

# Recommandations de la Société de Pneumologie de Langue Française sur le mésothéliome pleural

## Conférence d'experts – texte court

RevMalRespir@splf.org[1] 66, boulevard Saint-Michel, 75006 Paris, France.

### Comité d'organisation

Pr P. GODARD : Pneumologue, Montpellier, France

Pr B. HOUSSET : Pneumologue, Créteil, France, (*président SPLF*)

Pr B. CRESTANI : Pneumologue, Paris, France

Pr C-H. MARQUETTE : Pneumologue, Lille, France

Dr A. SCHERPEREEL : Pneumologue, Lille, France

### Président

Pr P. GODARD : Pneumologue, Montpellier, France

### Secrétariat

Mme F. DUGUET : Secrétaire SPLF, Paris, France

### Coordonnateur

Dr A. SCHERPEREEL : Pneumologue, Lille, France

### Experts

Pr P. ASTOUL : Pneumologue, Marseille, France

Dr T. BERGHMANS : Médecine Interne et Oncologie médicale, Bruxelles, Belgique

Dr G. BONARDEL : Médecine nucléaire, Paris, France

Dr JM. BRECHOT : Pneumo-Oncologue, Bobigny, France

Pr P. BROCHARD : Pathologie professionnelle, Bordeaux, France

Pr MC. COPIN : Anatomopathologiste, Lille, France

Pr G. DABOUIS : Pneumologue, Nantes, France

Dr AY. DELAJARTRE : Anatomopathologiste, Nantes, France  
Dr M. DERZELLE : Psychologue et Psychanalyste, Reims, France  
Pr M. FOURNIER : Pneumologue, Clichy, France  
Dr A. FRATICELLI : Pneumologue, Marseille, France  
Pr F. GALATEAU-SALLE : Anatomopathologiste, Caen, France (*Groupe Mesopath*)  
Pr R. GIUDICELLI : Chirurgien thoracique, Marseille, France  
Dr F. GRASSIN : Pneumologue, Brest, France  
Dr M. GREGOIRE : Directeur de Recherche, Nantes, France  
Dr L. GREILLIER : Pneumologue, Marseille, France  
Pr D GRUNENWALD : Chirurgien thoracique, Paris, France  
Pr J. GUIGAY : Pneumo-Oncologue, Villejuif, France  
Pr C. HENNEQUIN : Radiothérapeute, Paris, France  
Dr MC. JAURAND : Directeur de Recherche, INSERM U674, Paris  
Dr K. KERROU : Médecine Nucléaire, Paris, France  
Pr Y. LAJAT : Neurochirurgien, Nantes, France  
Pr F. LAURENT : Radiologue, Bordeaux, France  
Dr F. LE PIMPEC-BARTHES : Chirurgien thoracique, Paris, France  
Dr C. LE PECHOUX : Radiothérapeute, Villejuif, France  
Dr D. LEROUGE : Radiothérapeute, Caen, France  
Dr J. MARGERY : Pneumo-Oncologue, Metz, France  
Dr O. MENARD : Pneumologue, Nancy, France  
Pr JL. MICHAUD : Chirurgien thoracique, Nantes, France  
Pr MORERE : Oncologue médical, Bobigny, France  
Dr F. NATALI : Pneumologue, Brest, France  
Pr JC. PAIRON : Pathologie professionnelle, Créteil, France  
Dr M. PEROL : Pneumologue, Lyon, France  
Pr H. PORTE : Chirurgien thoracique, Lille, France  
Dr P. POULAIN : Anesthésiste, Paris, France  
Dr G. ROBINET : Pneumo-Oncologue, Brest, France  
Dr P. RUFFIE : Pneumo-Oncologue, Villejuif, France  
Pr R. SALMI : Santé Publique, Bordeaux, France  
Dr S. TRÖGLIC : Radiologue, Nantes, France  
Dr JM. VIGNAUD : Anatomopathologiste, Nancy, France  
Pr. G. ZALCMAN : Pneumologue, Caen, France

**Comité de relecture**

Pr J. AMEILLE : Pathologie professionnelle, Garches, France

Pr A. BERGERET, Médecine du Travail, Lyon, France (*président SFMT*)

Pr B. CRESTANI : Pneumologue, Paris, France

Pr P. GODARD : Pneumologue, Montpellier, France

Pr B. HOUSSET : Pneumologue, Créteil, France (*président SPLF*)

Pr C-H. MARQUETTE : Pneumologue, Lille, France

Pr J-C MEURICE : Pneumologue, Poitiers, France

Pr V. WESTEEL : Pneumologue, Besançon, France

**Travail réalisé en partenariat avec les Sociétés Françaises de Pathologie, de Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire et de Médecine du Travail.**

# Préambule

Le Comité d'Organisation, au cours d'une première réunion, a identifié six questions principales à aborder par la conférence. Un groupe de travail a été constitué afin de répondre à chacune des questions. Les animateurs de chaque groupe ont été sollicités par le comité d'organisation qui a également sollicité les experts sur les conseils des animateurs. Pour chaque groupe de travail, un sous-groupe chargé de la bibliographie a réalisé une revue exhaustive de la littérature, fournie à tous les experts. Pour chaque question, les animateurs, grâce au travail de leurs experts, ont rédigé des textes longs sur chacune des questions, textes qui seront publiés dans un « Fascicule Actualités » de la *Revue des Maladies Respiratoires*, dans les semaines à venir.

À l'issue de ce travail, le Comité d'Organisation et les animateurs ont proposé une première version de recommandations, qui ont fait l'objet d'un vote de l'ensemble des experts (vote selon 3 niveaux de réponse : *tout à fait d'accord*, *pas tout à fait d'accord* et en *total désaccord*). Des recommandations consensuelles (c'est-à-dire plus de 85 % *tout à fait d'accord* et moins de 10% de réponses en *total désaccord*) ont été ainsi identifiées. D'autres recommandations, non consensuelles à l'issue du premier vote, ont fait l'objet de discussions lors d'une seconde réunion plénière. Un second vote a permis d'aboutir à un premier texte court, qui a été relu et validé par les animateurs. Ce texte court a fait l'objet d'une publication anticipée sur le site de la *Revue des Maladies Respiratoires*, pour permettre au public de la séance du 27 janvier 2006 à Nice lors du 10<sup>e</sup> Congrès de Pneumologie de Langue Française de préparer ses remarques.

Le niveau de chacune des recommandations a été coté selon la grille proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS, ex-ANAES) en grade A, B ou C selon les modalités suivantes

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve (niveau de preuve 1), par exemple essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur, méta-analyse d'essais randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ; exceptionnellement, un grade A a été attribué par les experts à une recommandation reposant sur des preuves scientifiques moindres mais correspondant à un « message fort » délivré par la Conférence d'experts
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve (niveau de preuve 2), par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, méta-analyse de méthodologie critiquable, études comparatives non randomisées mais bien menées, études de cohorte ;
- une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins (niveau de preuve 3), séries de cas (niveau de preuve 4) ;
- en l'absence de précision, les recommandations proposées reposent sur un accord professionnel au sein du groupe de travail et du groupe de lecture (avis d'experts).

## Question 1 : Comment évaluer une exposition à l'amiante et identifier une population à risque?

### QUESTION 1 : Quels sont les facteurs de risque associés au mésothéliome pleural, permettant d'identifier des populations à risque?

Deux facteurs de risque sont aujourd'hui clairement établis vis-à-vis du mésothéliome pleural : l'amiante et l'ériionite. En revanche, d'autres facteurs de risque du mésothéliome pleural ont été évoqués : il s'agit d'autres fibres minérales (fibres céramiques réfractaires), des radiations ionisantes, et du virus SV40.

- Le rôle de l'amiante comme principal agent étiologique du mésothéliome pleural est acquis. Il est donc recommandé de cibler les populations exposées à l'amiante comme principale population à risque (A).

Il existe une différence importante dans le risque de mésothéliome attribuable à l'amiante entre les hommes et les femmes. L'origine de cette différence de prévalence d'identification des expositions à l'amiante n'est pas clairement identifiée à ce jour. On ne peut affirmer qu'elle résulte uniquement d'erreurs d'identification des expositions à l'amiante, notamment dans les situations d'expositions faibles et environnementales

- Il est donc recommandé de continuer les recherches sur les autres facteurs étiologiques potentiels, notamment dans les populations de sexe féminin en raison de la moindre prévalence des expositions à l'amiante (A).

Des facteurs de susceptibilité génétique pourraient contribuer au développement de mésothéliome. Cette hypothèse repose essentiellement sur des observations de cas familiaux de mésothéliomes. Néanmoins, actuellement il n'y a pas de gène candidat identifié prédisposant au mésothéliome.

### QUESTION 2 : Quelles sont les méthodes utilisables pour évaluer une exposition à l'amiante ?

La probabilité de voir apparaître un mésothéliome dans les suites d'une exposition à l'amiante dépend de deux paramètres :

- d'une part le délai écoulé par rapport au début de l'exposition ;
- d'autre part, la dose cumulée d'amiante exprimée en fibres / ml d'air x nombre d'années d'exposition. Cette formule prend en compte la somme des épisodes d'exposition, chaque épisode étant évalué par le produit entre la concentration moyenne d'exposition pendant l'épisode et la durée de cet épisode.

Pour estimer ces deux paramètres, deux méthodes peuvent être mises en œuvre : l'anamnèse professionnelle et environnementale et la biométrie.

Dans la pratique, il importe de distinguer les modalités de l'évaluation des expositions dans trois circonstances :

- la réparation, pour laquelle la réglementation actuelle n'impose pas de reconstituer les expositions de manière précise, contrairement à ce qui était exigé jusque dans un passé récent
- le dépistage, qui ne doit s'adresser qu'à des personnes dont l'exposition est avérée

- les enquêtes épidémiologiques, où toute erreur de classification peut entraîner soit un biais systématique (surestimation des expositions chez les cas par rapport aux témoins), soit une tendance à la sous-estimation du risque réel (erreurs également réparties chez les cas et les témoins).

Le choix des outils d'évaluation de l'exposition dépendra donc de leur finalité, chaque outil étant adapté à un type précis d'étude.

Il n'est pas possible d'établir de liste exhaustive des métiers ou secteurs d'activité associés à un risque accru de mésothéliome pleural, à partir des données de la littérature. On note toutefois que plusieurs métiers ont été associés à un risque relatif supérieur à 2, de façon reproductible. C'est le cas par exemple des plombiers-tuyauteurs, des électriciens, des charpentiers-ébénistes, et de diverses professions de la construction. De façon analogue, de nombreux secteurs d'activité sont associés à un risque accru de mésothéliome dans de multiples études : chantiers navals, industrie de production et manufacture d'articles en amiante, industrie de la construction, etc. La liste des situations d'exposition en vue d'une identification « simplifiée » des expositions antérieures ne saurait être restreinte à ces seuls métiers ou secteurs.

- L'anamnèse professionnelle et environnementale est l'outil fondamental pour repérer les expositions à l'amiante. Elle devrait être systématiquement utilisée chez tout patient atteint de mésothéliome pleural (A).
- Son exploitation nécessite néanmoins une approche par des structures spécialisées comme les Consultations Spécialisées en Pathologie Professionnelle, lorsque les expositions à l'amiante ne sont pas évidentes (avis d'experts).
- L'activité professionnelle (secteur d'activité et métier) considérée comme possiblement à l'origine de l'exposition à l'amiante devrait systématiquement figurer dans le dossier personnel du patient (avis d'experts).
- Le clinicien peut se référer à des listes de secteurs d'activités, de professions et de gestes professionnels exposant à l'amiante pour évaluer l'importance de l'exposition (<http://www.sante-securite.travail.gouv.fr/mediatheque/pdf/medecin%20travail.pdf>) (C).

La biométrie consiste en une quantification de l'amiante (corps asbestosiques en microscopie optique, ou fibres d'amiante en microscopie électronique à transmission avec analyse chimique élémentaire) dans des échantillons biologiques (poumon, liquide de lavage broncho-alvéolaire, expectoration), permettant, le cas échéant, d'identifier des sujets ayant un niveau de rétention d'amiante anormalement élevé dans l'arbre respiratoire (et témoignant d'une exposition antérieure anormale quelle que soit son origine).

La mise en œuvre de la biométrie (recherche de corps asbestosiques dans des prélèvements biologiques) n'est pas nécessaire aux approches cliniques courantes (diagnostic et réparation médico-légale) dans le domaine du mésothéliome pleural. En revanche, l'outil biométrique (en microscopie optique ou électronique) garde son utilité pour les protocoles de recherche et les études à visée étiologique.

Une biométrie négative (niveaux de rétention de corps asbestosiques en microscopie optique ou de fibres identifiées en microscopie électronique inférieurs aux valeurs-seuils) ne permet pas d'éliminer une exposition avérée.

- Dans une optique de repérage de populations à risque de mésothéliome pleural, susceptibles d'être incluses dans des programmes de dépistage, la seule méthode biométriologique envisageable serait la recherche des corps asbestosiques dans l'expectoration (avis d'experts).
- Cependant, il n'est pas démontré à ce jour que l'analyse biométriologique des corps asbestosiques dans l'expectoration apporte des informations supplémentaires par rapport à une anamnèse bien conduite pour le repérage des expositions avérées à l'amiante en population générale (avis d'experts).

### **QUESTION 3 : Y-a-t-il une place pour le dépistage du mésothéliome? Si oui avec quels outils?**

Pour qu'un programme de dépistage soit indiqué, il faut que la détection de la maladie puisse être suivie d'une intervention efficace. L'efficacité et l'innocuité du programme de dépistage, comprenant l'ensemble des démarches de diagnostic précoce et de traitement chez les personnes détectées (quand l'intervention concerne la personne dépistée) et l'ensemble des mesures de précaution prises, doivent avoir été démontrées. Comme pour n'importe quelle action de santé, l'efficacité du programme de dépistage est définie comme un rapport avantages/inconvénients plus grand pour une population soumise au dépistage que pour une population qui n'y serait pas soumise.

La démonstration de cette efficacité doit respecter les critères habituels de causalité.

Lors de la Conférence de consensus pour l'élaboration d'une stratégie de surveillance médicale clinique des personnes exposées à l'amiante, le jury avait conclu que l'impact médico-social du dépistage du mésothéliome devait être évalué (Conférence de consensus, 1999).

Compte-tenu des données actuellement disponibles sur le mésothéliome pleural (fréquence, pronostic, thérapeutique) et des performances (sensibilité, spécificité) des outils de dépistage (imagerie thoracique, marqueurs biologiques) qui peuvent être mis en œuvre, l'intérêt médical et de santé publique d'un dépistage n'est pas à ce jour démontré.

Deux types d'approches peuvent être envisagées : l'imagerie thoracique et les marqueurs biologiques.

- La radiographie de face en incidence postéro-antérieure en position debout est peu sensible pour la détection d'un épanchement pleural de faible ou moyenne abondance.
- L'échographie est une technique simple et sensible pour détecter un épanchement pleural mais n'offre pas une analyse complète de la cavité pleurale.
- L'épanchement pleural et l'épaississement pleural sont les deux signes susceptibles de traduire la présence d'un mésothéliome sur un examen tomodensitométrique thoracique (TDM).
- L'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) ne se conçoivent pas actuellement, compte tenu de leur coût et de leur disponibilité, comme des techniques de dépistage.

Le suivi post-professionnel proposé aux personnes antérieurement exposées à l'amiante va comporter de plus en plus fréquemment une TDM thoracique initiale à partir de l'âge de 50 ans (selon un protocole d'examen et de lecture spécifique). Si la découverte d'un épanchement pleural conduit à une procédure diagnostique codifiée (comportant notamment

une thoroscopie avec biopsies), la stratégie d'exploration complémentaire des épaissements pleuraux ne fait pas l'objet d'un consensus validé.

- Lorsqu'un examen tomodensitométrique a mis en évidence une anomalie, il est indispensable qu'une stratégie d'exploration diagnostique complémentaire soit proposée et évaluée afin de préciser l'intérêt ou non des marqueurs biologiques, l'intérêt ou non de la TEP, de l'IRM, et la périodicité de ces examens (A).
- Une étude pilote devrait être proposée en ce sens à partir des 4 régions impliquées dans le programme expérimental de surveillance post-professionnelle « amiante », programme mis en place après la Conférence de Consensus de 1999 (avis d'experts).

L'intérêt de l'utilisation de marqueurs sériques reflétant la prolifération de cellules mésothéliales tumorales a été relancé, avec la mise en évidence d'une augmentation du taux de peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP) ou d'ostéopontine dans le sérum de patients présentant un mésothéliome pleural. Néanmoins, le caractère très limité des informations disponibles ne permet pas de disposer d'une évaluation satisfaisante de la sensibilité (fonction du type de différenciation cellulaire et de l'importance de la prolifération) ni de la spécificité (présence du marqueur dans d'autres pathologies tumorales ou non).

➤ A partir des informations disponibles aujourd'hui, la performance diagnostique des marqueurs biologiques du mésothéliome pleural ne peut être considéré comme suffisamment évaluée. De ce fait, il est recommandé à ce jour de ne pas utiliser les marqueurs biologiques disponibles dans une perspective de dépistage systématique du mésothéliome pleural, y compris dans les populations exposées (A).

## Question 2 : Quels critères diagnostiques pour le mésothéliome pleural ?

### 2.1. Méthodes diagnostiques.

#### Question 1 : Y a-t-il des critères diagnostiques cliniques ?

Les manifestations cliniques sont peu spécifiques et tardives, ne survenant qu'à un stade avancé de l'évolution de la tumeur. Les seuls éléments évocateurs du diagnostic positif de mésothéliome pleural sont l'apparition d'une douleur, d'une rétraction ou d'une masse palpable thoracique unilatérale chez un patient aux antécédents d'exposition aux fibres d'amiante.

- Il est recommandé de ne pas fonder le diagnostic de mésothéliome pleural sur des critères cliniques (A).

#### Question 2 : Y a-t-il des critères diagnostiques d'imagerie ?

La radiographie thoracique n'est anormale qu'à un stade avancé du mésothéliome pleural, avec dans la majorité des cas un épanchement pleural liquidien unilatéral non spécifique. La radiographie thoracique est peu coûteuse mais ses caractéristiques diagnostiques (sensibilité, spécificité) sont insuffisantes.

- Il est recommandé de ne pas fonder le diagnostic de mésothéliome pleural sur la radiographie thoracique (A).

La tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdominale est un examen clé de l'imagerie diagnostique du mésothéliome pleural. Elle ne permet pas un diagnostic de certitude mais certains aspects (épaississements pleuraux festonnés circonférentiels, avec atteinte des scissures) sont évocateurs. La TDM est peu ou pas contributive en cas de pleurésie importante (image non spécifique). La TDM permet également avant la thoroscopie d'apprécier l'extension à la paroi, au péricarde, au diaphragme, aux structures médiastinales, aux ganglions loco-régionaux et permet de rechercher des métastases sous-diaphragmatiques. C'est l'examen de référence pour le suivi longitudinal des patients.

- Il est recommandé de réaliser, après évacuation de l'épanchement pleural éventuel, une TDM thoraco-abdominale hélicoïdale multibarrettes avec des reconstructions sagittales et frontales, pour le diagnostic et l'évaluation du stade du mésothéliome pleural (A).

L'imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) n'est pas de réalisation systématique, contrairement à la TDM. Si l'IRM ne permet pas le diagnostic de mésothéliome, elle peut aider à préciser l'extension de la tumeur aux tissus et organes de voisinage. Son usage est donc habituellement réservé aux patients candidats à une chirurgie d'exérèse. Les performances diagnostiques de l'IRM pour l'extension au diaphragme et/ou à la paroi ont été jugées meilleures que celles de la TDM hélicoïdale. Cependant, aucune étude n'a pour l'instant apprécié l'apport de la TDM multibarrettes dans le bilan d'extension du mésothéliome pleural. Les études comparatives IRM / stadification sur pièce opératoire démontrent les limites de l'IRM. Il existe comme pour la TDM une sous évaluation du N et du T chez les patients opérés.

- Il n'est pas recommandé d'effectuer une IRM thoracique à titre systématique pour le diagnostic du mésothéliome pleural (C).

La tomographie par émission de positons (TEP) permet de mettre en évidence le plus souvent un hypermétabolisme du mésothéliome pleural, des adénopathies métastatiques et des métastases. Ses caractéristiques diagnostiques sont jugées insuffisantes. La place exacte de la TEP couplée à la TDM et son rôle exact dans le diagnostic du mésothéliome pleural restent à déterminer.

- Pour le diagnostic du mésothéliome pleural, il n'est pas recommandé d'effectuer systématiquement une TEP (avis d'experts).

### **QUESTION 3 : Y a-t-il des critères diagnostiques d'analyse du liquide pleural ?**

L'étude du liquide pleural est insuffisante pour le diagnostic de certitude de mésothéliome pleural. Aucun dosage dans le liquide pleural n'a de caractère discriminant suffisant pour être retenu. Toutefois la valeur du dosage dans le liquide pleural des peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP) et de l'ostéopontine doit faire l'objet d'une évaluation.

- Il est recommandé de ne pas fonder le diagnostic de mésothéliome pleural sur l'analyse du liquide pleural (A).

La nécessité de réaliser un repérage des points de ponction pleurale pour irradiation prophylactique en cas de confirmation de mésothéliome pleural doit être réévaluée en tenant compte des stratégies thérapeutiques ultérieures.

### **QUESTION 4 : Quelle est la place des biopsies transpariétales ?**

- Les biopsies transpariétales avec ou sans repérage par TDM ou échographie ne sont pas recommandées dans le diagnostic du mésothéliome pleural sauf pour les patients pour lesquels une thoracoscopie ne peut être envisagée (A).

### **QUESTION 5 : Quelle est la place des biopsies ganglionnaires ?**

Sur le plan histologique, il faut signaler le risque de confusion possible entre mésothéliome pleural et drainage lymphatique ganglionnaire de cellules mésothéliales normales issues d'un épanchement. Dans de rares cas le diagnostic de mésothéliome pleural peut être porté sur la biopsie d'une adénopathie superficielle, mais l'avis d'un panel d'experts est alors indispensable.

- Il est recommandé de ne pas porter le diagnostic de mésothéliome pleural sur des biopsies ganglionnaires sans validation par un panel d'experts anatomopathologistes (Mesopath) (A).

### **QUESTION 6 : Y a-t-il des marqueurs diagnostiques biologiques du mésothéliome pleural ?**

Aucun marqueur tumoral ne peut à ce jour être retenu comme fiable. Le dosage sanguin et/ou dans le liquide pleural des peptides solubles apparentés à la mésothéline (Soluble mesothelin-related peptides, SMRP) paraît prometteur : son taux semble corrélé à la masse tumorale. Toutefois la valeur diagnostique du dosage de la SMRP et de l'ostéopontine doit faire l'objet d'une évaluation.

- Il est recommandé de poursuivre les recherches sur les nouveaux marqueurs solubles comme les SMRP et l'ostéopontine afin de déterminer leur place dans le diagnostic du mésothéliome pleural (A).

**QUESTION 7 : Quelle est la place de la thoracoscopie dans le diagnostic du mésothéliome pleural ?**

La thoracoscopie est l'examen le plus performant pour faire le diagnostic de mésothéliome devant une suspicion clinique et radiologique. Le rendement diagnostique est supérieur à 90% et les complications surviennent dans moins de 10% des cas.

- Il est recommandé, sauf contre-indications liées à l'état du patient ou à une impossibilité technique (symphyse pleurale), de réaliser une thoracoscopie pour le diagnostic de mésothéliome pleural (A).

**QUESTION 8 : Quelle est la place de l'exploration chirurgicale (thoracotomie) dans le diagnostic du mésothéliome pleural ?**

Un abord direct de la plèvre par mini-thoracotomie permet d'obtenir, notamment en cas d'absence de pleurésie, des fragments tissulaires permettant une analyse anatomopathologique satisfaisante.

- Elle doit être réservée aux cas de suspicion de symphyse pleurale ne permettant pas la réalisation d'une thoracoscopie (A).

## 2-2. Critères diagnostiques anatomopathologiques.

### CONTEXTE

Le diagnostic du mésothéliome, tumeur maligne développée aux dépens des cellules qui tapissent les cavités séreuses, est anatomopathologique. Il est réputé pour être difficile, car les causes d'erreurs par excès et par défaut sont nombreuses.

La présentation macroscopique est assez évocatrice mais d'autres tumeurs malignes peuvent se révéler par des aspects pseudo-mésotéliomateux (thymomes, carcinomes, lymphomes, angiosarcomes... etc.). De plus, la présentation histologique est bien définie par la nouvelle classification internationale des tumeurs de la plèvre OMS 2004, mais cette tumeur dans un grand pourcentage de cas revêt des aspects très variés et trompeurs, et simule des lésions bénignes de la plèvre ou des lésions métastatiques. Si le mésothéliome est rare (fréquence dans une population non exposée < 1 cas/million d'habitants par an ; environ 100 cas/million /an chez les hommes exposés ; incidence entre 700 et 1000 cas/ an en France) en population générale, les métastases pleurales des cancers sont très fréquentes. 150 000 métastases sont dénombrées chaque année aux USA (rapport de 1/~50 avec un mésothéliome). Les cancers bronchopulmonaires et les cancers mammaires sont les deux tumeurs qui métastasent le plus fréquemment à la plèvre (respectivement dans 7 à 15% et 7 à 11%), et dont la morphologie prête le plus souvent à confusion avec celle d'un mésothéliome sur la coloration standard à l'hémalum éosine safran. Ces erreurs représentent 13% des cas exclus après la procédure de validation diagnostique mise en place en France par le Groupe anatomopathologique d'aide au diagnostic du Mésothéliome (Mesopath) dans le cadre du Programme National de Surveillance des Mésothéliomes (PNSM 1998-2007).

La qualité du diagnostic tend à s'améliorer avec le temps, en raison d'une meilleure attention des médecins, notamment des pneumologues et des pathologistes, vis-à-vis de cette pathologie et des progrès des méthodes anatomopathologiques de diagnostic.

### QUESTION 1 : Quels prélèvements pour quelle présentation clinique ?

L'épanchement pleural étant au premier plan du tableau clinique, la cytologie est souvent le premier examen réalisé dans la démarche diagnostique.

- La recommandation (en accord avec celle formulée par le Panel International des Mésothéliomes) est de ne pas certifier un diagnostic de mésothéliome sur une cytologie seule en raison du risque trop important d'erreurs diagnostiques (A).

Le diagnostic de mésothéliome sur biopsies à l'aiguille fine (aiguilles d'Abrams ou de Castelain) pose les mêmes problèmes que ceux rencontrés avec le matériel cytologique. Un diagnostic de certitude peut être posé si le matériel est représentatif de la tumeur et en quantité suffisante pour permettre une étude immunohistochimique.

- Les biopsies à l'aiguille fine ne sont pas recommandées pour le diagnostic de mésothéliome en raison d'une sensibilité faible (environ 30%). La thoracoscopie doit être préférée permettant un diagnostic dans plus de 90% des cas (A).
- En présence de plaques fibrohyalines, il est recommandé de réaliser des biopsies en bordure de la plaque lors de la thoracoscopie (avis d'experts).

- Devant une plèvre uniformément fine, l'exploration visuelle complète de la plèvre est recommandée et nécessite des biopsies sous forme de lambeaux de plèvre. (avis d'experts).
- Il est recommandé de ne pas faire le diagnostic de mésothéliome pleural sur un examen extemporané (A).

#### **QUESTION 2 : Quelle classification faut-il utiliser ?**

- Il est recommandé d'utiliser la classification de l'OMS 2004 des tumeurs mésothéliales qui a seule valeur de référence pour le diagnostic, le pronostic et la prise en charge des patients (A).

#### **QUESTION 3 : Faut-il faire une analyse immunohistochimique complémentaire de l'examen morphologique ? Quand ? Avec quels marqueurs immunohistochimiques pour quelles variantes histologiques ? Combien d'anticorps doivent être utilisés ?**

- Il est recommandé de toujours fonder le diagnostic de mésothéliome pleural sur une analyse immunohistochimique (A).
- Le Panel International des Mésothéliomes a mis en place des recommandations. Celles-ci sont d'utiliser deux marqueurs à valeur diagnostique positive de mésothéliome (parmi des marqueurs tels que les anti-calrétinine : signal nucléaire, les anti-WT1 : signal nucléaire, les anti-EMA : signal membranaire, ou encore pour le mésothéliome épithélioïde, l'anti-CK5/6) et deux marqueurs à valeur diagnostique négative (Ber-EP4 : signal membranaire, anti-TTF1 : signal nucléaire, anti-ACE monoclonal, B72-3, anti-RO/RP, anti-EMA : marquage cytoplasmique) pour valider le diagnostic (A).
- Pour les formes sarcomatoïdes, il est nécessaire d'utiliser deux anticorps anti-cytokératines de large spectre, la négativité de l'immunomarquage par un seul anticorps n'éliminant pas le diagnostic (avis d'experts), et deux marqueurs à valeur négative (tels que l'anti-CD34 et le BCL2, anti-desmine, anti-PS100) pour certifier ce diagnostic (A).

#### **QUESTION 4 : Faut-il faire un examen en microscopie électronique ? Quand faut-il pratiquer cet examen ?**

- La microscopie électronique est un examen onéreux et ne doit pas être systématiquement réalisé pour valider le diagnostic de mésothéliome. Il conserve, par contre toute sa valeur dans les tumeurs d'aspect épithélial où l'analyse immunohistochimique est défailante et dans certaines tumeurs d'aspect sarcomatoïde. La présence de microvilli longues et fines est un argument fort en faveur du diagnostic de mésothéliome (A).

#### **QUESTION 5 : Quelle est la place de la biologie moléculaire : quand faut-il la pratiquer et quels types d'analyses faut-il demander ? Faut-il congeler systématiquement des prélèvements pour la tumorotheque ?**

- Il n'y a pas d'indication à congeler du tissu pleural tumoral à des fins sanitaires (diagnostique et thérapeutique). En revanche, il est recommandé de congeler du

matériel tissulaire au titre de la recherche pour l'amélioration de la connaissance (marqueurs de progression tumorale, marqueurs de résistance à la chimiothérapie, mise en place de thérapies ciblées) (A).

**QUESTION 6 : Faut-il demander l'avis d'un panel de relecture devant une suspicion de mésothéliome pleural (Mesopath) ?**

La France a mis en place dans le cadre de son programme national de surveillance des mésothéliomes (PNSM 1998-2007) une procédure de validation du diagnostic histologique par le Groupe anatomopathologique d'aide au diagnostic du Mésothéliome (Mesopath).

- Il est recommandé de demander une relecture par un panel d'experts pour les patients inclus dans des essais thérapeutiques randomisés ou en cas de doute diagnostique (avis d'experts).

### **Question 3 : Quel bilan pré-thérapeutique faut-il proposer à un patient porteur d'un mésothéliome pleural malin ?**

#### **QUESTION 1 : Quel est le bilan de tout nouveau patient porteur d'un mésothéliome pleural lors de la prise en charge initiale ?**

- Il est recommandé de réaliser un bilan minimal comprenant : un examen clinique, une radiographie de thorax, une TDM thoraco-abdominale avec injection de produit de contraste (après évacuation du liquide pleural), une thoracoscopie avec un compte rendu standardisé, l'examen anatomo-pathologique statuant sur le type histologique (B).
- A visée de recherche, il est souhaitable d'inclure dans le bilan biologique les marqueurs pronostiques en cours d'évaluation (peptides solubles apparentés à la mésothéline (SMRP), ostéopontine...) (B).

#### **QUESTION 2 : Quel bilan complémentaire non invasif doit être réalisé si une indication de pleuropneumectomie élargie (PPE) est envisagée ?**

- Il est recommandé de compléter le bilan pré-thérapeutique par une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) du thorax (facultative), une tomographie par émission de positons (TEP), des explorations fonctionnelles respiratoires, une scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion et une échographie cardiaque (B).

#### **QUESTION 3 : Quelles procédures invasives complémentaires peuvent être discutées en pré-opératoire lorsqu'une indication de PPE est envisagée?**

- La thoracoscopie controlatérale et la laparoscopie ne sont pas recommandées systématiquement. L'envahissement ganglionnaire extrapleurale contre-indiquant la PPE, on recommande la réalisation d'une médiastinoscopie si les examens par TDM et/ou TEP sont évocateurs d'une extension ganglionnaire médiastinale (avis d'experts).

#### **QUESTION 4 : Lors de la thoracoscopie, le talcage doit-il être systématique ?**

- Il n'est pas recommandé de réaliser systématiquement un talcage lors de la thoracoscopie diagnostique mais plutôt d'envisager cette option en fonction du projet thérapeutique proposé au patient:
  - Si le sujet est très âgé et/ou qu'aucun traitement actif n'est envisagé, il faut réaliser un talcage de la plèvre
  - S'il s'agit d'un stade pouvant relever d'une PPE, il est possible de talquer si l'opérateur a la certitude d'avoir obtenu des prélèvements assurant le diagnostic histologique. Ainsi, il est recommandé de ne pas talquer si l'aspect macroscopique de la plèvre n'est pas évocateur d'une lésion maligne pour pouvoir réaliser une seconde exploration si nécessaire et sans être gêné par la symphyse pleurale (avis d'experts).

**QUESTION 5 : Comment évaluer le pronostic d'un patient porteur d'un mésothéliome pleural ? Quel est l'intérêt des facteurs pronostiques en pratique clinique ?**

L'extension loco-régionale de la maladie conditionne le pronostic avec un bénéfice significatif en terme de survie en cas de forme précoce identifiée par la thoracoscopie (stade Ia, dans la classification de l'International Mesothelioma Interest Group (IMIG)) ou d'absence d'envahissement ganglionnaire médiastinal.

A côté de ces critères T et N, la plupart des facteurs pronostiques validés par plusieurs groupes coopératifs (CALGB/ EORTC) sont soit cliniques (sexe, *performance status*, poids, âge) soit biologiques (histologie, hémogramme, syndrome inflammatoire, LDH).

D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés mais doivent encore être évalués comme l'hypermétabolisme tumoral mesuré par TEP ou certains marqueurs biologiques (soluble mesothelin-related peptides (SMRP)...).

- Il n'est pas recommandé d'utiliser ces facteurs pronostiques à l'échelon individuel en pratique quotidienne. En revanche, il est recommandé d'utiliser ces facteurs pronostiques en recherche clinique car ils peuvent contribuer au classement des patients en groupes homogènes et faciliter la comparaison des résultats d'études différentes (B).

**QUESTION 6 : Comment déterminer le stade du mésothéliome pleural ? Quelles sont les limites et inconvénients des classifications actuellement disponibles ?**

Depuis 1995, la classification la plus utilisée est celle de l'*International Mesothelioma Interest Group* (IMIG) fondée sur le TNM.

- Bien qu'elle ne soit applicable que chez les patients opérés, il est recommandé d'utiliser la classification IMIG, en attendant l'établissement d'un nouveau système de classification plus adapté au mésothéliome pleural (B).

## Question 4: Quelle stratégie thérapeutique?

### 4.1. Place de la chirurgie d'exérèse?

#### QUESTION 1 : Quelles recommandations pour les gestes chirurgicaux dans le mésothéliome pleural ?

- On recommande une voie d'abord par une large thoracotomie postéro-latérale passant le plus souvent par le 6<sup>ème</sup> espace intercostal avec possibilité d'élargissement par résection totale ou partielle d'une côte (avis d'experts).

**La pleurectomie** est une exérèse complète de la plèvre pariétale proprement dite tapissant le gril costal, mais aussi de la plèvre diaphragmatique et médiastinale. Il ne s'agit pas d'un geste de résection carcinologiquement valable à l'exception du stade T1a.

- Il est recommandé de ne pas la réaliser dans les autres stades (avis d'experts).

**La pleurectomie-décortication** associée à la pleurectomie totale sus-décrite une décortication, c'est-à-dire une résection aussi complète que possible de la plèvre viscérale réalisant un véritable « épluchage » du parenchyme pulmonaire.

- Ce geste d'exérèse étant considéré comme non carcinologique, cette intervention n'est pas recommandée (avis d'experts).

**La pleuro-pneumectomie élargie (PPE)** : Elle consiste en une résection complète du bloc pleuro-pulmonaire élargie au péricarde fibreux et au diaphragme. Il est recommandé de réaliser la PPE en monobloc y compris la résection de la coupole diaphragmatique et ce pour des raisons carcinologiques.

- La technique de PPE est la seule chirurgie recommandée pour le mésothéliome pleural (hors stade T1a) car seule à pouvoir être considérée comme carcinologiquement valable pour des patients sélectionnés (cf. texte long), sous réserve d'être réalisée dans le cadre d'essais cliniques randomisés (avis d'experts).

#### QUESTION 2 : Quelle stratégie thérapeutique pour le mésothéliome pleural?

- Quelle que soit la stratégie thérapeutique envisagée, le traitement chirurgical du mésothéliome pleural ne peut se concevoir qu'au travers d'une prise en charge pluridisciplinaire (A).
- Il est recommandé que le traitement chirurgical du mésothéliome pleural soit réalisé dans un centre de référence pouvant réunir une équipe chirurgicale entraînée à ce type d'exérèse et une équipe médicale de pneumo-oncologie (A).

## 4.2. Place de la Chimiothérapie ?

### QUESTION 1 : Le bénéfice de la chimiothérapie est-il démontré ?

Le bénéfice d'une chimiothérapie associant cisplatine-pemetrexed ou cisplatine-raltitrexed par rapport à une monochimiothérapie par cisplatine est démontré en première ligne.

Après échec d'une première chimiothérapie, aucune étude randomisée n'a démontré le bénéfice sur la survie ou la qualité de vie d'une chimiothérapie de seconde ligne.

- Il est recommandé d'inclure les patients en bon état général dans des études cliniques, cette attitude étant acceptable sur le plan éthique (A).

### QUESTION 2 : Quels patients sont susceptibles de bénéficier de la chimiothérapie ?

Les patients âgés de plus de 18 ans en bon état général (état de performance 0 ou 1) sont susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie. Les indications dépendent des comorbidités (pathologies cardiovasculaires, rénales, pulmonaires, ...) et de la demande du patient et de sa famille.

- L'indication d'une chimiothérapie doit être discutée au cas par cas en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) (A).

### QUESTION 3 : Quand faut-il débiter une chimiothérapie ? Pendant combien de temps faut-il poursuivre cette chimiothérapie ?

Les arguments disponibles dans la littérature en faveur d'une chimiothérapie dès l'obtention du diagnostic sont faibles et indirects.

- Il est néanmoins recommandé de ne pas retarder l'administration de la chimiothérapie et de ne pas attendre l'apparition de signes fonctionnels (C).
- Il est recommandé d'arrêter la chimiothérapie en cas de progression, de toxicité de grade 3 –4 ou de doses cumulées toxiques (A), et d'arrêter la chimiothérapie après 6 cycles chez les patients répondeurs ou stables (C).

### QUESTION 4 : Quels sont les cytotoxiques efficaces ? En première ligne ? En deuxième ligne ?

- L'association de cisplatine et d'un antimétabolite (pemetrexed ou raltitrexed) est recommandée en première ligne (A).
- Aucune chimiothérapie ne peut être recommandée en deuxième ligne après échec d'une chimiothérapie incluant du cisplatine. Pour les patients n'ayant pas bénéficié d'un traitement incluant du cisplatine en 1ère ligne, une chimiothérapie à base de cisplatine peut être envisagée (avis d'experts).

### QUESTION 5 : Quel intérêt pour les biothérapies dans le traitement du mésothéliome ?

- Le rôle des agents immunomodulateurs reste indéterminé et il est recommandé de ne pas les utiliser hors essai clinique dans le traitement des patients atteints de mésothéliome pleural (A).
- Aucune biothérapie ciblée n'a démontré à ce jour son efficacité dans le mésothéliome pleural. Il est recommandé de poursuivre les essais avec d'autres molécules ou d'autres modalités d'administration (B).

#### **QUESTION 6 : Quels sont les critères d'évaluation de l'efficacité de ces thérapeutiques?**

- Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, il est recommandé d'utiliser le critère de survie globale comme le critère principal pour évaluer l'efficacité d'une chimiothérapie (A).
- Pour l'évaluation et le suivi du mésothéliome pleural, il est recommandé la pratique de la TDM thoracique (A). Lorsqu'un patient a bénéficié d'une symphyse pleurale, il est recommandé de réaliser un scanner thoracique avant le début de la chimiothérapie pour mieux évaluer la réponse à la chimiothérapie (A).
- Dans le cadre de protocoles thérapeutiques, il est recommandé d'utiliser une des méthodes d'évaluation disponibles en fonction de l'aspect de la lésion cible : OMS pour les lésions bidimensionnelles, RECIST pour les lésions unidimensionnelles et RECIST modifié en cas d'atteinte pleurale circonférentielle (C).
- L'intérêt de la TEP ou d'une TEP couplée à la TDM reste à évaluer dans l'appréciation de la réponse sous chimiothérapie, cette démarche imposant la réalisation d'une TEP de référence avant tout traitement (C).

Aucun marqueur biologique n'est validé à ce jour pour l'évaluation de la réponse au traitement antitumoral dans le cadre du mésothéliome pleural.

- Il est donc recommandé de ne pas faire appel à un quelconque dosage biologique pour évaluer cette réponse (A).
- Il est recommandé d'évaluer la qualité de vie et les symptômes sous chimiothérapie pour apprécier le bénéfice clinique (efficacité/tolérance) pour des maladies de mauvais pronostic et dont l'impact du traitement sur la survie n'est pas clairement démontré ou marginal (A). Aucune échelle de qualité de vie n'est particulièrement recommandée sur un plan individuel.

### 4.3. Place de la Radiothérapie ?

#### QUESTION 1 : Quelle est la place de la radiothérapie « palliative » à visée antalgique ?

- Une radiothérapie palliative à visée antalgique est recommandée en cas d'infiltration pariétale douloureuse par le mésothéliome pleural ou de nodules de perméation (B).

#### QUESTION 2 : Quel est le rôle de la radiothérapie dans la prévention des ensemcements pariétaux le long des trajets de drainage ?

- Il est recommandé de prévenir la survenue de nodule de perméation le long des trajets de drains ou de ponction pleurale par une irradiation de 3 x 7 Gy en 3 jours consécutifs, dans les 4 semaines faisant suite au drainage ou à la thoracoscopie, avec mise en place d'un bolus cutané, en utilisant des électrons d'énergie adaptée à la profondeur (A).
- Pour limiter le risque d'ensemencement des trajets de ponction, il est recommandé de limiter les ponctions pleurales (et privilégier la thoracoscopie première) en cas de suspicion de mésothéliome (pleurésie chez un sujet exposé à l'amiante) ainsi que de marquer systématiquement (« tatouage ») le ou les points de ponction en vue d'une irradiation précoce, lorsque le diagnostic est confirmé (avis d'experts).

#### QUESTION 3 : Quelle place pour la radiothérapie post-opératoire ?

- Les données de la littérature restant limitées, il n'est pas recommandé de réaliser de radiothérapie étendue post-opératoire après pleurectomie et/ou décortication (C).
- En l'absence d'essai randomisé de phase III, la mise en place d'un protocole prospectif contrôlé évaluant l'efficacité et la tolérance d'une radiothérapie adjuvante post-PPE (dose de 50 Gy minimum) est recommandée (C)
- La technique d'irradiation post-opératoire après PPE est complexe. Il est donc recommandé de la réaliser dans des centres spécialisés (avis d'experts).

#### QUESTION 4 : Quelle place pour l'irradiation conformationnelle en modulation d'intensité (RCMI) dans le mésothéliome pleural après PPE ?

La RCMI pourrait présenter un intérêt dans cette indication, mais doit encore faire l'objet d'études complémentaires.

- Il n'est pas recommandé d'utiliser la RCMI après PPE dans le mésothéliome pleural, en dehors de protocoles de recherche clinique (avis d'experts).

## 4.4. Indications thérapeutiques et approche multimodale du mésothéliome pleural.

### QUESTION 1 : Place de la pleurectomie et/ ou décortication (P/D) ?

La pleurectomie et/ou décortication ne peut avoir sa place que dans les stades précoces (T<sub>1A</sub>). Néanmoins, on manque d'essais comparatifs par rapport à d'autres modalités thérapeutiques.

Cette chirurgie s'adresse à un stade de la maladie dont l'histoire naturelle sans traitement n'est pas connue, et peut être spontanément longue.

La réalisation d'un essai randomisé est rendue difficile par la rareté de cette condition, rendant toute recommandation impossible basée sur un niveau de preuve trop faible.

De même dans des stades plus avancés, aucun essai randomisé n'a comparé la décortication à la PPE ou évaluer l'intérêt d'un traitement adjuvant. Aucune recommandation ne peut être donnée (niveau de preuve trop faible).

### QUESTION 2 : Place de la pleuro-pneumonectomie élargie (PPE) ?

- En principe, si elle doit être réalisée, il est recommandé de la pratiquer dans des centres spécialisés habitués à ce type de chirurgie « lourde » dans le cadre d'une approche multidisciplinaire avec traitement adjuvant (radiothérapie), voire néo-adjuvant (chimiothérapie) (C).

Il n'est pas certain que cette chirurgie lourde avec une mortalité et une morbidité importantes procure un bénéfice sur la survie (en moyenne 17 à 23 mois). La PPE peut bénéficier seulement à une population sélectionnée (15 % du total) dont on ne connaît pas la survie spontanée en l'absence d'essai randomisé, entre chirurgie radicale versus pas de chirurgie (biais de sélection).

Il faut prouver la faisabilité de l'approche multimodale (CT néo-adjuvante avec le protocole de référence cisplatine-pemetrexed) suivie d'une PPE et d'une radiothérapie post-opératoire (une seule publication reportant les résultats d'un essai pilote de 19 patients ; plusieurs essais sont en cours).

Il faut randomiser ensuite soit la chirurgie (protocole MARS en Grande-Bretagne), soit la radiothérapie (protocole SAKK en Suisse), voire la chimiothérapie.

En plus des critères de toxicité (mortalité et morbidité), il faudrait ajouter des critères de qualité de vie.

- En l'absence des résultats de ces études de faisabilité ou randomisées, il n'est pas recommandé à l'heure actuelle de réaliser ce type de chirurgie hors essai (A).

## Question 5 : Quelles sont les méthodes de contrôle des symptômes et de la qualité de vie ?

### 5.1. Douleur physique et morale.

#### Introduction : Quels sont les types de douleurs associées au mésothéliome pleural ?

Il s'agit de douleurs par excès de nociception et plus tardivement il peut exister des douleurs neurogènes (neuropathiques) par envahissement des structures nerveuses ou remaniement iatrogène. En fonction du territoire envahi, les tableaux varieront :

- Paroi costale : douleur thoracique du gril costal
- Dôme pleural : atteinte des dernières branches du plexus brachial C8-T1 pouvant au maximum donner un syndrome de Pancoast-Tobias.
- Diaphragme : compte tenu de l'innervation, l'atteinte périphérique des muscles du diaphragme entraîne une douleur pariétale de niveau T6-T9, et pour la partie centrale un double tableau associant une douleur abdominale ou lombaire à une douleur scapulaire.

#### QUESTION 1 : Comment évalue-t-on la douleur dans le mésothéliome pleural ?

La douleur thoracique est un signe d'appel fréquent du mésothéliome pleural. Elle devient de plus en plus invalidante et rebelle au traitement antalgique au fur et à mesure de la progression tumorale : « douleur - maladie ». Cependant, rares sont les articles consacrés spécifiquement à la douleur du mésothéliome pleural et à son traitement.

- Chez un patient communiquant, l'échelle visuelle analogique EVA est recommandée pour apprécier l'évolution de la douleur cancéreuse du mésothéliome pleural (A).
- Chez le patient confus et douloureux par évolution du mésothéliome, on peut utiliser une cotation comportementale par analogie avec l'échelle Doloplus, simplifiée et toujours transcrite : expression faciale, gémissements, attitudes antalgiques, protection des zones douloureuses, sommeil. Cela nécessite un apprentissage de la part de l'équipe soignante (C).

#### QUESTION 2 : Quels sont les principes généraux du traitement de la douleur de nociception d'étiologie cancéreuse dans le mésothéliome pleural ?

L'organisation Mondiale de la Santé et différentes sociétés savantes ont défini les règles pour soulager les douleurs cancéreuses.

- Les douleurs du mésothéliome relèvent de la même démarche que face à toute douleur cancéreuse (B).
- Les douleurs liées au mésothéliome peuvent être contrôlées dans près de 90 % des cas par les traitements administrés per os. Cependant les techniques neurochirurgicales sont à connaître, mais les décisions doivent être prises uniquement en équipe pluridisciplinaire habituée à la prise en charge des douleurs,

entraînée à ces techniques et pesant pour chaque indication le rapport bénéfice/risque (B).

### **QUESTION 3 : Mode d'emploi de la morphine et des autres opioïdes forts, et changement d'opioïde fort dans le mésothéliome pleural ?**

L'indication d'un changement d'opioïde fort est principalement la survenue d'effets indésirables, notamment neuropsychiques.

Chez un patient donné deux molécules opioïdes peuvent avoir un profil d'effets secondaires complètement différents : phénomène de tolérance croisée incomplète au niveau des récepteurs centraux aux enképhalines.

- Dans le cas de la douleur du mésothéliome pleural, les indications reconnues du changement d'opioïde peuvent s'appliquer.

Avant de changer d'opioïde fort il convient de s'assurer que :

- les différentes composantes de la souffrance sont bien analysées, en particulier la composante neurogène de la douleur, si fréquente dans le mésothéliome
- le traitement co-analgésique est proposé
- le traitement symptomatique des effets secondaires est adapté (B).

### **QUESTION 4 : Effets secondaires des opioïdes forts ?**

Dans les conditions d'emploi recommandées contre les douleurs cancéreuses, les opioïdes forts n'entraînent pas de dépression respiratoire, ni de dépendance psychique ou de toxicomanie.

Le patient et sa personne de confiance doivent être informés des effets secondaires. Ceux-ci sont analogues pour tous les opioïdes forts agonistes, mais avec des nuances d'intensité et de fréquence tenant aux métabolites, à leur élimination rénale, à la susceptibilité individuelle de chaque patient.

Dans le cas du mésothéliome plusieurs facteurs aggravent le risque de constipation : la nécessité de doses importantes d'opioïdes forts, l'envahissement du diaphragme, les traitement de la composante neurogène.

- Devant la persistance de vomissements au-delà d'une semaine, il est recommandé de rechercher un envahissement tumoral sous-diaphragmatique ou péritonéal (B).

## 5.2 : Prise en charge de la dyspnée.

La dyspnée est un symptôme fréquemment rencontré chez les patients souffrant de mésothéliome pleural. Elle est le plus souvent en rapport avec un épanchement pleural liquidien, volontiers récidivant. Le contrôle de ce dernier constitue ainsi le principal traitement de la dyspnée dans le cadre du mésothéliome pleural.

### QUESTION 1 : La répétition des ponctions pleurales évacuatrices est-elle licite ?

Les ponctions pleurales exposent au risque d'ensemencement des trajets de ponctions par des cellules néoplasiques, conduisant à l'apparition de nodules de perméation.

- Il est recommandé de ne pas réaliser de ponctions pleurales itératives dans le cadre du mésothéliome pleural, dans la mesure où ces ponctions auraient nécessairement pour corollaire la répétition de séances de radiothérapie prophylactique (avis d'experts).

### QUESTION 2 : Quelle est la place du talcage pleural ?

- Le talcage pleural par thoracoscopie (« *talc poudrage* ») est la méthode de choix en première intention pour prendre en charge une pleurésie récidivante chez un patient atteint de mésothéliome pleural (B).

Le talc peut aussi être instillé dans la cavité pleurale à l'aveugle, à travers un drain thoracique (« *talc slurry* »).

- Il est recommandé de réserver cette technique aux patients en mauvais état général ou d'espérance de vie limitée (avis d'experts).

### QUESTION 3 : Quand faut-il réaliser un talcage pleural ?

- Il est recommandé de réaliser le talcage pleural précocement, à la condition que sa réalisation ne compromette pas la stratégie thérapeutique oncologique (avis d'experts).

### QUESTION 4 : D'autres traitements locaux ont-ils un intérêt dans la prise en charge de la dyspnée ?

- En cas d'échec du talcage pleural par thoracoscopie et pour les patients en mauvais état général ou d'espérance de vie limitée, la mise en place d'un cathéter pleural implantable à visée de drainage peut être proposée (C).
- Il est recommandé de ne pas réaliser de shunt pleuro-péritonéal en raison du risque élevé de complications et de l'efficacité médiocre de cette technique (C).

### QUESTION 5 : Les traitements systémiques anti-cancéreux ont-ils un effet sur la dyspnée ?

- L'indication d'un traitement par chimiothérapie peut être basée, du moins en partie, sur l'objectif d'améliorer la dyspnée, dans la mesure où ce type de traitement peut améliorer les symptômes respiratoires (C).

**QUESTION 6 : D'autres mesures permettent-elles d'atténuer la dyspnée ?**

Aucune étude n'a évalué l'intérêt de l'oxygénothérapie dans le cadre du mésothéliome pleural. Cependant, la prescription d'une oxygénothérapie de longue durée s'envisage en pratique clinique courante afin d'améliorer le confort d'un patient hypoxémique.

- Les antalgiques morphiniques ayant démontré une efficacité en terme d'amélioration de la dyspnée, il est recommandé de les utiliser de manière préférentielle en cas de douleurs importantes chez le patient dyspnéique (avis d'experts).
- En l'absence de preuve, il n'est pas recommandé de prescrire de corticothérapie systémique ou inhalée à visée anti-dyspnéique (avis d'experts).
- Il est recommandé de proposer systématiquement une prise en charge des composantes émotionnelles et psychologiques de la dyspnée (avis d'experts).

## Question 6 : Aspects médico-sociaux.

### QUESTION 1 : Quelles démarches médico-sociales sont possibles ?

L'existence d'un mésothéliome pleural ouvre le droit à une ou plusieurs prestations médico-sociales pour le patient :

- L'obtention d'une reconnaissance en maladie professionnelle, en cas d'exposition professionnelle
- Une prise en charge avec indemnisation par le Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA)
- L'ouverture d'un droit à bénéficier d'une cessation anticipée d'activité (à partir de l'âge de 50 ans).

### QUESTION 2 : Pourquoi proposer une démarche médico-sociale ?

L'enjeu d'une démarche médico-sociale est double : il existe en effet des conséquences collectives et individuelles.

### QUESTION 3 : Comment procéder aux différentes démarches médico-sociales ?

La démarche de déclaration en maladie professionnelle est effectuée par le patient lui-même auprès de son organisme de protection sociale, muni d'un certificat médical.

Pour le mésothéliome pleural, il est important qu'une analyse immuno-histochimique soit disponible sur les prélèvements pleuraux réalisés, préalablement à une demande de reconnaissance en maladie professionnelle.

Idéalement, le diagnostic de mésothéliome pleural étant un diagnostic difficile, les cas devraient bénéficier d'une certification diagnostique s'appuyant sur un collègue d'anatomopathologistes experts (en France : collège Mésopath), qui mettent en œuvre une procédure de relecture standardisée, avec réalisation de batteries de marqueurs immunohistochimiques.

En pratique de routine, il paraît souhaitable qu'au moindre doute diagnostique, les cas fassent l'objet d'une confirmation histologique par relecture par le collège Mésopath. Ceci concerne notamment les cas où les données d'immuno-histochimie sont insuffisantes et/ou atypiques.

L'importance de cette confirmation histologique concerne également les cas faisant l'objet d'une demande d'indemnisation par le FIVA.

La demande d'indemnisation auprès du FIVA est effectuée par le patient (ou le cas échéant, ses ayants droit), à l'aide de formulaires spécifiques (qui peuvent être obtenus sur le site du FIVA : [www.fiva.fr](http://www.fiva.fr)), accompagnés d'un certificat médical signé d'un pneumologue ou d'un cancérologue attestant l'existence d'un mésothéliome pleural.

**QUESTION 4 : Quel est le rôle du pneumologue dans le domaine médico-social chez un patient atteint de mésothéliome pleural ?**

- En cas d'exposition professionnelle à l'amiante probable ou certaine identifiée à l'interrogatoire, un certificat médical doit être établi et remis au patient mentionnant l'affection et son lien potentiel avec une exposition professionnelle antérieure (A).
- Une demande d'indemnisation par le FIVA doit être proposée en France à tout patient (ou à ses ayants-droit), qu'une exposition à l'amiante soit identifiée ou non, et quelle que soit l'origine de cette exposition (A).