



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Prise en charge du mésothéliome pleural malin en 2013

Management of malignant pleural mesothelioma in 2013

J. Margery^{1,2,3,*}, W. Gaspard¹, I. Ngampolo¹, H. Souhi¹,
H. Le Floch¹, F. Rivière¹, C. Marotel¹, D. Planchard²
et F. Vaylet¹

¹Service de pneumologie, hôpital Percy, 101 avenue Henri-Barbusse, 92140 Clamart, France

²Département de médecine, Gustave-Roussy, Villejuif, France

³École du Val de Grâce, Paris, France

MOTS CLÉS

Mésothéliome ;
Plèvre ;
Amiante ;
Diagnostic ;
Traitement

KEYWORDS

Mesothelioma ;
Pleura ;
Asbestosis ;
Diagnosis ;
Treatment

Résumé

Le mésothéliome malin pleural (MPM) est une tumeur rare et agressive, souvent consécutive à une exposition professionnelle à l'amiante. La symptomatologie clinique et radiologique est aspécifique. Le diagnostic est apporté par l'histologie à partir de biopsies pleurales obtenues par thoracoscopie. L'irradiation des orifices chirurgicaux diagnostiques est validée par les recommandations francophones. La chirurgie par pleuropneumectomie élargie ou par pleurectomie/décortication n'est pas recommandée en dehors d'un essai clinique. La chimiothérapie par la combinaison pemetrexed-cisplatine est le traitement de référence du MPM. Le bevacizumab est évalué dans l'essai de phase III MAPS qui doit se terminer fin 2013. © 2013 SPLF. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Malignant pleural mesothelioma (MPM) is a rare and aggressive tumor, secondary to occupational asbestos exposure. Clinical and radiological signs are unspecific. The diagnosis of MPM is based on histology on biopsies best obtained by thoracoscopy. Prophylactic irradiation of chest scars and drains is validated by French guidelines. Surgery, extrapleural pneumectomy or pleurectomy/decortication, is not recommended outside a clinical trial. Firstline chemotherapy with pemetrexed remains the standard treatment. Bevacizumab is currently tested in an ongoing randomized phase 3 trial, MAPS, ending in late 2013. © 2013 SPLF. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail : jacques.margery@santarm.fr (J. Margery).

Si des sujets sont exposés à l'amiante pendant plusieurs décennies, notamment dans des ambiances professionnelles confinées, ils sont susceptibles de développer des pathologies le plus souvent bénignes (et alors essentiellement pleurales), mais aussi des cancers laryngés, bronchiques et des mésothéliomes pleuraux malins (MPM) [1].

Le MPM est un cancer qui affecte les surfaces mésothéliales de la cavité pleurale, d'autres séreuses comme le péritoine, le péricarde et exceptionnellement la vaginale testiculaire pouvant être également touchées. L'entrée dans la maladie est souvent douloureusement vécue par le patient et ses proches car le MPM a la réputation d'obérer la qualité et la quantité de vie, alors que l'âge de la retraite est à peine atteint. Classiquement, il s'agit d'un homme entre 65 et 75 ans qui présente une altération de l'état général, volontiers inflammatoire et aggravée par deux maîtres symptômes que sont la dyspnée et la douleur thoracique [2]. La mauvaise réputation du MPM est étayée par les données de la littérature qui montrent des survies médianes dépassant rarement 12 mois. Même si le MPM ne répond pas exactement aux critères qualifiant une tumeur rare du fait d'une incidence estimée d'environ 850 nouveaux cas annuels en France, de récentes projections épidémiologiques alarmistes [3] renforcent un sentiment d'injustice sociale qui pèse dans l'ambiance du diagnostic initial. Rare et constamment fatal, le MPM a été longtemps considéré par les malades et les soignants comme une tumeur sans perspective thérapeutique. Au-delà de cette présentation caricaturale trop souvent encore présente, de nombreuses questions restent en suspens auxquelles notre exposé tentera de répondre.

Épidémiologie - diagnostic - pronostic

Au plan épidémiologique, les données françaises datant du début des années 2000 ont mis en évidence un accroissement de l'incidence de +25 % tous les 3 ans chez les hommes [4]. Ces chiffres sont à mettre en miroir avec les prévisions internationales qui arguaient d'une épidémiologie accélérée avec un pic de mortalité de 25 000 décès attribuables entre 2020 et 2030 [3]. Il est désormais avéré que le pic d'incidence est derrière nous, au moins chez les sujets masculins, comme en témoignent les données émanant du réseau de surveillance français [5]. Il ne s'agit cependant que d'estimations, le réseau ne couvrant que la moitié du territoire national. C'est tout l'intérêt de la procédure de déclaration officielle mise en place depuis janvier 2012, dont la mise en œuvre devrait permettre de disposer d'une incidence réelle et non plus estimée du MPM en France.

Au plan diagnostique, le MPM souffre d'une présentation clinique aspécifique qui explique des délais de certification parfois de plusieurs mois du fait des nombreux diagnostics alternatifs évoqués devant une pleurésie. Cependant, dès lors qu'une enquête même sommaire retrouve une exposition professionnelle à l'amiante (métiers du bâtiment, travaux publics, construction et entretien d'aéronefs et de bateaux...), la probabilité de mettre à jour un MPM devant une pleurésie exsudative passe de 1 pour 1 million à 100 pour 1 million. Il est alors possible d'orienter efficacement la prise en charge diagnostique, d'emblée vers la chirurgie : thoracoscopie en

cas de pleurésie, ou biopsie par minithoracotomie si possible orientée par une TEP-FDG dans les rares formes de pachypleurite sans composante liquidienne [6,7]. Ces procédures chirurgicales permettent la réalisation de prélèvements de taille suffisante et nécessaire à l'obtention d'un diagnostic histologique de qualité. La certification anatomopathologique du MPM est rendue difficile par le polymorphisme histologique de cette tumeur et les nombreux diagnostics différentiels des trois principaux variants du MPM (2/3 de formes épithélioïdes à côté des formes sarcomatoïdes et biphasiques). La mise en œuvre systématique d'un panel de marqueurs immuno-histochimiques a notablement renforcé le diagnostic positif du MPM [6,7]. Pour l'heure, les marqueurs sériques ou pleuraux comme la mésothéline ne rivalisent pas avec l'histologie qui reste la référence [8]. Pourrait-on espérer un diagnostic plus précoce ? L'identification croissante des mécanismes moléculaires impliqués dans la cancérogénèse pleurale est particulièrement prometteuse dans ce contexte. Depuis une dizaine d'années, on a bien reconnu la grande fréquence et la précocité des anomalies du gène de la NF2 (gène de la neurofibromatose de type 2, encore appelé merline), notamment du fait de délétions sur le chromosome 22 qui mettent à mal les phénomènes stabilisateurs des revêtements épithéliaux que sont la polarité et l'adhésion intercellulaire [9]. D'autres anomalies moléculaires ont également été mises en évidence : altérations sur le gène des tumeurs p16 [10], responsables de blocage du cycle cellulaire au niveau de la transition phase G-phase S, inactivations de l'antioncogène RASSF1 au pouvoir proapoptotique [11], dysrégulations des gènes Wnt [12]. Plus récemment, ont été reconnues des mutations de c-met dans 16 % des MPM [13], et surtout de BAP1 (*BRCA1 associated protein*) dans 23 % des MPM [14]. BAP-1 est un gène suppresseur de tumeur porté en général par des anomalies somatiques impliquant le locus 3p21.1. Cependant, les anomalies de BAP-1 peuvent aussi parfois résulter de mutations germinales qui ont alors la potentialité d'être transmises héréditairement d'une génération à une autre, comme l'illustre l'identification des cas familiaux de MPM [15]. Ce phénomène pourrait être impliqué dans la surmortalité observée en Cappadoce, région marquée par une exposition naturelle environnementale à l'érianite inductrice de MPM. Les mutations germinales de BAP-1 qui définissent un nouveau syndrome de susceptibilité aux tumeurs associant mélanome uvéal et MPM, pourraient permettre dans le futur un dépistage du MPM au sein de populations exposées et ainsi faciliter un diagnostic plus précoce qu'il ne l'est actuellement.

Concernant la survie, les données historiques arguent d'un pronostic péjoratif de moins de 12 mois. L'analyse rétrospective du registre international de l'IASCLC montre bien une survie à 5 ans de 6 %, assez proche de celle du cancer bronchique non à petites cellules métastatique, pourtant souvent jugé moins démotivant en pratique clinique [16]. La prise en charge du MPM bénéficie également de l'accès récent à des molécules potentiellement efficaces comme les associations de chimiothérapie à base de pemetrexed [17]. Parfois même, il est possible d'observer de longues survies largement supérieures à 3 ans, dont on sait qu'elles sont indépendantes de la stratégie thérapeutique, mais dépendent de facteurs pronostiques favorables validés prospectivement [18] : un bon état général, le sexe féminin, l'absence de perturbations de

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4216014>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4216014>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)