

MedWiki-DZ (<https://www.medwiki-dz.com/>)

Mésothéliome pleural malin

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

MedWiki-DZ :

Mésothéliome pleural malin

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:mesotheliomes_pleuraux

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:35** - Imprimé le : **2026/02/08 16:02**



Table des matières

Mésothéliome pleural malin	1
Mésothéliome pleural malin	3
1. Introduction	3
2. Intérêt	3
3. Épidémiologie	3
4. Étiologies	4
5. Étiopathogénie	4
6. Anatomopathologie	4
7. Diagnostic	6
7.1. Présentation clinique	6
7.2. Imagerie	6
7.2.1. Radiographie	6
7.2.2. TDM thoracique	6
7.2.3. IRM	7
7.2.4. TEP	7
7.3. Ponction et biopsie pleurale	8
7.4. Pleuroscopie	8
7.5. Analyse anatomopathologique	9
7.6. Marqueurs biologiques	9
8. Prise en charge	10
8.1. Chirurgie	10
8.2. Chimiothérapie	10
8.3. Radiothérapie	10
8.4. Soins actifs de confort	10
8.5. Autres	11
8.6. Critères d'évaluation	11
8.7. Prévention	11
9. Pronostic	12
10. Aspects médicosociaux	12
11. Conclusion	12

Mésothéliome pleural malin

1. Introduction

- Mésothéliome Pleural Malin (MPM) = Tumeur agressive, développée à partir des cellules mésothéliales de la plèvre
- Rare, mais incidence en augmentation (utilisation massive d'amiante)
- Pronostic sombre, médiane de survie < à 1 an, fonction de l'extension de la maladie ⇒ diagnostic précoce +++

2. Intérêt

- Épidémiologique : augmentation de l'incidence les deux prochaines décennies
- Médico-légal : maladie professionnelle et réparation
- Pronostic : sombre, surtout quand diagnostic tardif
- Médical : on est passé d'un fatalisme réel, à de nouveaux espoirs :
 - Chirurgie acceptable
 - Nouvelles drogues et associations efficaces
 - Émergence des biothérapies
 - Nouvelles modalités de radiothérapie
 - Stratégies multidisciplinaires concertées

3. Épidémiologie

- Rare avant l'ère industrielle
- Incidence croissante depuis la 2e guerre mondiale (large recours à l'amiante dans l'industrie)
- Relation de causalité clairement établie entre amiante et MPM
- Rares causes environnementales (observation en Turquie de formes liées à l'exposition à l'érionite)
- Très longue latence caractéristique entre exposition et apparition du cancer (20 à 40 ans) ; risque quasi-nul les 15 premières années après le début de l'exposition
- Touche 2 à 6 fois plus les hommes que les femmes, souvent entre 50 et 70 ans
- Pas de corrélation au tabac
- L'exposition est retrouvée dans 90% des cas chez l'homme, et seulement 50% chez la femme ; 20 à 30% des sujets sont exposés de façon accidentelle ou multiples et inconnues

4. Étiologies

1. Amiante :

- Principal agent causal
- Deux types de fibres cancérogènes : *amphiboles* plus longues et plus fines, et *chrysotiles* (degré d'oncogénicité moindre)

2. Virus simien 40 (SV40) :

- Oncogène potentiel par blocage de gènes suppresseurs de tumeurs
- ADN viral retrouvé dans de nombreuses tumeurs (os, cerveau, lymphomes, MPM et lésions prolifératives atypiques superficielles non invasives de mésothéliome)
- Rôle dans la genèse du MPM controversé et non clairement démontré

3. Radiations ionisantes : très rares cas

4. Terrain génétique :

- Suggéré par l'observation des cas familiaux en Turquie dus à l'exposition environnementale à l'érionite
- Semble être autosomique dominant
- Pas de gène candidat prédisposant clairement identifié

5. Étiopathogénie

• Facteurs métrologiques :

- Les fibres plus longues et plus fines sont les plus dangereuses
- Pénètrent en profondeur, érodent le mésothélium de surface (destruction, inflammation, réparation)
- Induisent des phénomènes cicatriciels (plaques) et parfois cancéreux (MPM)

• Altérations cellulaires :

- Les fibres interfèrent avec les phénomènes de mitoses ⇒ aneuploïdie et autres dommages chromosomiques
- Libération de radicaux libres oxygénés toxiques par les cellules lésées ⇒ lésions génétiques
- Les fibres induisent des réactions de phosphorylation ⇒ augmentation l'expression d'une réponse précoce à plusieurs proto-oncogènes

6. Anatomopathologie

- Diagnostic anatomopathologique réputé difficile ← nombreuses cases d'erreurs par excès et par défaut

1. Macroscopie :

- Présentation évocatrice mais beaucoup d'autres tumeurs malignes peuvent se présenter de façon similaire (thymomes, carcinomes, lymphomes,

angiosarcomes...)

- Les anomalies endoscopique :
 - Vont de simple granulations minimales à des épaissements diffus (pariétaux et/ou viscéraux) jusqu'à (à terme) devenir circonferentiel et incarcérer le poumon dans une gangue tumorale
 - La plèvre présente souvent un aspect mamelonné en surface
 - Épanchement pleural (souvent au premier plan, la cytologie ne peut apporter de certitude diagnostique)
- Aspects rares :
 - MPM desmoplastique : aspect de fibrose pleurale diffuse, parfois calcifiée
 - Aspect de médiastinite nécrosante
- Formes localisées : primordial à reconnaître, car peut bénéficier d'une cure chirurgicale (meilleur pronostic)
- Pas d'invasion pulmonaire initialement (peut se présenter sous forme de masse intra-parenchymateuses exceptionnellement)
- Peut envahir à terme :
 - Ganglions péri-hilaires
 - Gros vaisseaux et autres structures médiastinales
 - Péricarde (pariétal le plus souvent (1/3 des cas), viscéral et myocarde plus rarement)
 - Péritoine (directement à travers le diaphragme)
- Métastases présentes dans 50% des cas, retrouvées à l'autopsie le plus souvent (sites les plus fréquents identiques au cancer bronchique) ; dissémination lymphatique
- MPM associé dans 70% des cas à des plaques fibro-hyalines = témoin de l'exposition à l'amiante ; elles ne constituent pas des lésions pré-cancéreuses, mais le MPM se développe volontiers en bordure de ces plaques (⇒ guide les biopsies)
- 25% des patients ont des lésions d'asbestose parenchymateuse

2. Microscopie :

- Aspects très variés et trompeurs ; peut simuler :
 - Lésions bénignes (inflammatoires ou réactionnelles) : pleurésies cardiaques, infectieuses... (hyperplasies mésothéliales atypiques) ⇒ représente 13% des cas (après exclusion par la procédure de certification diagnostique)
 - Métastases pleurales : cancer bronchique et du sein = métastasent le plus souvent à la plèvre, prêtent le plus souvent à confusion à l'histologie

Classification des tumeurs pleurales OMS 2004 :

Tumeurs primitives pleurales d'origine mésothéliale	Mésothéliome malin diffus : - épithéloïde - sarcomatoïde - desmoplastique - biphasique
	Mésothéliome malin localisé

Tumeurs primitives pleurales autres d'origine mésothéliale	- tumeur adénomatoïde - mésothéliome papillaire superficiel bien différencié
Tumeurs primitives pleurales d'origine mésenchymateuse	- hémangioendothéliome épithélioïde : angiosarcome - sarcome synovial : monophasique, biphasique - tumeur fibreuse solitaire - pseudotumeur calcifiante - tumeur desmoplastique à petites cellules rondes/sarcome d'Ewing
Syndromes lymphoprolifératifs	- lymphome associé aux séreuses - lymphome associé aux pyopneumothorax

7. Diagnostic

7.1. Présentation clinique

- Tableau de pleurésie non spécifique chez un homme
- AEG, amaigrissement, ascite, syndrome cave tardivement
- Signes de métastases extra-thracique exceptionnelles (rarement retrouvées du vivant du patient)

7.2. Imagerie

7.2.1. Radiographie

- Pleurésie le plus souvent unilatérale, +/- déplacement médiastinal
- Parfois : masse ou épaissement pleural + envahissement des scissures (sans épanchement)
- Signes radiologiques d'asbestose dans 20% des cas (plaques pleurales...)
- Stades avancés : engainement pulmonaire, déplacement médiastinal, élargissement médiastinal (développement tumoral, envahissement ganglionnaire, épanchement péricardique), jusqu'à érosion costale ou atteinte de la paroi associée à une volumineuse masse

7.2.2. TDM thoracique

- Idéalement après évacuation de l'épanchement

- On peut retrouver : épaississement pleural (92%) plus souvent aux bases, épaississement intra-scissural (86%), nodules/masses pleurales, jusqu'à atteinte tumorale diffuse encerclant le poumon avec rétraction
- Bilan d'extension loco-régional : envahissement pariétal, péricardique, diaphragmatique, médiastinal ⇒ stratégie thérapeutique

7.2.3. IRM

- Meilleure distinction entre tumeur et paroi (hypersignal significatif T1 et modéré T2)
- Valuation de l'envahissement médiastinal et diaphragmatique
- Meilleure classification des atteintes T3 et T4 (avec gadolinium)

TDM et IRM ne peuvent différencier précisément l'envahissement tumoral de l'inflammation non spécifique associée

7.2.4. TEP

- Doit se faire avant le talcage (inflammation non spécifique responsable d'une hyperfixation intense)
- Très sensible et spécifique pour différencier le MPM de lésions bénignes pleurales
- Bénéfice le plus important avec fusion des images anatomiques (TDM/IRM), surtout dans l'évaluation N et M

Classification TNM (UICC 8^e édition) :

T	1	Limitée à la plèvre pariétale, viscérale ou médiastinale homolatérale
	2	Plèvre pariétale ou viscérale homolatérale avec soit : - Atteinte du diaphragme - Atteinte du parenchyme
	3	Localement avancée mais potentiellement résécable Plèvre pariétale ou viscérale homolatérale avec soit : - Atteinte du fascia endo-thoracique - Extension à la graisse médiastinale - Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale - Atteinte péricardique non trans-murale
	4	Localement avancée non résécable Plèvre pariétale ou viscérale homolatérale avec soit : - Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi, avec ou sans destruction costale - Atteinte du péritoine (trans-diaphragmatique) - Extension à la plèvre contro-latérale - Extension aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde ou au myocarde

N	x	Inconnu			
	0	Pas d'atteinte ganglionnaire			
	1	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques			
	2	Atteinte contro-latérale des ganglions thoraciques, ou sus-claviculaire (homo- ou contro-latéral)			
M	0	Pas de métastase à distance			
	1	Présence de métastase(s) à distance			
	N0	N1	N2	M1	
T1	Ia	II	IIIb	IV	
T2	Ib	II	IIIb	IV	
T3	Ib	IIIa	IIIb	IV	
T4	IIIb	IIIb	IIIb	IV	

7.3. Ponction et biopsie pleurale

- Pleurésie exsudative, avec protides et LDH très élevés, prédominance lymphocytaire (LDH > 600 UI/L, plus que dans les autres pleurésies métastatiques) ; aspect visqueux (acide hyaluronique) ⇒ ne suffit pas au diagnostic
- Cytologie : n'apporte le diagnostic que dans 20 à 30% des cas (fait rarement la différence entre mésothéliome et adénocarcinome, ou entre mésothéliome sarcomatoïde et fibrosarcome ou hémangiopéricytome)
- Biopsie per-cutanée : rendement faible (20-23%)
- Combinaison des 2 : 35-40%
- Importance de l'immunohistochimie et de l'utilisation d'anticorps monoclonaux

7.4. Pleuroscopie

- Indication principale : exploration d'une pleurésie exsudative chez un sujet ayant été en contact avec l'amiante
- Permet des prélèvements dirigés et sous contrôle visuel (cibler les dépôts anthracosiques "taches noires")
- Plusieurs aspects (non spécifiques) :
 - Plus souvent : nodules/masses (aspect en grains de raisins caractéristique dans 10 à 15% des cas)
 - Épaississement pleura plus ou moins régulier peut être la seule anomalie ; parfois simple élévation localisée, pâle, blanchâtre, très dure et peu vascularisée (⇒ évoque malignité)
 - Pachypleurite d'aspect néoplasique (associée à nodules/masses) dans 1/3 des cas
 - Inflammation non spécifique (granulations, lymphangite, aspect congestif hypervascularisé) avec épaississement localisé
- Peut montrer des signes d'expositions à l'amiante (plaques)
- Intérêts :

- *Diagnostic* : sensibilité et spécificité supérieure
- *Pronostique* : mise en évidence de l'atteinte pleurale viscérale (facteur péjoratif)
- *Thérapeutique* : symphyse par talcage (épanchement récidivant)
- Examen le plus sensible (95%), les échecs sont dus à l'impossibilité d'explorer la totalité de la cavité pleurale à cause des adhérences (envisager dans ce cas une thoracotomie)

7.5. Analyse anatomopathologique

- Tumeur très pléiomorphe : aspects variés et intriqués chez un même patient ⇒ diagnostic difficile
- Présence de microvillosités longue et fines = argument fort en faveur du diagnostic
- Immunohistochimie : nombreux marqueurs, sensibilités variables
 - Marqueurs exprimés : EMA (antigène épithéliale de membrane), calrétinine (marquage nucléaire), WT1, cytokératine 5/6, HBME-1 (anticorps contre les cellules mésothéliales), mésothéline
 - Marqueurs négatifs : ACE, TTF-1, B78.3, MOC-31, Ber-EP4, BG8 (glycoprotéine épithéliale)

7.6. Marqueurs biologiques

- Tumeur de pronostic sombre ⇒ diagnostic précoce ⇒ de nombreux marqueurs ont été proposés
- **Mésothéline (ou SMRP pour Soluble Mesothelin-Related Peptides) :**
 - Première étude suggère sensibilité 84% et spécificité 100% pour SMRP comme marqueur diagnostique du MPM
 - Valeur seuil à 0,93 µM/l ⇒ sensibilité 80%, spécificité 83%
 - Taux élevé chez sujet exposé à l'amiante pourrait prédire le développement future de MPM
 - Pourrait aider au suivi sous traitement (associé au MPF)
 - Dosage SMRP seul insuffisant pour dépistage du MPM

Examens recommandés :

- Bilan minimal : clinique, radiographie, TDM APC après évacuation du liquide, thoracoscopie, examen anatomopathologique
- Bilan pré-op : ajouter IRM (facultative), TEP, EFRs, scintigraphie pulmonaire VQ, échographie cardiaque

8. Prise en charge

8.1. Chirurgie

- Trois modalités :
 - *Diagnostique* (thoracoscopie chirurgicale, biopsie, médiastinoscopie)
 - *Palliative* (pleurectomie, talcage, plus rarement dérivation pleuropéritonéale)
 - *Curative* (pleurectomie/décortication, pleuropneumonectomie extra-pleurale) ; but = résection de la totalité de la tumeur
- Mortalité opératoire ≈ 6%
- Plus souvent suivi d'un traitement adjuvant (chimiothérapie et/ou radiothérapie)
- RCP +++

8.2. Chimiothérapie

- Aucune association n'est curatrice, mais plusieurs ont montré une amélioration de la qualité de vie (en situation palliative)
- Seule association à avoir montré une amélioration de la survie : **Platine + antimétabolite (Pemetrexed, Raltitrexed)** ⇒ à considérer en premier lieu, à débiter sans attendre l'apparition de signes fonctionnels, dans le cadre d'essai clinique au mieux
- Aucune chimiothérapie de 2e ligne ne peut être recommandée actuellement (hors essai clinique)
- Arrêter en cas de progression, toxicité grade 3 ou 4, ou doses cumulées toxiques
- Arrêter après 6 cures en cas de réponse ou stabilité

8.3. Radiothérapie

- MPM réputé réfractaire, mais des études montrent que la sensibilité est dépendante de la ploïdie des cellules tumorales
- Difficulté balistique (configuration de la tumeur dans le thorax, poumon sous-jacent)
- Peut être utilisée en prévention au niveau des trajets de ponction/drainage, ou en antalgique dans certaines situations

8.4. Soins actifs de confort

- Évacuation de l'épanchement, symphyse pleurale
- Antalgie : opioïdes, AINS, anticonvulsivants (selon que la douleur est somatique par envahissement local, ou neurologique par envahissement des nerfs ou des vertèbres)
- Prise en charge psychologique

8.5. Autres

1. **Immunomodulateurs** : pas de recommandation en dehors d'essais cliniques
2. **Thérapies ciblées** : peu d'études (pas efficaces : thalidomide, gefitinib, imatinib ; études en cours : bavacizumab, acide suberoylanilide hydroxamique)
3. **Thérapies cellulaires ou géniques** : recherches en cours (pourrait devenir une approche clé)

8.6. Critères d'évaluation

- TDM : examen clé, à condition de faire une TDM juste après symphyse pleurale
 - 2 types de critères : OMS et RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), mais aucun n'est adapté au MPM (développement surtout circonférentiel)
 - Critères "RECIST modifiés" proposés pour les tumeurs pleurales
 - Il est proposé d'utiliser : OMS pour les lésions mesurables en 2D, RECIST pour les lésions unidimensionnelles, RECIST modifiés pour les atteintes circonférentielles
- PET : permet de différencier le tissu tumoral du tissu cicatriciel post-traitement
 - Résultats préliminaire : PET supérieur à TDM avec critères RECIST
- Idéalement : faire les 2 examens en même temps

Critères	Mesures lésions-cibles	Réponse partielle	Progression
OMS	$L \times l$	$\downarrow \geq 50\% \sum (L \times l)$	$\uparrow \geq 25\% \sum (L \times l)$
RECIST	L	$\downarrow \geq 30\% \sum (L)$	$\uparrow \geq 20\% \sum (L)$

L: diamètre axial maximal ; l: le plus grand diamètre perpendiculaire

- Survie : seul critère valable pour évaluer l'efficacité des traitements dans le cadre de protocoles thérapeutiques (inutile sur le plan individuel)
- Qualité de vie : importante pour évaluer le bénéfice clinique (balance efficacité/tolérance) des traitements
- Aucun marqueur biologique n'est validé pour le suivi sous traitement

8.7. Prévention

- Interdiction d'utilisation de l'amiante
- Limiter les expositions professionnelles et environnementales
- Protection des travailleurs en milieu professionnel
- Le code du travail impose aux chefs d'établissements de procéder à une évaluation des risques pour la sécurité et la santé des travailleurs, et les réduire au maximum

9. Pronostic

- Médiane de survie courte (< 1 an), variable en fonction de paramètres pronostiques et de l'extension de la maladie
- Facteurs prédictifs d'une survie courte :
 - Âge > 75 ans
 - PS élevé, douleur, dyspnée, perte de poids
 - Thrombocytose, leucocytose, anémie
 - Histologie non épithéliale
- Facteurs de meilleur pronostic :
 - Stade précoce
 - Type histologique épithélioïde
 - Conservation de l'état général
- Médianes de survie selon les stades :
 - Ia : 33 mois
 - Ib : 9 mois
 - II et III : 7 mois
 - IV : 3 à 4 mois

10. Aspects médicosociaux

- MPM inscrit au tableau n°30
- Déclaration en maladie professionnelle ⇒ double intérêt :
 - Meilleure indemnisation, qui peut être transmise aux ayants-droits sous forme d'une rente
 - Contribue à la prise de conscience des risques en milieu professionnel
- Conditions d'obtention de la réparation :
 - Confirmation histologique
 - Exposition régulière à l'amiante
 - Déclaration par l'employé lui-même à la caisse d'assurance maladie avec :
 - Certificat médical initial précisant la nature de la maladie
 - Attestation de salaire
 - Formulaire de déclaration

11. Conclusion

- Association entre exposition à l'amiante et le MPM est si forte que l'épidémiologie de ce dernier est quasiment superposable à celle du contact avec l'amiante
- Pic d'incidence attendu dans les 2 prochaines décennies
- Recherche de marqueurs biologiques prédictifs ⇒ pourrait permettre une surveillance

des sujets “à risque”, ainsi qu'un diagnostic plus précoce ⇒ amélioration du pronostic

- Classiquement réputé incurable, les progrès thérapeutiques sont prometteurs
-

— Résumé basé sur Scherpereel A., Astoul P. *Mésothéliome pleural malin*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Pneumologie, 6-002-H-10, 2007.