expression de BAP1

La SG médiane n'était pas liée à l'expression de BAP1 par les cellules cancéreuses dans notre population ($p=0,35$) (Tableau 9).

Expression BAP1	SG médiane (mois)	IC95%	P
Perte	24	(16 ; 45)	0,35
Expression	20	(9 ; 30)	

Tableau 9 : Survie globale selon l'expression de BAP1 par les cellules de MPM

L'effectif était trop faible pour pouvoir rechercher tout lien entre le taux d'expression de PDL1 et la survie globale.

3. Première ligne

a) Type de 1^{ère} ligne

La SG médiane variait selon le type de traitement réalisé en L1 avec un net avantage pour la chirurgie (Tableau 10 ; Figure 10). Cette différence restait significative après ajustement au sous-type histologique et au statut OMS ($p < 0,001$).

L'effectif étant trop faible, aucun lien n'était analysable entre la SG médiane et le stade chirurgical.

Type de L1	SG médiane (mois)	IC95%	HR	IC95%
Chirurgie curative	37	(26 ; NA)	0,36	(0,21 ; 0,60)
Chimiothérapie	16	(13 ; 20)	1 (Ref)	
Immunothérapie	17	(1 ; NA)	1,21	(0,44 ; 3,32)
Soins de support exclusifs	5	(0 ; 10)	2,03	(0,88 ; 4,68)

Tableau 10 : Survie globale selon le type de traitement en 1^{ère} ligne chez les patients suivis pour un MPM

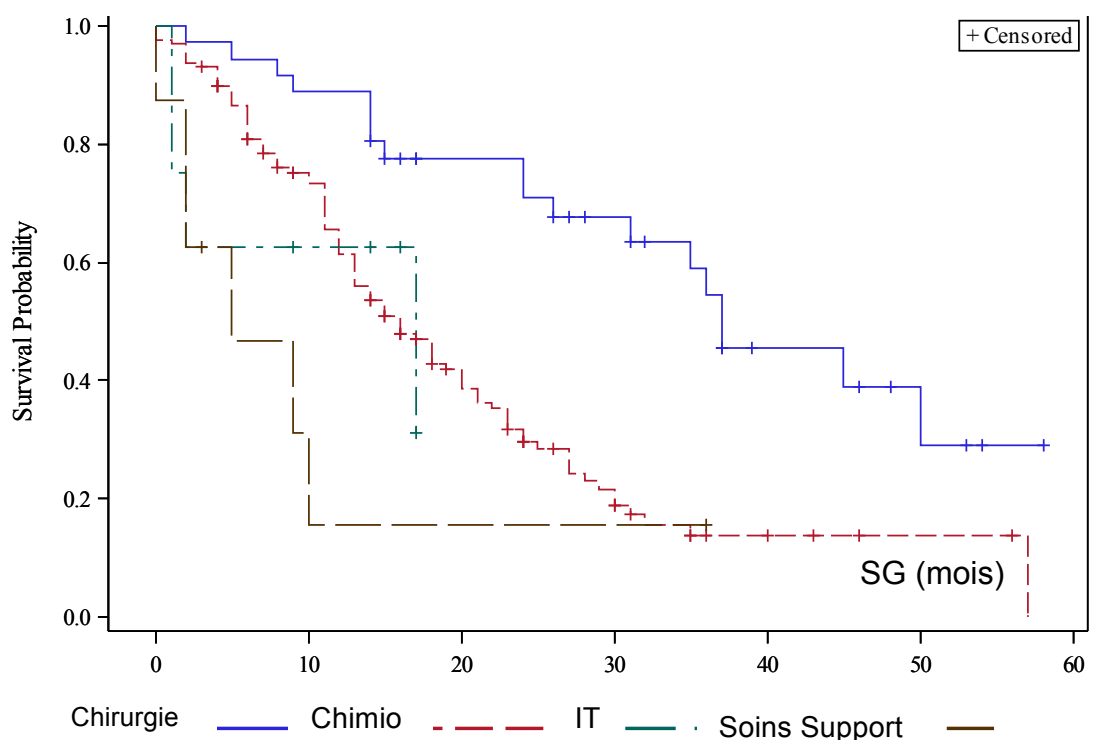


Figure 10 : Survie globale selon le type de 1^{ère} ligne chez les patients suivis pour un MPM

b) Meilleure réponse à la chimiothérapie

La survie était liée à la meilleure réponse obtenue pendant la chimiothérapie de L1, avec un avantage pour les patients ayant présenté une réponse complète ou partielle ($p < 0,001$) (Tableau 11 ; Figure 11).

Réponse CT en L1	SG médiane (mois)	IC95	HR	IC95
Complète ou partielle	30	(16; 57)	0,11	(0,05 ; 0,22)
Stabilité	17	(12; 20)	0,22	(0,12 ; 0,40)
Progression	5	(1; 12)	1 (Ref)	

Tableau 11 : Survie globale selon le type de réponse à la chimiothérapie en première ligne chez les patients suivis pour un MPM

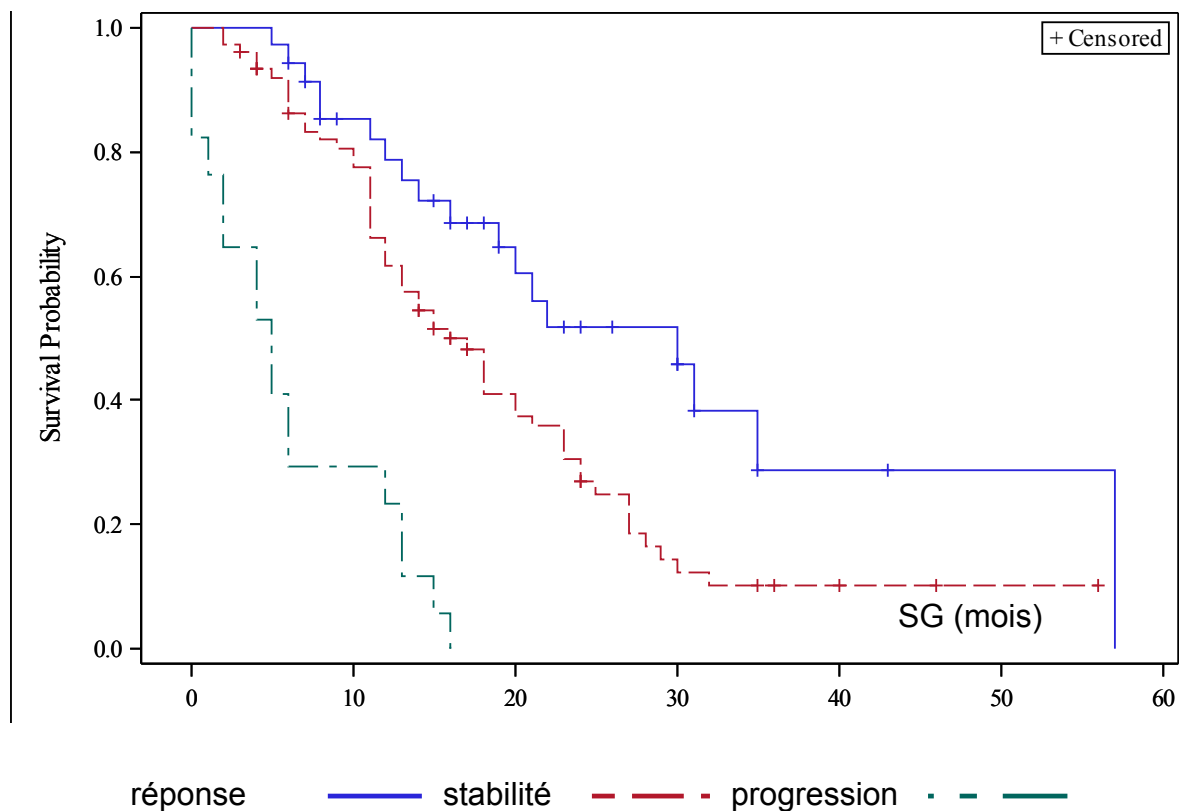


Figure 11 : Survie globale selon la réponse à la chimiothérapie en première ligne des patients suivis pour un MPM

4. Accès à un essai clinique au cours de la prise en charge

L'inclusion dans un essai clinique était associée à une meilleure survie (Tableau 12).

	SG médiane (mois)	IC95	HR	IC95
Inclusion en essai	22	(16; 30)	0,66	(0,46; 0,95)
Absence d'inclusion	14	(11; 21)	1(Ref)	

Tableau 12 : Survie globale selon l'accès ou non à un essai clinique au cours de la prise en charge chez les patients suivis pour un MPM

5. Immunothérapie au cours de la prise en charge

L'accès à une immunothérapie par nivolumab ou à une association nivo-ipi au cours de la prise en charge est associé à une meilleure SG médiane (Tableau 13 ; Figure 12). En revanche, elle ne dépend pas du type d'IT réalisée. Le fait d'avoir un contrôle de la maladie grâce à l'IT au cours de la prise en charge est associé à une nette amélioration de la survie.

Immunothérapie		SG médiane	IC95	HR	IC95
Accès	Non	14	(13 ; 19)	1 (Ref)	
	Oui	30	(23 ; 45)	0,48	(0,29 ; 0,77)
Type	Nivolumab	29	(23 ; 45)	1(Ref)	
	Nivo + Ipi	30	(12 ; NA)	0,89	(0,35; 2,24)
Réponse	Réponse, stabilité	NA		1 (Ref)	
	Progression	23		4,48	(1,6 ; 12,5)

Tableau 13 : Survie globale selon l'accès à l'immunothérapie au cours de la prise en charge, le type d'immunothérapie et le type de réponse sous immunothérapie chez les patients suivis pour un MPM

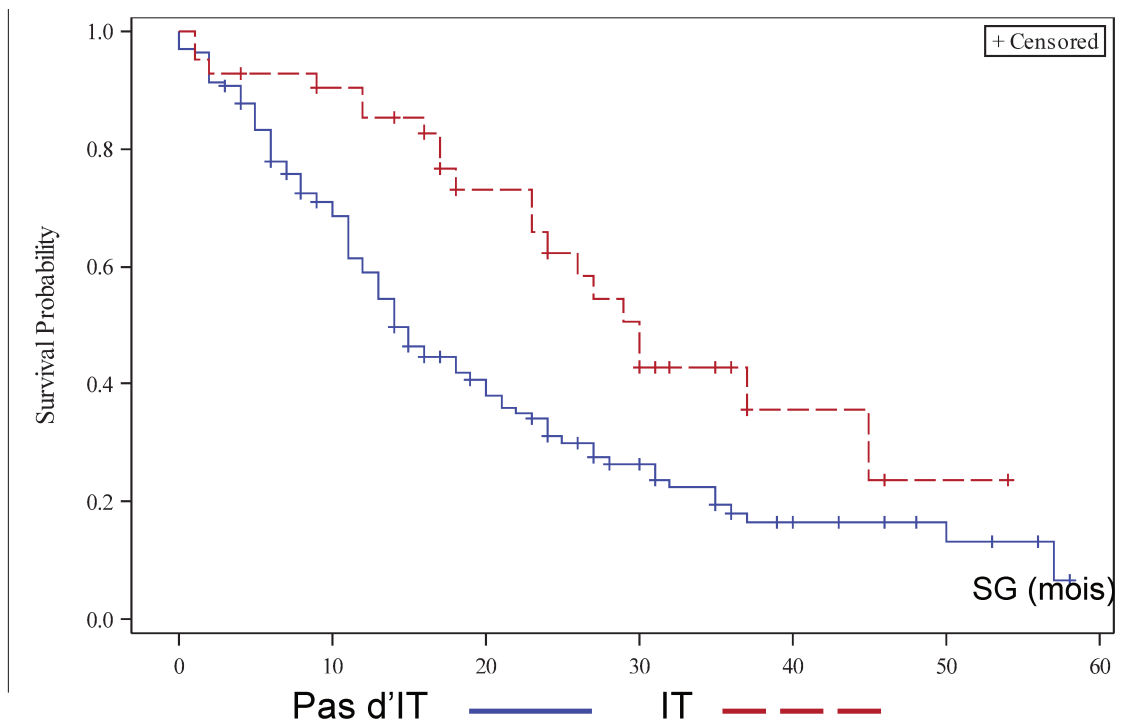


Figure 12 : Survie globale des patients suivis pour un MPM selon l'accès à une immunothérapie ou non au cours de leur prise en charge

C. Il y a-t-il une interaction entre le sexe, certains facteurs et la survie globale ?

Pour les facteurs pronostiques mis en évidence dans la partie B de nos résultats, des tests d'interaction avec le sexe ont été réalisés. Les tests d'interaction ont pour but de savoir si certains facteurs ont une influence différente sur la survie selon le fait d'être une femme ou un homme.

Aucune interaction n'était mise en évidence avec le sexe et les différents facteurs analysés soit le sous-type histologique, le statut OMS, le type de L1, le type de réponse à la L1, l'accès à une immunothérapie au cours de la prise en charge et à son type de réponse, l'accès à un essai au cours de la prise en charge (Tableau 14).

Interaction avec le sexe et certains facteurs pronostiques	p
Sous-type histologique	0,22
Type de première ligne	0,07
Réponse à la première ligne	0,84
Accès à une immunothérapie	0,93
Réponse à l'immunothérapie	0,96
Accès à un essai	0,56
Statut OMS	0,20

Tableau 14 : interaction entre le sexe féminin et certains facteurs pronostiques sur la survie globale dans le MPM

L'impact du type de 1^{ère} ligne sur la survie chez les hommes a été évalué avec ajustement sur le sous-type histologique et le statut OMS. Il existait une différence significative de survie entre les différents types de 1^{ère} ligne chez les hommes ($p=0,003$). Cette différence n'était pas retrouvée chez les femmes ($p=0,26$). Ceci peut être expliqué par le faible effectif du groupe féminin.

IV. Discussion

L'objectif de notre étude était de présenter les spécificités épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques de 54 femmes par rapport à 127 hommes suivis pour un MPM entre 2013 et 2017 au CHU de Lille. Les principales différences concernaient l'exposition au tabac, la présence et la nature de l'exposition à l'amiante.

Caractéristiques de notre population

Notre étude concernait des patients diagnostiqués entre 2013 et 2017, soit une fourchette temporelle restreinte, les prises en charge étaient donc homogènes. En effet, l'évolution rapide des techniques d'immunohistochimie et d'imagerie ou encore de prise en charge thérapeutique pourraient rendre les patients difficilement comparables. Trente-cinq patients étaient inclus en 2017, 39 en 2014, 49 en 2016 et 21 en 2017. Le faible nombre de patients inclus en 2017 s'explique probablement par le fait qu'au moment de la réalisation de la liste de patients à inclure (janvier 2018), peu d'avis provenant des CH de périphérie avaient déjà été demandé en RCP dédiée (MESOCLIN) au CHU.

Notre étude rapporte un âge moyen au diagnostic de 69 ans dans la population générale et un sex-ratio F/H de 0,4 soit des données concordantes avec la littérature (6). En revanche, le sous-type sarcomatoïde est sous représenté, présent chez 5% des patients contre 10-20% dans la littérature (15).

Cette étude rétrospective présente un certain nombre de données manquantes, notamment la notion d'exposition à l'amiante et le statut vivant ou décédé.

Exposition à l'amiante :

Dans notre population, l'exposition professionnelle à l'amiante (EPA) est retrouvée de façon moins fréquente dans la population féminine avec une EPA chez 84,8% des hommes contre 42,5% des femmes. Une exposition uniquement domestique et/ou environnementale est retrouvée chez 35% des femmes (par exemple, des épouses exposées par les vêtements de travail de leur mari) contre 3,2% des hommes. Enfin, 22,2% des femmes n'ont aucune exposition à l'amiante, ce qui est le cas chez 12% des hommes. Ces données concordent avec celles de l'enquête réalisée en 2013 par le Programme Nationale de Surveillance du Mésothéliome qui retrouvait que 92,4 % des hommes diagnostiqués pour un MPM avaient une exposition professionnelle à l'amiante contre 39,3% des femmes. Trente pour cent des femmes étaient exposées à l'amiante uniquement lors d'activités extra-professionnelles, essentiellement par l'intermédiaire de leur père ou de leur conjoint eux-mêmes exposés à l'amiante dans leurs emplois contre 3,4% des hommes. Pour 28 % des femmes, aucune exposition à l'amiante n'était retrouvée (2). Nos données concordent aussi avec la méta-analyse de Liu et coll où une proportion plus importante de femmes que d'hommes avait une exposition environnementale à l'amiante (63).

En ce qui concerne les secteurs professionnels impliqués chez les femmes de notre cohorte, la plupart étaient exposées *via* les locaux de leur lieu de travail contenant de l'amiante comme par exemple des enseignantes. En raison d'un manque d'informations épidémiologiques, cette source d'exposition est encore controversée notamment quand ces locaux n'ont pas subi de travaux (16,64). Les femmes

atteintes d'un MPM étaient également nombreuses à travailler dans le secteur du textile. En effet, dans les années 50, l'amiante était fréquemment utilisée dans la fabrication des machines, dans l'isolation des conduits à vapeur et dans le matériel de repassage. De plus, l'amiante était également appliquée dans les murs et les plafonds afin d'éviter les condensations de vapeur et réaliser une isolation sonore. Ainsi, une étude italienne et une étude australienne ont également mis en évidence un taux élevé de MPM chez les femmes ayant travaillé dans l'industrie du textile (65,66).

Notre étude montre l'importance de rechercher des expositions à l'amiante à l'interrogatoire, notamment extra-professionnelle chez la femme. La sous-estimation de l'exposition à l'amiante chez la femme a probablement été responsable d'un sous diagnostic du MPM féminin dans les années 1990, au profit d'une tumeur secondaire de la plèvre (6). Le fait de diagnostiquer un MPM en France (certifié par MESOPATH) suffit à solliciter une réparation financière par le FIVA plus ou moins une reconnaissance en Maladie Professionnelle en cas d'exposition professionnelle à l'amiante suffisante et avérée selon le Tableau n°30 (MP30). Afin d'évaluer la proportion de patients ayant obtenu une indemnisation *via* le FIVA et/ou par reconnaissance en MP30 au sein de notre étude, nous avons mis en place une collaboration avec le FIVA. Il sera ainsi intéressant de voir si les femmes effectuent moins de démarches que les hommes. Améliorer les connaissances sur l'origine de l'exposition à l'amiante chez les femmes permettra de renforcer les stratégies de prévention des risques et l'efficacité du système de protection sociale.

Dans notre étude, seules les professions des patients ayant une exposition connue à l'amiante ont été colligées. Il serait cependant intéressant de regrouper les différents

secteurs de professions des patientes ainsi que de celles de leur conjoint et de leurs parents afin de ne pas méconnaître une exposition domestique ou para-professionnelle.

Survie et sexe féminin

Notre étude ne montre pas de lien statistique entre le sexe et la survie avec une SG médiane de 18 mois chez l'homme et de 20 mois chez la femme. A l'inverse, l'étude publiée en 2014 par Taoili et coll. montrait une différence de survie entre les sexes avec une survie à 5 ans de 4,5% chez les hommes contre 13,4% chez les femmes, persistant après ajustement sur le sous-type histologique et l'âge. Cette différence était retrouvée dans la sous-population traitée par chirurgie. Elle n'était en revanche plus mise en évidence dans la sous-population n'ayant pas bénéficié de chirurgie, sans plus d'informations sur le type de traitement délivré. Cette étude rétrospective comportait de nombreuses données manquantes sur le sous-type histologique et le type de traitement, ce qui peut participer à nos différences de conclusion (60). En 2010, l'étude de Wolf et coll. évaluait une cohorte de 702 patients entre 1987 et 2008 ayant subi une pleuro-pneumonectomie élargie pour un MPM de type épithélioïde. Une meilleure survie chez la femme était mise en évidence avec un hazard ratio de 0,75 (IC95% [0,58-0,95]) après analyse multi-variée prenant en compte le stade et l'âge (61). Il est possible que notre étude manque de puissance pour mettre en évidence cette différence. Il est possible que l'apport de l'immunothérapie ait amélioré la survie globale, principalement chez l'homme, homogénéisant ainsi la survie entre les sexes.

Nous avons recherché une interaction entre le sexe, la survie et les facteurs pronostiques mis en évidence. Aucune interaction n'a été mise en évidence, ce qui signifie qu'être une femme ne modifie pas l'effet du sous-type histologique, du statut OMS, de l'impact de la 1^{ère} ligne, de la chimiothérapie ou de l'immunothérapie sur la survie.

Possible rôle du statut hormonal :

Le récepteur bêta aux œstrogènes (ER β) est présent au niveau de nombreux organes comme les os, le cerveau, le colon, l'endothélium, le rein, le poumon, la prostate. Il peut être oncogène ou suppresseur de tumeur, avec une implication variable dans la cancérogénèse selon le type de cancer. Par exemple, dans l'adénocarcinome pulmonaire, ER β est surexprimé dans le tissu tumoral. L'utilisation d'antagonistes des récepteurs à œstrogènes dans l'adénocarcinome pulmonaire semble être une piste thérapeutique intéressante (59). L'ER β semble pouvoir fonctionner comme un suppresseur de tumeur, en modulant les effets prolifératifs du récepteur à œstrogène α . L'étude de Pinton et coll. a étudié l'expression du ER β dans la tumeur de MPM. L'expression du ER β était identique entre les sexes et n'était présente que dans le sous-type histologique épithélioïde. Chez les patients présentant une tumeur épithélioïde, l'expression du ER β était associée à une meilleure survie (HR=0.1 IC95% [0.01-0.9]) (67).

Dans cette étude, nous n'avons pas étudié le possible lien entre la survie globale et le statut ménopausé des patientes ou avec la prise de traitements hormonaux substitutifs, l'information n'étant pas disponible dans le dossier médical.

Le statut BAP1

La protéine BAP1 est une protéine nucléaire ayant un rôle de débubiquitination, permettant de contrôler la structure de la chromatine. Elle a ainsi un rôle dans la régulation de la prolifération et dans le contrôle des dommages de l'ADN. Dans notre étude, il existait une perte d'expression de BAP1 chez 69% des femmes et chez 65,6% des hommes. La présence ou non de l'expression de BAP1 n'était pas connue chez 88 patients. En effet, la recherche de l'expression de BAP1 n'est réalisée de façon systématique par MESOPATH que depuis 2016, ce qui explique le nombre important de données manquantes. Dans la littérature, la perte d'expression de BAP1 est souvent acquise, retrouvée dans environ 60% des MPM, plus fréquemment dans les sous-types épithélioïdes (22). La perte d'expression de BAP1 germinale est associée à une meilleure survie dans le MPM (23). Cependant, le rôle pronostique de la perte d'expression sporadique de BAP1 n'est pas clair. Par exemple, l'étude de Pulford et al. a montré que la perte d'expression de BAP1 au niveau des biopsies de MPM était associée à une moins bonne survie avec une médiane de survie de 6 mois lorsque BAP1 n'était pas exprimée contre 11 mois lorsqu'elle était présente ($p=0.003$) (68). D'autres études ont montré qu'à l'inverse, une forte expression de BAP1 était associée à un mauvais pronostic (22,69), voir qu'il n'existait pas de lien entre l'expression de BAP1 et la survie (70). Ainsi, son interprétation doit être prudente. Des différences méthodologiques importantes existent entre ces études. Ainsi, les techniques de diagnostic du statut de BAP1 étaient variables avec l'utilisation de l'IHC et de l'immuno réactivité nucléaire utilisant des seuils différents. De plus, certaines études utilisaient uniquement les prélèvements par biopsie, d'autres utilisaient également la cytologie. Cette hétérogénéité peut expliquer les différences de résultats.

Les traitements

a) La chirurgie « radicale » dans le cadre d'un traitement multimodal

Dans notre étude, la survie était liée au type de traitement en 1^{ère} ligne avec un avantage pour la chirurgie, persistant après ajustement sur le statut OMS et le sous-type histologique. A ce jour, aucune étude randomisée n'a permis de démontrer la supériorité de la prise en charge chirurgicale par rapport à une prise en charge médicale (71). Son bénéfice a été montré dans plusieurs études observationnelles rétrospectives. Les patients tirant le plus bénéfice de la chirurgie étaient ceux ayant un MPM épithélioïde (18,72). Ainsi, toute prise en charge chirurgicale doit être réalisée dans des centres experts de MPM, dans le cadre d'une prise en charge multimodale, chez des patients très sélectionnés (petits stades, bon état général, faibles comorbidités) (3). L'étude MARS2, actuellement en cours, est une étude randomisée comparant la P/D associée à une chimiothérapie à une prise en charge par chimiothérapie seule (73).

b) La chimiothérapie

L'absence de réponse à la 1^{ère} ligne de chimiothérapie était un critère de mauvais pronostic avec une SG médiane de 5 mois dans le groupe progressateur contre 30 mois dans le groupe répondeur. Malheureusement, nous ne disposons pas à ce jour de facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie.

c) L'immunothérapie

Comme ce qui est appliqué dans le cancer bronchique non à petites cellules, le taux d'expression de PDL1 par la tumeur pourrait permettre de prédire la réponse ou non

à l'immunothérapie (74). Dans notre étude, le statut PDL1 était connu chez 13 patients, ce qui ne permettait pas de tirer de conclusions fiables.

Dans notre population, la réalisation d'une immunothérapie par nivolumab ou par association nivo+ipi, quelle que soit la ligne de traitement, est liée à une nette amélioration de la survie avec une SG médiane à 30 mois dans le groupe immunothérapie (IT) contre 14 mois pour le groupe n'ayant jamais bénéficié d'IT, (HR=0,46 IC95% [0,29-0,77]). De plus, le fait d'avoir un contrôle de la maladie sous IT montrait une nette amélioration de la survie avec une SG médiane non atteinte dans le groupe maladie contrôlée contre 23 mois dans le groupe progression (HR=4,48 IC95% [1,6-12,5]). L'immunothérapie semble être un traitement extrêmement prometteur, notamment en traitement de 2^{ème} ligne et plus. Cependant, dans notre étude, ces résultats peuvent être biaisés car l'IT était principalement réalisée dans le cadre d'essais thérapeutiques, donc chez des patients sélectionnés et en meilleur état général.

L'essai MAPS2, un essai de phase II randomisé, évaluait l'intérêt de l'association nivolumab + ipilimumab et celui d'une monothérapie par nivolumab chez des patients suivis pour un MPM après une 1^{ère} ligne par chimiothérapie. La SSP était de 4,0 mois avec le nivolumab et de 5,6 mois avec le nivo+ipi. Les données préliminaires montrent une SG médiane de 13,6 mois dans le groupe nivolumab et non atteinte pour l'association nivo-ipi à plus de 10 mois de suivi médian, soit nettement supérieur à tous les traitements proposés actuellement en 2^{ème} ligne et plus (75). Dans cette étude, le statut PDL1 positif ne prédisait pas une meilleure SSP ou SG. L'étude de phase 3 Checkmate 743, en cours, étudie l'association nivo-ipi en 1^{ère} ligne versus la CT par cisplatine pemetrexed (76).

V. Conclusion

Notre étude a mis en évidence des spécificités du mésothéliome pleural malin féminin, encore mal décrites dans la littérature.

La survie médiane des femmes était de 20 mois. Les spécificités du mésothéliome féminin concernent principalement les facteurs de risques. Une exposition à l'amiante était retrouvée de façon moins fréquente chez les femmes (et principalement d'origine non professionnelle) que chez les hommes. Il n'existe pas de différence liée au sexe en termes de réponse au traitement. La prise en charge du mésothéliome chez la femme doit donc être similaire à l'homme, mais en prenant soin de rechercher une exposition non professionnelle à l'amiante.

Bibliographie

1. Gallot C, Bonnet N, Chérié-Challine L. Déclaration obligatoire des mésothéliomes en France : principaux résultats, 2012-2013. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(3-4):47–54.
2. Gilg Soit A, Ducamp S, Gramond C, Audignon-Durand S, Pairon J-C, Chamming's S, et al. Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM), actualisation des principaux résultats. *Bull Epidemiol Hebd.* 2015;(3-4):28-3.
3. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, Vuyst P De, et al. Guidelines of the European Respiratory Society and the European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma. 2010;35(3):479–95.
4. Cowppli-Bony A, Uhry Z, Remontet L, Guizard A-V, Voirin N, Monnereau A, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine, 1989-2013. Partie 1 – Tumeurs solides. *Saint-Maurice Inst Veill Sanit.* 2016;274 p.
5. 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. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636–44.
6. Chérié-Challine L, Gilg Soit Ilg A, Grange D, Bousquet P-J, Lafay L. Dispositif national de surveillance des mésothéliomes intégrant la surveillance de leurs expositions : état des lieux des systèmes, enjeux de surveillance et recommandations. *Saint-Maurice Santé publique Fr* 2017. 2017;185 p.
7. Baris YI, Grandjean P. Prospective Study of Mesothelioma Mortality in Turkish Villages With Exposure to Fibrous Zeolite. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2006 Mar;98(6):414–7.
8. Grosse Y, Loomis D, Guyton KZ, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of fluoro-edenite, silicon carbide fibres and whiskers, and carbon nanotubes. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1427–8.
9. De Bruin ML, Burgers JA, Baas P, Van't Veer MB, Noordijk EM, Louwman MWJ, et al. Malignant mesothelioma after radiation treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2009;113(16):3679–81.
10. Farioli A, Ottone M, Morganti AG, Compagnone G, Romani F, Cammelli S, et al. Radiation-induced mesothelioma among long-term solid cancer survivors: a longitudinal analysis of SEER database. *Cancer Med.* 2016 May;5(5):950–9.
11. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet.* 2011 Aug;43(10):1022–6.
12. Baumann F, Flores E, Napolitano A, Kanodia S, Taioli E, Pass H, et al. Mesothelioma patients with germline BAP1 mutations have 7-fold improved

- long-term survival. *Carcinogenesis*. 2015;36(1):76–81.
13. 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. *Ann Oncol*. 2015;26:v31–9.
 14. Knuuttila A, Halme M, Kivisaari L, Kivisaari A, Salo J, Mattson K. The clinical importance of magnetic resonance imaging versus computed tomography in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 1998 Dec;22(3):215–25.
 15. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD. The 2015 world health organization classification of tumors of the pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol*. 2016;11(2):142–54.
 16. Scherpereel A. La conférence d'experts de la Société de pneumologie de langue française (SPLF) sur le mésothéliome pleural malin (MPM): des recommandations utiles et nécessaires. *Rev Mal Respir*. 2006;35(1–12):1765–71.
 17. Steele JPC, Fennell DA. Prognostic factors in mesothelioma. *Malig Mesothelioma Adv Pathog Diagnosis, Transl Ther*. 2005;19:416–29.
 18. Meyerhoff RR, Yang CFJ, Speicher PJ, Gulack BC, Hartwig MG, D'Amico TA, et al. Impact of mesothelioma histologic subtype on outcomes in the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Surg Res*. 2015;196(1):23–32.
 19. Husain, AN, Colby, T V., Ordóñez, NG, Allen, TC, Attanoos, RL, Beasley, MB, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jan 7;142(1):89–108.
 20. Ventii KH, Devi NS, Friedrich KL, Chernova TA, Tighiouart M, Van Meir EG, et al. BRCA1-associated protein-1 is a tumor suppressor that requires deubiquitinating activity and nuclear localization. *Cancer Res*. 2008;68(17):6953–62.
 21. Sage A, Martinez V, Minatel B, Pewarchuk M, Marshall E, MacAulay G, et al. Genomics and Epigenetics of Malignant Mesothelioma. *High-Throughput*. 2018;7(3):20.
 22. Forest F, Patoir A, Dal Col P, Sulaiman A, Camy F, Laville D, et al. Nuclear grading, BAP1, mesothelin and PD-L1 expression in malignant pleural mesothelioma: prognostic implications. *Pathology*. 2018;1–7.
 23. Wang Z, Wang X-Y, Li J, Zhu W-W. Prognostic and Clinicopathological Significance of *BAP1* Protein Expression in Different Types of Cancer—A Meta-Analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018 Feb;22(2):115–26.
 24. Cedrés S, Ponce-Aix S, Zugazagoitia J, Sansano I, Enguita A, Navarro-Mendivil A, et al. Analysis of expression of programmed cell death 1 ligand 1 (PD-L1) in malignant pleural mesothelioma (MPM). *PLoS One*. 2015;10(3):e0121071.
 25. Mansfield AS, Roden AC, Peikert T, Sheinin YM, Harrington SM, Krco CJ, et al. B7-H1 expression in malignant pleural mesothelioma is associated with sarcomatoid histology and poor prognosis. *J Thorac Oncol*. 2014;9(7):1036–40.

26. American Joint Committee on Cancer. Amin MB ed. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Springer; 2017.
27. Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2016;11(12):2089–99.
28. Rusch V, Baldini EH, Bueno R, De Perrot M, Flores R, Hasegawa S, et al. The role of surgical cytoreduction in the treatment of malignant pleural mesothelioma: Meeting summary of the International Mesothelioma Interest Group Congress, September 11-14, 2012, Boston, Mass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;145(4):909–10.
29. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, 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. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1304–12.
30. Opitz I. Management of malignant pleural mesothelioma-The European experience. *J Thorac Dis.* 2014;6(SUPPL.2):238–52.
31. Cao C, Tian D, Park J, Allan J, Pataky KA, Yan TD. A systematic review and meta-analysis of surgical treatments for malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer.* 2014;83(2):240–5.
32. Bovolato P, Casadio C, Billè A, Ardisson F, Santambrogio L, Ratto GB, et al. Does surgery improve survival of patients with malignant pleural mesothelioma?: A multicenter retrospective analysis of 1365 consecutive patients. *J Thorac Oncol.* 2014;9(3):390–6.
33. Verma V, Ahern CA, Berlind CG, Lindsay WD, Sharma S, Shabason J, et al. National Cancer Database Report on Pneumonectomy Versus Lung-Sparing Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(11):1704–14.
34. 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. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(3).
35. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, et al. Treatment of malignant pleural mesothelioma: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(13):1343–73.
36. Wald O, Sugarbaker DJ. New Concepts in the Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma. *Annu Rev Med.* 2018;(September):1–13.
37. de Perrot M, Wu L, Wu M, Cho BCJ. Radiotherapy for the treatment of malignant pleural mesothelioma. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):e532–42.
38. Intrapleural Photodynamic Therapy in a Multimodal Treatment for Patients With Malignant Pleural Mesothelioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Sep 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02662504?term=MesoPDT&rank=1>
39. Intracavitary Cisplatin-Fibrin Localized Chemotherapy After P/D or EPP for

- Malignant Pleural Mesothelioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Sep 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01644994>
40. Rosenzweig KE, Giraud P. Radiothérapie des mésothéliomes malins pleuraux. *Cancer/Radiothérapie*. 2017;21(1):73–6.
 41. 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. *J Clin Oncol*. 2016;34(23):2761–8.
 42. Clive AO, Taylor H, Dobson L, Wilson P, de Winton E, Panakis N, et al. Prophylactic radiotherapy for the prevention of procedure-tract metastases after surgical and large-bore pleural procedures in malignant pleural mesothelioma (SMART): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(8):1094–104.
 43. Bayman N, Ardron D, Ashcroft L, Baldwin DR, Booton R, Darlison L, et al. Protocol for PIT: a phase III trial of prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma following invasive chest wall intervention. *BMJ Open*. 2016 Jan 27;6(1):e010589.
 44. Zalcman G, Brosseau S, Scherpereel A. Prophylactic radiotherapy to prevent procedure-tract metastases. *Lancet Oncol*. 2016;17(10):e417.
 45. Maio M, Scherpereel A, Calabrò L, Aerts J, Perez SC, Bearz A, et al. Tremelimumab as second-line or third-line treatment in relapsed malignant mesothelioma (DETERMINE): a multicentre, international, randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(9):1261–73.
 46. Scherpereel A, Willemin M-C, Wasielewski E, Dhalluin X. Immunothérapie anti-tumorale dans le mésothéliome pleural malin. *Rev Mal Respir*. 2018;
 47. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10026):1405–14.
 48. Nintedanib (BIBF 1120) in Mesothelioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Sep 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01907100>
 49. Marchesi I, Bagella L. Targeting Enhancer of Zeste Homolog 2 as a promising strategy for cancer treatment. *World J Clin Oncol*. 2016;7(2):135.
 50. Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Malignant Mesothelioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Sep 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02860286>
 51. Bueno R, Gill RR, Lizotte PH, Sprott K, Jackman DM, Barlow J, et al. Effect of FAK inhibitor defactinib on tumor immune changes and tumor reductions in a phase II window of opportunity study in malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Clin Oncol*. 2017 May 20;35(15_suppl):8555–8555.
 52. Suivi post-professionnel après exposition à l'amiante. Audition publique. Texte complet. Haute Autorité de santé (HAS), 2010 ([www.has-sante.fr/portail/jcms/c_935546/ fr/suivi-post-professionnel- apres-exposition-a-l-](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_935546/fr/suivi-post-professionnel-apres-exposition-a-l)

amiante).

53. Recommandations de bonne pratique concernant la surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés ou ayant été exposés à des agents cancérogènes pulmonaires. *Pratiques et métiers TM 36. Réf Santé Trav.* 2016 ; 145 : 65-110.
54. Lacourt A, Brochard P, Ducamp S. Éléments techniques sur l'exposition professionnelle aux fibres d'amiante - Matrice emplois-expositions aux fibres d'amiante. *Inst Veill Sanit.* 2010;14p.
55. Lacourt A, Gramond C, Rolland P, Ducamp S, Audignon S, Astoul P, et al. Occupational and non-occupational attributable risk of asbestos exposure for malignant pleural mesothelioma. *Thorax.* 2014 Jun;69(6):532–9.
56. Goulard H, Homère J. Programme de surveillance post-professionnelle des artisans ayant été exposés à l'amiante (ESPrI). Retraités entre 2004 et 2008, artisans du Régime social des indépendants (RSI). Saint-Maurice : Institut de veille s.
57. Magnani C, Agudo A, González CA, Andrion A, Calleja A, Chellini E, et al. Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer.* 2000;83(1):104–11.
58. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, Mirabelli D, Terracini B, Magnani C. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect.* 2007;115(10):1401–5.
59. Mazières J, Rouquette I, Brouchet L. Cancer bronchique de la femme et de la femme enceinte: Vers une origine hormonale? *Rev Mal Respir.* 2007;24(8):983–97.
60. Taioli E, Wolf AS, Camacho-Rivera M, Flores RM. Women with malignant pleural mesothelioma have a threefold better survival rate than men. *Ann Thorac Surg.* 2014;98(3):1020–4.
61. Wolf AS, Richards WG, Tilleman TR, Chirieac L, Hurwitz S, Bueno R, et al. Characteristics of Malignant Pleural Mesothelioma in Women. *Ann Thorac Surg.* 2010 Sep;90(3):949–56.
62. Byrne MJ, Nowak AK. Modified RECIST criteria for assessment of response in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2004;15(2):257–60.
63. Liu B, van Gerwen M, Bonassi S, Taioli E. Epidemiology of Environmental Exposure and Malignant Mesothelioma. *J Thorac Oncol.* 2017;12(7):1031–45.
64. Goldberg M, Luce D. The health impact of nonoccupational exposure to asbestos: What do we know? *Eur J Cancer Prev.* 2009;18(6):489–503.
65. Marinaccio A, Corfiati M, Binazzi A, Di Marzio D, Scarselli A, Ferrante P, et al. The epidemiology of malignant mesothelioma in women: Gender differences and modalities of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 2018;75(4):254–62.
66. Hyland RA, Ware S, Johnson AR, Yates DH. Incidence trends and gender differences in malignant mesothelioma in New South Wales, Australia. *Scand J Work Environ Health* 2007;33(4):286–292. Objectives.
67. Pinton G, Moro L. Expression and therapeutic significance of estrogen receptor

- β in malignant pleural mesothelioma. 2017;3:7–9.
68. Pulford E, Huilgol K, Moffat D, Henderson DW, Klebe S. Malignant mesothelioma, BAP1 immunohistochemistry, and VEGFA: does BAP1 have potential for early diagnosis and assessment of prognosis? *Dis Markers* 2017: 1310478.
 69. Arzt L, Quehenberger F, Halbwedl I, Mairinger T, Popper HH. BAP1 protein is a progression factor in malignant pleural mesothelioma. *Pathol Oncol Res.* 2014;20(1):145–51.
 70. Zauderer MG, Bott M, Mcmillan R, Sima CS, Rusch V, Krug LM, et al. Clinical characteristics of patients with malignant pleural mesothelioma harboring somatic BAP1 mutations. *J Thorac Oncol.* 2013;8(11):1430–3.
 71. Treasure T, Lang-lazdunski L, Waller D, Bliss JM, Tan C, Entwisle J, et al. Extra-pleural pneumonectomy versus no extra-pleural pneumonectomy for patients with malignant pleural mesothelioma: clinical outcomes of the Mesothelioma and Radical Surgery (MARS) randomised feasibility study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):763–72.
 72. Rusch VW, 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.* 2012;7(11):1631–9.
 73. Trialists M, Lim E. OA 02.07 Surgical Selection in Pleurectomy Decortication for Mesothelioma – an Overview from Screening and Selection from MARS 2 Pilot. *J Thorac Oncol.* 2017 Nov 1;12(11):S1748.
 74. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823–33.
 75. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Dô P, Bylicki O, Monnet I, et al. Second- or third-line nivolumab (Nivo) versus nivo plus ipilimumab (Ipi) in malignant pleural mesothelioma (MPM) patients: Results of the IFCT-1501 MAPS2 randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2017 Jun 20;35(18_suppl):LBA8507-LBA8507.
 76. Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First Line Therapy in Unresectable Pleural Mesothelioma Patients -Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2018 Sep 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02899299?term=ca209-743&rank=1>

Annexes

Annexe 1 : stade TNM selon la 8^{ème} classification par l'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) (27)

T – Primary Tumour

T1	Tumour involving the ipsilateral parietal or visceral pleura only
T2	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: • diaphragmatic muscle • pulmonary parenchyma
T3 ¹	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: • endothoracic fascia • mediastinal fat • chest wall, with or without associated rib destruction (solitary, resectable) • pericardium (non-transmural invasion)
T4 ²	Tumour involving ipsilateral pleura (parietal or visceral pleura) with invasion involving at least one of the following: • chest wall, with or without associated rib destruction (diffuse or multifocal, unresectable) • peritoneum (via direct transdiaphragmatic extension) • contralateral pleura • mediastinal organs (oesophagus, trachea, heart, great vessels) • vertebra, neuroforamen, spinal cord or brachial plexus • pericardium (transmural invasion with or without a pericardial effusion)

N – Regional Lymph Nodes

NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastases
N1	Metastases to ipsilateral intrathoracic lymph nodes (includes ipsilateral bronchopulmonary, hilar, subcarinal, paratracheal, aortopulmonary, paraoesophageal, peridiaphragmatic, pericardial, intercostal and internal mammary nodes)
N2	Metastases to contralateral intrathoracic lymph nodes. Metastases to ipsilateral or contralateral supraclavicular lymph nodes

M – Distant Metastasis

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis present

Annexe 2 : stade OMS

Score OMS :

0 = Activité normale sans restriction

1 = Patient limité pour les activités physiques importantes mais ambulant et capable de mener un travail

2 = Patient incapable de travailler, alité < 50% du temps, capable de prendre soin de lui

3 = Patient alité > 50% du temps, capable de prendre soin de lui

4 = Patient incapable de prendre soin de lui-même

Annexe 3 Liste non exhaustive des groupes professionnels exposés à l'amiante d'après les données disponibles dans les monographies du CIRC et dans les fiches d'aide au repérage (FAR) de l'INRS (53)

Construction	Garages pour véhicules légers et poids lourds (réfection freins/embrayage) – FAR 2
Services à la personne et services ménagers	Industries des pâtes à papier et carton (entretien et nettoyage des équipements) – FAR 6
Autres mines	Peintres en bâtiment (rénovation) – FAR 8
Agriculture	Maçon fumiste (entretien et ramonage, réfection) – FAR 10
Commerces de détail et de gros restaurants, hôtels	Incinération d'ordures ménagères (réception des ordures ménagères, élimination des résidus) de manière exceptionnelle – FAR 11
Fabrication de denrées alimentaires	Porcelainerie (première cuisson, décastage du biscuit, cuisson de la décoration) de façon exceptionnelle – FAR 13
Transport terrestre	Fabrication d'objets en caoutchouc (maintenance des presses) – FAR 16
Pêche	Traitement thermique des métaux (revenu) – FAR 19
Electricité, gaz et vapeurs	Prothésistes dentaires (confection d'un modèle en matériau réfractaire, fonte et coulée des alliages) de manière exceptionnelle – FAR 24
Transport de l'eau	Démantèlement des véhicules hors d'usage (dépollution des véhicules) – FAR 26
Fabrication d'autres produits chimiques	Fabrication de produits béton (réception des matières premières, préparation du béton, prises d'échantillons) de façon exceptionnelle – FAR 27
Fabrication de matériel de transport	Nettoyage à sec (nettoyage des tissus, entretien et maintenance des équipements) mais de manière exceptionnelle – FAR 28
Services sanitaires et similaires	Démolition de bâtiments non industriels (préparation et installation du chantier, démantèlement sélectif, démolition) – FAR 29
Fabrication de machines, excepté électrique	Pose de revêtements routiers (préparation des chaussées) – FAR 30
	Plasturgie, injection ou moulage de thermodurcissables (maintenance) mais de manière exceptionnelle – FAR 35
	Plasturgie, injection thermoformage et extrusion de thermoplastiques (maintenance) mais de manière exceptionnelle – FAR 36
	Entretien et maintenance de chaudières (opération sur ou à proximité d'isolants thermiques) – FAR 37
	Maintenance des réseaux d'eaux et de gaz (travaux d'excavation, retrait de canalisations, entretien et maintenance sur les installations) – FAR 41
	Bijouterie et joaillerie (confection d'un modèle, assemblage de pièces) mais de manière exceptionnelle – FAR 43
	Ravalement et rénovation de façades (décapage des surfaces avant travaux, pose de revêtements extérieurs) – FAR 44
	Déformation à chaud des métaux (chauffage des pièces) – FAR 51
	Travaux d'étanchéité dans le BTP (retrait de matériaux d'étanchéité ou d'isolation) – FAR 52

Annexe 4 : tableau 30 de reconnaissance en maladie professionnelle. En rapport avec l'inhalation à l'amiante

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

Annexe 5 : Comparaison Femmes/Hommes des patients atteints de MPM selon des caractéristiques épidémiologiques et thérapeutiques.

	Femmes (n= 54)		Hommes (n=127)		p
	Moyenne	(DS)	Moyenne	(DS)	
Age (mois)	68,5	(12,3)	67,7	(8,8)	0,17
SG (mois)	24,6	(3,3)	22,6	(1,5)	0,7
SSP L1 (mois)	12	(10,9)	10,3	(9,5)	0,41
Type de L1					
Chirurgie	8	14,8	28	22	0,26
Chimiothérapie	38	70,4	91	71,6	0,86
Immunothérapie	3	5,5	5	4	
Soins Supports	5	9,3	3	2,4	0,053
Réponse L1					
Complète, partielle	15	29	33	27	0,14
Stabilité	25	48	75	61	
Progression	12	23	15	12	
L2					
Oui	23	60,5	76	71	0,7
Non	3	11,5	7	8,5	
Type de L2					
Chimiothérapie	16	61,5	51	61,4	0,89
Immunothérapie	7	26,9	25	30,1	
Soins Supports	3	11,5	7	8,4	
Accès à une IT					
Oui	11	20,3	31	24,4	0,56
Non	43	79,7	96	75,6	
Type IT					
Nivolumab	8	72,7	18	58,1	0,49
Nivo+ipi	3	27,3	13	41,9	
Réponse IT					
Contrôle	6	54,5	13	48,1	0,72
Progression	5	45,5	14	51,9	

AUTEUR : Ducrocq Camille

Date de Soutenance : 7 décembre 2018

Titre de la Thèse : Spécificités du mésothéliome pleural malin au sein de la population féminine suivie au Centre Hospitalier Universitaire de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2018

Cadre de classement : *médecine*

DES + spécialité : *pneumologie*

Mots-clés : mésothéliome – femme – amiante - immunothérapie

Contexte : Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une maladie rare, agressive, essentiellement liée à l'exposition à l'amiante. L'incidence chez la femme est trois à quatre fois moindre que chez l'homme. L'objectif de cette étude était d'identifier les spécificités épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques du MPM chez la femme.

Méthode : La population étudiée était suivie au centre hospitalier universitaire de Lille pour un MPM entre 2013 et 2017. Les différentes caractéristiques étaient relevées et comparées entre les femmes et les hommes. Des facteurs pronostiques ont été recherchés au sein de la population globale et pour les facteurs identifiés, une interaction a été recherchée entre ces différents facteurs, la survie et le sexe féminin.

Résultats : L'étude porte sur 54 femmes et 127 hommes. L'âge médian au diagnostic était de 71,5 ans chez les femmes et de 68,0 ans chez les hommes ($p=0,17$). La survie globale médiane était de 20 mois chez les femmes contre 18 mois chez les hommes ($p=0,78$). 18% des femmes étaient fumeuses contre 67,5% des hommes ($p<0,001$). Pour 22,2% d'entre elles, aucune exposition à l'amiante n'avait été retrouvée contre 12% des hommes ($p<0,001$). L'exposition était principalement professionnelle chez les hommes (84%) contre 38,8% chez la femme. L'exposition était uniquement non professionnelle chez 35% des femmes contre 3,2% des hommes ($p<0,001$). Les caractéristiques anatomopathologiques et thérapeutiques étaient similaires entre les deux sexes. Les facteurs pronostiques retrouvés étaient le sous-type histologique, le type de prise en charge en première ligne (L1), la réponse pendant la chimiothérapie en L1, l'inclusion dans un essai et l'accès à une immunothérapie au cours de la prise en charge. Aucune interaction entre le sexe féminin, ces variables et la survie n'était retrouvée.

Conclusion : Les spécificités du MPM féminin concernent essentiellement ses facteurs de risques. Les présentations cliniques et pathologiques restent proches de celle de l'homme. Il n'existe pas de différence liée au sexe en termes de pronostic ou de réponse au traitement. Ces données nous incitent donc à prendre en charge le mésothéliome féminin comme son équivalent masculin, mais appellent à mieux étudier notamment son oncogénèse afin de mettre en évidence de nouveaux facteurs favorisant et d'optimiser sa prise en charge.

Composition du Jury :

Président : Professeur A. SCHERPEREEL

Assesseurs : Professeur M-C. COPIN, Professeur A. CORTOT, Docteur S. HULO,

Directrice de thèse : Docteur M-C. WILLEMIN