

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2023

N° : 43

**THÈSE**  
**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT**  
**DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État  
Mention D.E.S de PNEUMOLOGIE

Présentée et soutenue publiquement le 3 Avril 2023  
au sein de l'Université de Médecine de Strasbourg

Par  
**Haim-Isaac MURCIANO**

ETUDE DE COHORTE RETROSPECTIVE DES PATIENTS  
ATTEINTS D'UN MESOTHELIOME PLEURAL MALIN  
SUIVIS AUX H.U.S DE 2013 À 2022

Président de thèse : Madame la Professeur Céline MASCAUX

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guillaume PAMART



# FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition SEPTEMBRE 2022  
Année universitaire 2022-2023

- **Président de l'Université** : M. DENEKEN Michel
- **Doyen de la Faculté** : M. SIBILIA Jean
- **Premier Vice Doyen de la Faculté** : M. DERUELLE Philippe
- **Doyens honoraires :**
  - (1983-1989) : M. MANTZ Jean-Marie
  - (1989-1994) : M. VINCENDON Guy
  - (1994-2001) : M. GERLINGER Pierre
  - (2001-2011) : M. LODES Bertrand
- **Chargé de mission auprès du Doyen** : M. VICENTE Gilbert
- **Responsable Administratif** : M. STEEGMANN Geoffroy



HOPITAUX UNIVERSITAIRES  
DE STRASBOURG (HUS)  
**Directeur général** : M. GALY Michaël

## A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis      Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

## A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak      Immunologie biologique  
DOLLFUS Hélène      Génétique clinique

## A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
ADAM Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : <b>Gynécologie-Obstétrique</b>
ANDRES Emmanuel	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	53.01 Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
Mme ANTAL Maria Cristina	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine	NRPô	• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b>
ARNAUD Laurent	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
BACHELLIER Philippe	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation/HP	53.02 Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03 Immunologie (option biologique)
BAUMERT Thomas	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques/Fac	52.01 Gastro-entérologie ; <b>hépatologie</b> Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEU Rémy	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
BERNA Fabrice	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : <b>Psychiatrie d'Adultes</b>
BERTSCHY Gilles	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie/HP	43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / HP	48.02 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01 Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04 <b>Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique</b> ; Brûlologie
BONNEMAIS Laurent	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
BONNOMET François	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BOURGIN Patrice	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme BRIGAND Cécile	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
BRUANT-RODIER Catherine	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CASTELAIN Vincent	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 <b>Anesthésiologie-Réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
COLLONGUES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
CRIBIER Bernard	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
de BLAY de GAIX Frédéric	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
de SEZE Jérôme	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DEBRY Christian	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre	47.04 Génétique (type clinique)
EHLINGER Matfhieu	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / HP	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Haute-pierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
FAITOT François	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02 Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoît	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GARNON Julien	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Serv. de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 <b>Chirurgie vasculaire</b> ; médecine vasculaire/ Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail/HC	46.02 Médecine et santé au travail

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOTTENBERG Jacques-Eric	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
HANNEDOUCHE Thierry	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Médecine Intensive-Réanimation
HIRSCH Edouard	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
IMPERIALE Alessio	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 <b>Médecine Physique et Réadaptation</b>
JAULHAC Benoît	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
KALTENBACH Georges	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie/ Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II)/HP	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE Laurence	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service d'Addictologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes ; <b>Addictologie</b> (Option : Addictologie)
LANG Hervé	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LAUGEL Vincent	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme LEJAY Anne	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC	51.04 Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/HP	42.01 <b>Anatomie</b>
LESSINGER Jean-Marc	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hautepierre	82.00 Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 <b>Pneumologie</b> ; Addictologie
Mme MATHÉLIN Carole	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MENARD Didier	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
MERTES Paul-Michel	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / NHC	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Alain	NRPô NCS	• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MEYER Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295/ Fac	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Dialyse et Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02 Cancérologie ; <b>Radiothérapie</b> Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01 Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme OLLAND Anne	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
PELACCIA Thierry	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05 Réanimation ; <b>Médecine d'urgence</b> Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02 Chirurgie Digestive
PETIT Thierry	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Haute-pierre	48.01 <b>Anesthésiologie-réanimation</b> ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / Hôpital de Haute-pierre	44.04 Nutrition
PROUST François	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Haute-pierre	49.02 Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
ROMAIN Benoît	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
Mme ROY Catherine	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt. clinique)
SANANES Nicolas	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP	54.03 <b>Gynécologie-Obstétrique</b> ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SAUER Arnaud	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian	RPô CS	• Pôle de Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
Mme SCHATZ Claude	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
Mme SCHLUTH-BOLARD Caroline	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
SCHNEIDER Francis	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02 Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / HC	49.04 <b>Pédopsychiatrie</b> ; Addictologie
SCHULTZ Philippe	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive/HP	52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : <b>Hépatologie</b>
SIBILIA Jean	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
STEPHAN Dominique	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique/NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
Mme TRANCHANT Christine	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
VEILLON Francis	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Faculté	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01 Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie d'Urgences, de liaison et de Psychotraumatologie / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Faculté	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique/Hôpital de la Robertsau	51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01 Option : Médecine Interne
WOLF Philippe	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02 Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil - PTM = Plateau technique de microbiologie

\* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) - Cspi : Chef de service par intérim - Csp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)

Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service)

Dir : Directeur

#### A4 – PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins palliatifs / NHC	46.05 Médecine palliative
HABERSETZER François	CS	• Pôle Hépatogastro-digestif - Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.02 Gastro-Entérologie
SALVAT Eric	CS	• Pôle Tête-Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie

## B1 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme AYME-DIETRICH Estelle		• Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03 <b>Pharmacologie fondamentale</b> ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
BENOTMANE Ilies		• Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
Mme BIANCALANA Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
BOYER Pierre		• Pôle de Biologie - Institut de Bactériologie / Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme BRU Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme BUND Caroline		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CAZZATO Roberto		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02 Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02 <b>Cancérologie</b> ; Radiothérapie (option biologique)
CERRIER Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
CHOQUET Philippe		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
CLERE-JEHL Raphaël		• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre	48.02 Réanimation
Mme CORDEANU Elena Mihaela		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires-HTA-Pharmacologie clinique / NHC	51.04 Option : Médecine vasculaire
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
DANION François		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / NHC	45.03 Option : Maladies infectieuses
DELHORME Jean-Baptiste		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
DEVYS Didier		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre	49.01 Neurologie
DOLLÉ Pascal		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02 Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
FELTEN Renaud		• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Haute-pierre	48.04 Thérapeutique, Médecine de la douleur, Addictologie
FILISSETTI Denis	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
GIANNINI Margherita		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GIES Vincent		• Pôle de Spécialités médicales - Ophthalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
GRILLON Antoine		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GUERIN Eric		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
KASTNER Philippe		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01 Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LECOINTRE Lise		• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-obstétrique
LENORMAND Cédric		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénéréologie
LHERMITTE Benoît		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MIGUET Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail / HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale /PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
POP Raoul		• Pôle d'Imagerie - Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme PORTER Louise		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme RIOU Marianne		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
ROGUE Patrick (cf. A2)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; transfusion (type mixte : Hématologie)
Mme RUPPERT Elisabeth		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / HC	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale/PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique



NOM et Prénoms	CS <sup>2</sup>	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
SCHRAMM Frédéric		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
Mme SOLIS Morgane		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01 <b>Bactériologie-Virologie</b> ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01 Rhumatologie
Mme TALAGRAND-REBOUL Emilie		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : <b>Bactériologie</b> -virologie (biologique)
TALHA Samy		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital de Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01 <b>Hématologie</b> ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie- <b>Virologie</b> ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie- <b>Virologie</b> biologique
Mme VILLARD Odile		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

## B2 – PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian P0166	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
---------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------

## B3 - MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

Mme CHABRAN Elena	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
M. DILLENSEGER Jean-Philippe	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mr KESSEL Niels	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr LANDRE Lionel	ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme MIRALLES Célia	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Marianna	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr VAGNERON Frédéric	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mr ZIMMER Alexis	Laboratoire d'Epistémologie des Sciences de la Vie et de la Santé (LESVS) Institut d'Anatomie Pathologique	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des Techniques

## C - ENSEIGNANTS ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

### C1 - PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Pre Ass. DUMAS Claire  
Pr Ass. GRIES Jean-Luc  
Pre Ass. GROB-BERTHOU Anne  
Pr Ass. GUILLOU Philippe  
Pr Ass. HILD Philippe  
Pr Ass. ROUGERIE Fabien

### C2 - MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette  
Dr LORENZO Mathieu

### C3 - MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE (mi-temps)

Dre DELACOUR Chloé  
Dr GIACOMINI Antoine  
Dr HOLLANDER David  
Dre SANSELME Anne-Elisabeth  
Dr SCHMITT Yannick

## E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / HP
Dr DEMARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Robertsau
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMC
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

## F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
  - CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  - MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)**
  - BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  - CHRISTMANN Daniel (Maladies infectieuses et tropicales)
  - DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  - GRUCKER Daniel (Physique biologique)
  - KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  - KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)
  - MULLER André (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur)
  - ROUL Gérald (Cardiologie)
- o **pour trois ans (1er septembre 2021 au 31 août 2024)**
  - DANION Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
  - DIEMUNSCH Pierre (Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale)
  - HERBRECHT Raoul (Hématologie)
  - STEIB Jean-Paul (Chirurgie du rachis)
- o **pour trois ans (1er septembre 2022 au 31 août 2025)**
  - Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)

## F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc                      CNU-31                      IRCAD

## F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

## G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BALDAUF Jean-Jacques (Gynécologie obstétrique) / 01.09.21	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20	MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
BURSZEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	NISAND Israël (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.19
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
CHAUVIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
DUFOUR Patrick (Centre Paul Strauss) / 01.09.19	SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa. Chir.) / 01.09.13	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	STEIB Annick (Anesthésiologie) / 01.04.19
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KREMER Michel / 01.05.98	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	

### Légende des adresses :

**FAC** : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

### HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de HautePierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

**ICANS** - Institut de CANcérologie Strasbourg : 17 rue Albert Calmette - 67200 Strasbourg - Tél. : 03 68 76 67 67

**CMCO** - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

**C.C.O.M.** - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

**E.F.S.** : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

**IURC** - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

## RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

**LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES  
DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER**

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

(version proposée en 2012 par le Conseil National de l'Ordre des Médecins)

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

# Table des matières

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>6</b>
A.    GENERALITES .....	6
B.    DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE.....	16
C.    BILAN D'EXTENSION.....	17
D.    FACTEURS PRONOSTIQUES .....	19
E.    TRAITEMENTS.....	19
<b>OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>25</b>
<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>26</b>
A.    PLAN EXPERIMENTAL .....	26
B.    DEFINITION DE LA POPULATION.....	26
C.    RECUEIL DES DONNEES .....	26
D.    CONSIDERATIONS ETHIQUES .....	27
E.    ANALYSES STATISTIQUES.....	28
<b>RESULTATS.....</b>	<b>29</b>
A.    POPULATION ETUDIEE .....	29
B.    CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES .....	30
C.    CARACTERISTIQUES CLINIQUES.....	32
D.    CARACTERISTIQUES ANATOMOPATHOLOGIQUES .....	34
E.    BILAN D'EXTENSION.....	35
F.    BILAN FONCTIONNEL.....	37
G.    REUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE .....	37
H.    DELAIS DE PRISE EN CHARGE .....	37
I.    DONNEES THERAPEUTIQUES.....	38
J.    ÉVOLUTION ET SURVIE.....	45
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>52</b>

A.	EPIDEMIOLOGIE .....	52
B.	CLINIQUE .....	52
C.	ANATOMOPATHOLOGIE.....	53
D.	BILAN D'EXTENSION.....	54
E.	DELAIS DE PRISE EN CHARGE .....	54
F.	TRAITEMENTS.....	55
G.	SURVIE.....	58
H.	LIMITES.....	61
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>62</b>
<b>ANNEXES.....</b>		<b>63</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>66</b>

## **Table des illustrations**

Figure 1 : Anatomie et physiologie pleurale .....	7
Figure 2 : Couverture géographique du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM). .....	8
Figure 3 : Estimation du nombre annuel de cas incidents de mésothéliome pleural malin chez les hommes et chez les femmes, France entière, et taux par âge (pour 100 000), selon les 2 méthodes: données de mortalité (1998-2014) et données du PMSI (2006-2016).....	9
Figure 4 : Schéma d'une pleurectomie élargie.....	20
Figure 5 : Schéma d'une pleuro-pneumonectomie.....	21
Figure 6 : Flow chart de l'étude .....	29
Figure 7 : Circonstances de découverte du mésothéliome .....	32
Figure 8 : Type d'imagerie initiale .....	33
Figure 9 : Etat général des patients au diagnostic .....	34
Figure 10 : Techniques de prélèvement histologique.....	34
Figure 11 : Type histologique .....	35
Figure 12 : Bilan d'extension réalisé .....	36
Figure 13 : Localisation métastatique au diagnostic .....	36
Figure 14 : Stade TNM au diagnostic .....	37
Figure 15 : Intervalles de prise en charge des patients dans la phase initiale diagnostique du mésothéliome (des symptômes au diagnostic) .....	38
Figure 16 : Intervalles de prise en charge des patients dans la phase initiale thérapeutique du mésothéliome (du diagnostic au traitement systémique) .....	38
Figure 17 : Prise en charge chirurgicale .....	39
Figure 18 : Radiothérapie prophylactique des orifices de drains thoraciques (PORT) .....	39
Figure 19 : Type de traitement systémique administré en 1 <sup>ère</sup> ligne .....	41
Figure 20 : Type de traitement systémique administré en 2 <sup>ème</sup> ligne .....	42
Figure 21 : Type de traitement systémique administré en 3 <sup>ème</sup> ligne .....	42
Figure 22 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale .....	45
Figure 23 : Survie globale selon le sexe des patients .....	46



Figure 24 : Survie globale selon l'histologie du mésothéliome .....	46
Figure 25 : Survie globale selon le statut d'expression de BAP-1 .....	47
Figure 26 : Survie globale selon l'histologie du mésothéliome et l'expression de BAP-1.....	48
Figure 27 : Survie globale selon l'âge du patient au diagnostic.....	48
Figure 28 : Survie globale selon l'état général au diagnostic .....	49
Figure 29 : Survie globale selon le stade TNM au diagnostic .....	49
Figure 30 : Survie sans progression (SSP) en 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne de traitement (L1 à L3) .....	51
Tableau 1 : Principales caractéristiques des cas inclus sur la période 1998-2017, par département de résidence des cas. ....	11
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population .....	30
Tableau 3 : Répartition de l'exposition à l'amiante .....	32
Tableau 4 : Type de traitement systémique reçu en 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne (L1 à L3).....	40
Tableau 5 : Rechallenge thérapeutique en 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne (L2 et L3) .....	43
Tableau 6 : Taux de réponse aux traitements systémiques en 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne (L1 à L3).....	43
Tableau 7 : Causes d'arrêt du traitement et toxicités .....	44
Tableau 8 : Mode de progression selon la ligne de traitement.....	45
Tableau 9 : Analyses univariées de la survie globale .....	50
Tableau 10 : Synthèse de la littérature des stratégies de traitement systémique en 1 <sup>ère</sup> , 2 <sup>ème</sup> et 3 <sup>ème</sup> ligne (L1 à L3) .....	57
Tableau 11 : Synthèse de la littérature des données de survie en vie réelle.....	59
Tableau 12 : Synthèse de la littérature de l'influence de BAP-1 sur la survie globale selon l'histologie .....	60
Tableau 13 : Synthèse de la littérature sur le rôle pronostique de BAP-1 selon l'histologie.....	60

# Introduction

## A. Généralités

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une tumeur primitive rare avec 1 110 nouveaux cas par an en France sur 2015-2016, représentant moins de 0,5% des cancers<sup>[1]</sup>. Il s'agit d'une tumeur particulièrement agressive, aux symptômes initiaux aspécifiques, non guérissable dès le diagnostic dans la plupart des cas. Sur la période 2010-2015, en France, la survie globale à 1 an est de 58% et de 10% à 5 ans<sup>[1]</sup>. Le principal facteur de risque de survenue du mésothéliome est l'exposition à l'amiante<sup>[2]</sup>.

### 1) Rappels anatomiques et histologiques

La plèvre est un tissu spécialisé tapissant les poumons et la cage thoracique. Elle joue un rôle essentiel dans la mécanique ventilatoire en assurant la cohésion du système pulmonaire et en diminuant les frottements occasionnés par les mouvements respiratoires. Il s'agit d'une séreuse, dérivée du cœlome intra-embryonnaire, constituée de deux feuillets : un feuillet viscéral recouvrant la surface pulmonaire comprenant les faces médiastinale, diaphragmatique et scissurale jusqu'aux insertions hilaires et un feuillet pariétal tapissant la totalité de la face interne de la cage thoracique et du médiastin<sup>[3]</sup>.

Le mésothélium, constitué d'un simple épithélium pavimenteux, recouvre la lame élastique et le tissu conjonctif sous-mésothélial spécialisé d'origine mésenchymateuse<sup>[4,5]</sup>. Le mésothélium pariétal est la couche externe des cavités corporelles, tandis que le mésothélium viscéral est la couche interne des cavités corporelles enveloppant les viscères. Le mésothélium pariétal et viscéral ont un apport vasculaire somatique et splanchnique distinctif, une innervation et des lymphatiques<sup>[4,5]</sup>.

Les cellules mésothéliales fournissent principalement une surface non adhésive pour le mouvement des organes par la sécrétion de glycosamino-glycanes et de surfactants et la présence de microvillosités mésothéliales réduisant la friction<sup>[5]</sup>. Les microvillosités jouent également un rôle dans l'absorption des solutés et la régulation des fluides, transportant activement l'eau et d'autres exsudats pour maintenir les pressions et les volumes de la cavité<sup>[5]</sup>. Les cellules mésothéliales sont impliquées dans la reconnaissance antigénique des agents pathogènes, conduisant à l'activation de la cascade inflammatoire et à la clairance microbienne<sup>[6]</sup>. La formation du mésothélium à partir du mésoderme de la plaque latérale commence au cours de la 3<sup>ème</sup> semaine de vie. Le mésoderme de

la plaque latérale est formé pendant la gastrulation; les fentes ultérieures dans le mésoderme de la plaque latérale conduisent à un cœlome intra-embryonnaire en forme de U. Lorsque le disque embryonnaire se replie, le cœlome forme les cavités péricardique, pleurale et péritonéale, qui sont tapissées de mésothélium<sup>[7,8]</sup>. Ces deux feuillets limitent ainsi une cavité virtuelle : "la cavité pleurale". Elle contient environ 20ml de liquide pleural, naturellement pauvre en protides et en cellules, dont la fonction est de permettre le glissement de ces feuillets l'un sur l'autre lors des mouvements respiratoires (Figure 1). Il assure plusieurs fonctions avec notamment <sup>[9]</sup>:

- La protection contre les micro-organismes permise par la présence de jonctions serrées entre les cellules mésothéliales ;
- Une fonction de facilitation des mouvements respiratoires grâce à des propriétés de surface non adhésives ;
- Une fonction immunitaire avec un rôle de présentation antigénique aux cellules spécialisées et de sécrétion de médiateurs inflammatoires et immunitaire en cas d'agression.

Les cellules mésothéliales participent aussi à l'élaboration du liquide pleural puisque les composants de ce liquide transitent via des vésicules de transport à travers le cytoplasme de ces cellules.

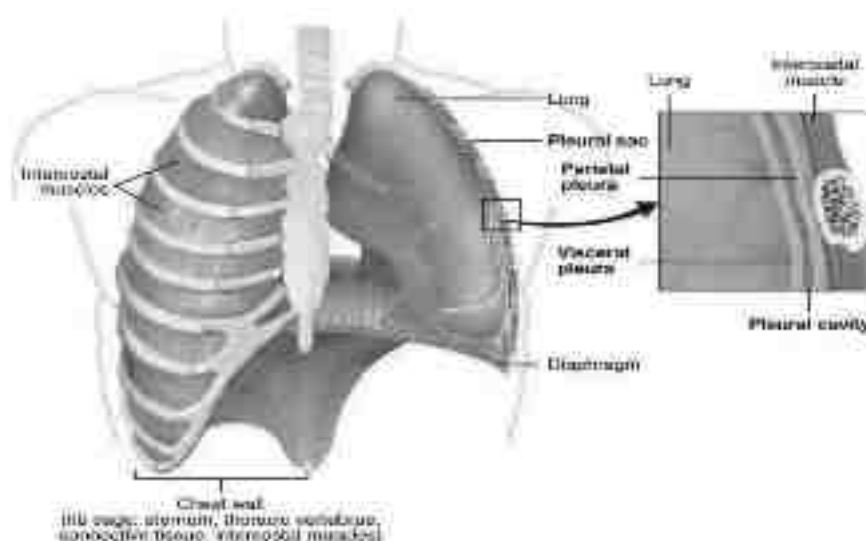


Figure 1 : Anatomie et physiologie pleurale

## 2) Épidémiologie

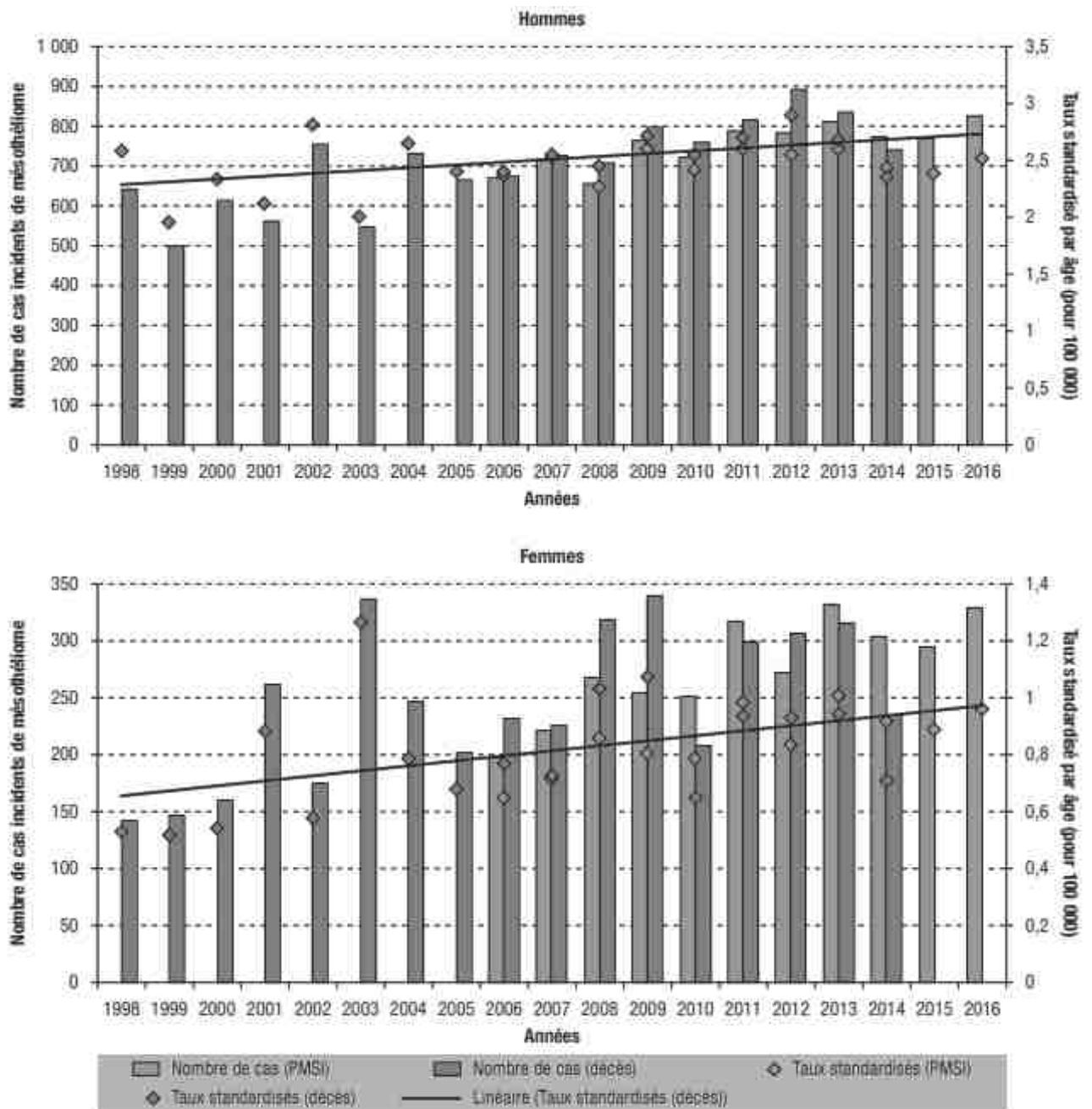
On estime que 25% des retraités français ont été exposé à l'amiante<sup>[10]</sup>. En France, l'épidémiologie du mésothéliome est suivie par l'intermédiaire d'un programme national de surveillance mésothéliome pleural (PNSM) mis en place en 1998. Pour le résumer, ce programme couvre 21 départements français, représentant 30% de la population (Figure 2). Cette population suivie est

représentative de l'ensemble de la population, notamment sur les différents facteurs démographiques d'intérêts concernant le MPM. Chaque nouveau cas fait l'objet d'une procédure standardisée de confirmation diagnostique, soit par analyse anatomopathologique (Réseau Mésopath), soit par une expertise clinique collégiale. Une fois cette confirmation diagnostique faite, une enquête d'exposition est réalisée auprès de chaque patient. Elle permet de renseigner un certain nombre d'éléments, avec notamment une recherche précise des situations à risque d'exposition à un facteur étiologique connu.



Figure 2 : Couverture géographique du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM).  
Issu de Gilg Soit Ilg et al.<sup>[2]</sup>

Les objectifs de ce programme sont multiples : suivi de l'incidence des mésothéliomes, suivi du caractère professionnel des cas (profession/secteur d'activité/exposition) et suivi des démarches administratives médico-sociales des patients atteints de mésothéliome (recueil débuté en 1999). La publication des données du PNSM en 2018 faisait le bilan de 20 ans de surveillance du mésothéliome (1998 - 2017)<sup>[2]</sup>. L'incidence nationale annuelle sur la période la plus récente (2015 - 2016) était d'environ 800 cas masculins (taux standardisé sur l'âge de 2,46 cas pour 100 000) et de 310 cas féminins (taux standardisé sur l'âge de 2,46 cas pour 100 000), avec une augmentation importante de l'incidence chez les femmes depuis 1998 (Figure 3).



PMSI : programme médicalisé des systèmes d'information.

Figure 3 : Estimation du nombre annuel de cas incidents de mésothéliome pleural malin chez les hommes et chez les femmes, France entière, et taux par âge (pour 100 000), selon les 2 méthodes: données de mortalité (1998-2014) et données du PMSI (2006-2016).

Issu de Gilg Soit Ilg et al.<sup>[2]</sup>

Les taux brut d'incidence sont de 2,1 à 3,0 pour 100 000 chez les hommes et de 0,5 à 0,9 pour 100 000 chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic sur l'ensemble de la période est de 73,5 ans chez les femmes et 72,9 ans chez les hommes. L'âge médian au décès est de 74,4 ans chez les femmes et 73,7 ans chez les hommes. On remarque aussi une augmentation de l'âge au diagnostic (passant de 70 à 75 ans en moyenne). Les patients dont l'âge au diagnostic est inférieur à 60 ans représentent 10% de la population sur l'ensemble de la période (en diminution entre les périodes de 1998 - 2002 et 2013 - 2017 avec respectivement 16% et 6% des cas totaux).

Sur l'ensemble de la période, le sex-ratio est de 3,3 hommes pour une femme. On remarque une tendance à la diminution de cette différence entre la période 1998-2002 et la période 2013-2017 au cours de laquelle il passe de 4H/1F à 3H/1F. Il existe une forte disparité géographique selon le département de résidence, notamment pour le sex-ratio (variation de 1,9 H/F à 5,1 H/F), l'âge au diagnostic (variation de 66 ans à 77 ans chez les femmes et de 69 à 76 ans chez les hommes) et l'incidence (variation de 1,2 à 5,1 pour 100 000 chez les hommes, avec une estimation de l'incidence régionale plus élevée dans les régions du Nord, du Nord-Ouest ainsi que du Sud-Est). Il est noté une augmentation de l'incidence nationale annuelle entre les périodes 1998 - 2002 et 2013 - 2016. Elle s'explique en partie par l'augmentation en taille de la population française et son vieillissement. Cependant, en excluant l'effet démographique, l'augmentation est estimée à 3% chez les hommes et à 52% chez les femmes. Par ailleurs, on note une augmentation du taux brut d'incidence pour les classes d'âge les plus élevées (> 70 ans chez les femmes et > 75 ans chez les hommes). La survie globale médiane estimée est de 12 mois chez les hommes et de 13 mois chez les femmes.

Concernant le département du Bas Rhin (Tableau 1), 162 patients porteurs d'un mésothéliome ont été recensés durant la période de 1998 à 2017 (134 hommes et 28 femmes avec un sex-ratio de 4,8/1). Le taux d'incidence brut était de 1,4 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 0,3 pour 100 000 habitants chez les femmes. L'âge moyen au diagnostic est de 71,9 ans pour les hommes et de 73,6 ans pour les femmes. Les patients diagnostiqués avec un âge inférieur à 60 ans représentent 12% des patients chez les hommes et 18% chez les femmes.

### 3) Dispositifs médico-sociaux

Les cancers d'origine professionnelle, tous tableaux confondus, s'élevaient à 2 003 cas durant l'année 2007, en hausse de 7,9 % par rapport à 2006. Les maladies liées à l'amiante représentaient alors 10% des maladies professionnelles<sup>[11]</sup>.

Le mésothéliome est une maladie à déclaration obligatoire par le clinicien et l'anatomopathologiste aux Agences Régionales de Santé (ARS) depuis le 1<sup>er</sup> Janvier 2012. Les mésothéliomes sont pris en charge au titre du tableau n°30 du régime général de la Sécurité sociale (RGSS) (Annexe 1) et du tableau n°47 du régime agricole, qui prévoient une indemnisation des patients avec maladie professionnelle reconnue.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des cas inclus sur la période 1998-2017, par département de résidence des cas.  
Issu de Gilg Soit Ilg et al.<sup>[2]</sup>

Centre de recueil	Dépt	Nombre de cas			Sexe ratio		Taux bruts		Âge moyen		Cas jeunes (%)	
		H	F	H/F	H	F	H	F	H	F		
Côte-d'Or	21	15	5	3,0	1,5	0,5	75,0	68,7	0%	20%		
Doubs	25	58	16	3,6	1,3	0,3	74,2	76,9	10%	13%		
Hérault	34	37	10	3,7	2,1	0,5	71,2	70,4	16%	10%		
Isère	38	331	91	3,6	2,9	0,8	72,8	72,6	11%	14%		
Loire-Atlantique	44	370	72	5,1	4,7	0,9	72,9	75,7	9%	7%		
Lille et sa région	59	44	22	2,0			73,2	72,0	9%	14%		
Bas-Rhin	67	134	28	4,8	1,4	0,3	71,9	73,6	12%	18%		
Haut-Rhin	68	77	19	4,1	1,2	0,3	71,8	74,3	14%	21%		
Seine-Maritime	76	337	116	2,9	5,1	1,6	73,3	74,9	7%	9%		
Somme	80	79	32	2,5	2,1	0,8	68,7	71,2	20%	19%		
Tarn	81	14	7	2,0	2,1	1,0	72,0	70,6	7%	29%		
Aquitaine	24	81	26	3,1	2,3	0,7	74,0	68,8	10%	15%		
	33	351	109	3,2	2,7	0,8	73,8	74,4	9%	7%		
	40	80	21	3,8	2,6	0,7	71,1	75,6	13%	0%		
	47	55	17	3,2	1,9	0,6	73,0	76,3	9%	12%		
	64	108	45	2,4	1,9	0,7	72,0	70,4	12%	16%		
Île-de-France	93	245	92	2,7	2,0	0,7	72,9	72,5	10%	11%		
	94	216	92	2,3	2,4	1,0	73,3	72,3	9%	10%		
Normandie	14	154	82	1,9	2,5	1,2	72,1	73,7	18%	6%		
	50	155	43	3,6	3,4	0,9	69,1	73,8	21%	12%		
	61	66	30	2,2	2,5	1,1	71,2	70,0	15%	20%		
PACA - Corse	08	136	58	2,3	2,1	0,8	74,6	73,0	5%	7%		
	13	612	121	5,1	3,8	0,7	73,1	74,6	9%	6%		
	2A	13	4	3,3	1,7	0,5	71,4	66,3	15%	50%		
	2B	19	6	3,2	2,5	0,7	76,2	69,7	5%	17%		
	83	325	78	4,2	3,5	0,8	74,4	76,0	8%	3%		
<b>Total général</b>		<b>4 112</b>	<b>1 242</b>	<b>3,3</b>	<b>2,7</b>	<b>0,8</b>	<b>73,0</b>	<b>73,0</b>	<b>10%</b>	<b>10%</b>		

Les expositions anciennes à l'amiante sont responsables de l'essentiel des cancers reconnus de cause professionnelle, très loin devant ceux liés à d'autres agents cancérigènes. Le dispositif de réparation du préjudice subi peut se faire de différentes manières avec :

- le recours aux Tribunaux des affaires de Sécurité sociale (TASS, non spécifiques à l'amiante) ;
- la sollicitation du Fond d'indemnisation des victimes de l'amiante (FIVA depuis 2001), qui vise la réparation intégrale des préjudices subis par les personnes ayant obtenu la reconnaissance d'une maladie professionnelle occasionnée par l'amiante ou par les personnes ayant été directement exposées à l'amiante. Le bénéfice de l'indemnisation accordée par le FIVA est étendu aux non-salariés et aux victimes environnementales ainsi qu'à leurs ayants-droits ;

- les caisses d'assurance retraite et de la santé au travail (Carsat) pour bénéficier d'un droit à la cessation anticipée d'activité à partir de l'âge de 50 ans en cas de reconnaissance d'exposition professionnelle (créé en 1999).

Durant la période 1999 - 2016, 59% des patients relevant du RGSS et porteur d'un MPM ont fait une demande de reconnaissance en maladie professionnelle et 55% une demande d'indemnisation auprès du FIVA. On note que 27% des patients sondés n'ont fait aucune démarche en ce sens. Pour le patient ne relevant pas du RGSS, seuls 43% ont effectué une demande auprès du FIVA<sup>[2]</sup>. Il est intéressant de constater que l'information délivrée au patient par les agents lors du recueil des données, a généré une demande d'indemnisation en MP supplémentaire dans les territoires concernés. Cet élément, peut laisser supposer un possible défaut d'information efficace au niveau du suivi médical standardisé.

Concernant la demande d'indemnisation et de reconnaissance en maladie professionnelle ainsi que la sollicitation du FIVA, les facteurs associés à la réalisation de la démarche ou à son absence, sont le sexe, l'âge, le statut social, le statut marital, l'exposition professionnelle ainsi que de l'appartenance au RGSS<sup>[2]</sup>. Les campagnes d'informations visant à améliorer le taux de requêtes administratives dans les pathologies liées à l'amiante doivent proposer une sensibilisation adaptée aux populations présentant des facteurs de risque de moindre sollicitation et à la sensibilisation des médecins de ces populations à ces différents facteurs. On retient la mise en œuvre depuis 2021 du dispositif national de surveillance des mésothéliomes (DNSM) qui intègre à la fois le PNSM et la déclaration obligatoire. Son objectif, est de moderniser le dispositif précédent afin d'optimiser la surveillance des mésothéliomes malins de toute localisation sur l'ensemble du territoire national et de le penser à la lumière de nouveaux enjeux notamment environnementaux.

#### 4) Facteurs de risque

Le MPM apparaît le plus souvent dans un contexte d'exposition professionnelle à l'amiante. Cependant, il est maintenant largement établi qu'il existe d'autres facteurs étiologiques au MPM (20% des cas).

##### *a. Exposition à l'amiante*

Le terme d'amiante désigne un groupe de fibres naturelles (silicates fibreux) composé de deux groupes minéralogiques que sont les serpentines et les amphiboles. La serpentine, ne comporte



qu'une seule espèce cristalline : la chrysolite (ou amiante blanc), représentant la variété commerciale la plus courante. Le groupe des amphiboles comprend l'amosite (amiante brun), la crocidolite (amiante bleu), l'anthophyllite (peu utilisée), la trémolite et l'actinolite (non commercialisées mais pouvant être source d'exposition environnementale).

Son utilisation fut initialement motivée par des propriétés physicochimiques particulièrement intéressantes. En effet, l'amiante ou asbeste (*asbestos* en anglais) veut dire "incombustible" (*ἄσβεστος*) en grec ancien. Ses principales caractéristiques sont sa résistance au feu, sa faible conductibilité thermique, acoustique et électrique, une résistance mécanique à la traction et à l'usure ainsi qu'une résistance particulière aux agressions chimiques. Son utilisation a été favorisée par son faible coût. Elle est massivement utilisée à partir de la fin du XX<sup>ème</sup> siècle et prend une place encore plus importante après la seconde guerre mondiale avec un pic dans les années 1970. Elle est utilisée essentiellement dans les secteurs du bâtiment, des travaux publics, des revêtements routiers, des emballages, des pièces automobiles, des peintures et des textiles.

Son effet pathogène est dû à son caractère décrit comme indestructible avec *in fine* un dépôt pérenne dans le tissu pulmonaire qui va conduire à une migration vers la plèvre et leur stagnation générant une inflammation permanente. Les caractéristiques granulométriques ont leurs importances puisque les fibres les plus longues, reconnues comme les plus persistantes, seraient les plus impliqués dans la survenue de MPM. C'est une des hypothèses pour expliquer le fait que les amphiboles soient plus carcinogènes que les serpentines<sup>[12]</sup>.

Historiquement, la découverte de fibrose pulmonaire chez des ouvriers travaillant en filature date de 1906. La 1<sup>ère</sup> description de la fibrose pulmonaire liée à l'amiante, appelée asbestose est publiée en 1927. En 1955, c'est en Grande Bretagne que se confirme le lien entre exposition à l'amiante et le cancer bronchique, en premier lieu dans une manufacture d'amiante-textile<sup>[13]</sup>, suivi de plusieurs démonstrations du lien entre la survenue de cancer bronchique et de mésothéliome chez des personnes exposées à l'amiante<sup>[14]</sup>. En 1977, toutes les variétés d'amiante sont classées cancérigènes par le CIRC. En 1997, toute utilisation d'amiante est définitivement interdite en France. Malgré son interdiction en 1997, la mortalité par mésothéliome, due à son utilisation commerciale, a continué d'augmenter en raison d'un temps de latence long (environ 30 à 40 ans)

entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie. On estime qu'elle continuera d'augmenter pour atteindre un pic dans les années 2030.

Les premières mesures visant à réduire l'exposition professionnelle à l'amiante sont prises dès les années 1970 en Europe du Nord, avant le reste du continent faisant émettre l'hypothèse d'une incidence des mésothéliomes qui diminueraient d'abord dans le Nord de l'Europe<sup>[15]</sup>.

Concernant les pays en voie de développement tels que le Brésil, la Chine, le Japon, la Russie, la Thaïlande, l'utilisation de l'amiante est encore très large, représentant 80% de la production d'amiante, sans parler des pays eux-mêmes importateur d'amiante tels que le Pakistan, les Philippines et le Kazakhstan. Dans certains de ces pays, aucune législation du travail n'existe. Ainsi, les courbes réelles d'incidence ne recouvrent que 15% de la population mondiale. On peut donc s'attendre à une augmentation de l'incidence mondiale des pathologies liées à l'exposition à l'amiante dans les années à venir.

Le risque de survenue de mésothéliome est plus élevé par une exposition aux amphiboles ou de mélanges comprenant des amphiboles qu'aux autres variétés de fibres d'amiante. Cependant on sait que toutes les fibres d'amiante sont susceptibles d'induire un mésothéliome.

L'exposition peut être :

- professionnelle ;
- domestique : nettoyage de vêtements souillés par de la poussière d'amiante, utilisation d'objets contenant de l'amiante ;
- environnementale par :
  - la pollution émise par une source industrielle à proximité (mines d'amiante ou usine de transformation) ;
  - la pollution par une source naturelle (site géologique) ;
  - la pollution émise par l'amiante en place dans des bâtiments et relarguée du fait de la dégradation des installations (exposition passive intramurale) ;
  - la pollution urbaine en provenance de bâtiment contenant de l'amiante ou de la circulation automobile<sup>[16-18]</sup>.

Ces expositions environnementales représentent un peu moins de 7% des demandes d'indemnisation enregistrées par le FIVA en 2007. L'existence d'un seuil d'innocuité n'est pas

démontrée tant pour la survenue de mésothéliome que pour le cancer du poumon. On note que l'amiante est aussi le principal facteur étiologique des mésothéliomes péritonéaux<sup>[19]</sup>.

*b. Exposition aux fibres minérales ou artificielles (hors amiante)*

Parmi les autres fibres minérales, l'exposition à la fluoro-édénite ou l'éritonite, dont l'exposition peut être domestique (talc...) ou environnementale (Turquie, Mexique...) est associée à la survenue d'un cancer du poumon ou d'un MPM<sup>[20]</sup>. Des fibres minérales artificielles comme les nanotubes de carbone sont également susceptibles d'être associées à un risque de MPM<sup>[21]</sup>. Les fibres de céramique réfractaire sont elles aussi potentiellement pourvoyeuses de MPM et classées cancérigènes par le CIRC.

*c. Les radiations ionisantes*

Les radiations ionisantes sont suspectées d'induire un risque accru de néoplasie et notamment de MPM. Elles sont souvent rapportées dans un contexte de radiothérapie cervico-thoracique ou péritonéale (lymphome, séminome testiculaire...) ou bien dans un contexte d'exposition professionnelle. Il n'y a à ce jour pas de travaux qui établissent formellement un lien statistique entre la survenue d'un MPM et l'exposition aux radiations ionisantes hors contexte médical.

*d. Les facteurs génétiques*

Parmi les facteurs génétiques constitutionnels, le gène BAP-1 (*BRCA1 associated protein-1*) est considéré comme un gène suppresseur de tumeur : il code en effet, une enzyme de dé-ubiquitination et de régulation de la conformation de la chromatine. Découvertes à la suite d'une étude sur différentes familles exposées à des contaminations environnementales à l'amiante en Turquie, la présence de mutations germinales favorise la survenue de mésothéliomes pleuraux à un âge jeune (dans le cadre d'une exposition à l'amiante)<sup>[22,23]</sup>. Cette majoration de risque pour certaines familles suggère un facteur génétique prédisposant<sup>[22]</sup>. Par la suite, il a été établi que les patients porteurs d'une mutation germinale de BAP-1 étaient exposés à un sur-risque de mélanome uvéal, de cancer du rein à cellules claires et de MPM en cas d'exposition à l'amiante<sup>[24]</sup>. Les formes familiales avec mutation BAP-1 représenteraient un peu plus de 5% des MPM<sup>[25]</sup>. Les mutations somatiques de BAP-1 avec une perte d'expression sont constatées dans un peu moins de 25% des mésothéliomes sans contexte génétique, avec une prédominance pour l'histologie épithéliale. Les conséquences

sur le pronostic ne sont pas claires, mais il semble que la perte d'expression de BAP-1 soit de pronostic favorable<sup>[26]</sup>.

#### e. *Autres*

L'hypothèse d'un possible rôle du virus simien SV40, accidentellement inoculé entre 1959 et 1961 par le biais de la contamination des vaccinations anti-poliomyélite, a été évoquée essentiellement aux USA et Grande-Bretagne, mais reste débattue<sup>[27]</sup>. Par ailleurs, contrairement aux différentes néoplasies broncho-pulmonaires, le tabagisme n'est pas un facteur de risque de mésothéliome<sup>[28]</sup>.

## **B. Diagnostic anatomopathologique**

Il existe plusieurs types histologiques dont le plus commun est le type épithélioïde. Dans la cohorte du PNSM<sup>[2]</sup>, un diagnostic anatomopathologique certifié a pu être établi chez 82% des diagnostics initiaux avec une augmentation significative depuis 1998 puisque passant de 74 à 90%, certainement en lien avec l'évolution des techniques à la fois de prélèvement, de diagnostic et d'analyse histologique (chirurgie guidée par l'imagerie, immunohistochimie).

Sur l'ensemble des patients dont le diagnostic a été certifié par analyse anatomopathologique : 78% sont de type épithélioïde, 12% de type mixte (ou biphasique), 7% de type sarcomatoïde, 1 % de type desmoplasique et 1% qualifié de pré-infiltrant (*in situ*). Une répartition similaire est retrouvée dans d'autres études européennes et internationales<sup>[29]</sup>. Le type épithélioïde, comporte plusieurs variantes cytologiques (aspect pléiomorphe, forme à petites cellules) ou architecturales (forme tubulo-papillaire, micro-papillaire ou adénomatoïde). Il existe pour les différents types histologiques un impact pronostique important : le type épithélioïde ayant une médiane de survie de 14 mois, 8 mois pour le biphasique et 5 mois pour le sarcomatoïde<sup>[2]</sup>. Le taux de survie globale à 3 ans est de 15,9% pour les épithélioïdes, 9,3% pour les biphasiques et nul pour les sarcomatoïdes<sup>[30]</sup>.

Le mésothéliome présente des spécificités moléculaires, comme l'inactivation récurrente de gènes régulateurs (CDKN2A (>50% des cas), NF2 (environ 70%), TP53, LATS2 et SETD2)<sup>[31]</sup>, ainsi que des réarrangements chromosomiques fréquents<sup>[32]</sup>. On relève aussi l'absence de mutations oncogéniques typiques (gènes KRAS, BRAF, EGFR et PIK3CA).

### **C. Bilan d'extension**

La stadification est établie à partir du bilan d'extension pré-thérapeutique, qui comporte un scanner thoracique injecté pour évaluer l'atteinte locale, associé à un scanner abdominopelvien pour l'évaluation métastatique. Dans les rares formes chirurgicales, une IRM thoracique afin de préciser l'atteinte du fascia endothoracique, péricardique ou myocardique<sup>[33]</sup> et un TEP-scanner peuvent être proposés.

La thoracoscopie est l'examen-clé du diagnostic et du bilan d'extension pleurale du MPM. Elle est réalisée en conditions chirurgicales afin de permettre une exploration aussi complète que possible de la cavité pleurale, de la plèvre viscérale et du diaphragme. Une recherche de plaques pleurales sera systématiquement effectuée et mentionnée sur le compte-rendu. Des biopsies larges, profondes (jusqu'à la graisse sous-pleurale) et nombreuses seront systématiquement réalisées sur la plèvre pariétale et/ou sur la plèvre viscérale selon les anomalies macroscopiques visualisées. En cas d'épanchement liquidien abondant et de présence de lésions manifestement malignes, une symphyse pleurale par talcage peut être réalisée dans le même temps sauf si un traitement par voie intra-pleurale est envisagé d'emblée. Le talcage ne constitue pas en soi, une contre-indication à une PPE (pleuro-pneumectomie élargie) ou d'une P/D (pleurectomie décortication)<sup>[34]</sup>.

La première classification TNM pour le mésothéliome pleural malin est publiée par le groupe international d'intérêt pour le mésothéliome (IMIG) en 1994. Elle est rapidement adoptée par l'*American Joint Commission on Cancer (AJCC)* et l'*Union for International Cancer Control (UICC)* puis largement utilisée par les cliniciens et les chercheurs à travers le monde. Cependant, des limitations à son utilisation en pratique courante apparaissent en lien avec le fait qu'elle fut élaborée à partir d'un petit nombre de cas, mais aussi qu'elle soit basée sur des critères anatomopathologiques pouvant être source de difficultés lors de leur transposition à la clinique. Dans ce contexte, une nouvelle classification est proposée, basée sur des études rétrospectives comprenant un nombre de patients plus important (8<sup>ème</sup> édition TNM pour le MPM, Annexe 2).

Les principaux changements de cette dernière édition TNM datant de 2018 sont <sup>[35]</sup> :

- Pour la composante T "*TUMOR*", les stades T1a et T1b sont regroupés en une seule catégorie T1, supprimant ainsi la différence qui auparavant distinguait les tumeurs limitées à la plèvre pariétale de celles envahissant à la fois les plèvres viscérales et pariétales. En effet,

cette différenciation déjà difficile à réaliser cliniquement, ne montrait pas de différence significative quant à la survie globale. Par ailleurs, un autre concept est décrit au cours de l'analyse de cette base de données pour savoir si le volume tumoral initial avait un effet sur le pronostic avec notamment la mesure de l'épaisseur pleurale. Les résultats ont montré que la survie globale change de manière significative si l'épaisseur tumorale initiale est inférieure à 5,1 mm (médiane de survie 24,2 mois) ou supérieure à 5,1mm (médiane de survie 17,7 mois). Cependant, ces mesures restant dépendantes de l'opérateur, il serait nécessaire de les standardiser au maximum et de poursuivre des recherches complémentaires afin d'appréhender cette nouvelle composante T<sup>[36,37]</sup>.

- Pour la composante N "*NODE*", qui est un important facteur pronostique de survie dans le MPM, plusieurs modifications sont faites pour cette 8<sup>ème</sup> édition. La précédente édition était basée sur le modèle des métastases ganglionnaires dans le cancer du poumon. Depuis, il a été établi que le drainage lymphatique du MPM est largement différent puisque les lésions primitives sont régulièrement situées sur la plèvre pariétale. De surcroît, les analyses montrent l'absence de différence significative en terme de suivi entre les stades N1 et N2, a *contrario* du cancer pulmonaire, permettant ainsi de réunir ces deux catégories qu'étaient les ganglions intra-pleuraux (N1) et extra-pleuraux (N2) en une seule catégorie appelée alors N1. Les anciennes localisations étiquetées N3 sont maintenant décrites comme N2. Par ailleurs, au vu des dernières études, il semblerait que la survie soit plus conditionnée par le nombre de ganglions atteints que par leur localisation<sup>[38]</sup>.
- Quant à la composante M "*METASTASIS*", décrite sur les mêmes principes que les autres tumeurs solides, avec M1 désignant une maladie métastatique à distance, la principale nouveauté dans la 8<sup>ème</sup> classification TNM fut de réserver le stade IV uniquement aux maladies métastatiques étiquetées M1 (médiane de survie 9,7 mois). En effet, dans la précédente classification, les stades T4 ou N3M0 étaient classés en stade IV alors que des analyses montrent une survie globale plus favorable que pour les maladies métastatiques (médiane de survie 13,4 mois)<sup>[39]</sup>.

Pour autant, l'évaluation et l'appréciation du stade reste délicate pour des patients restants majoritairement non chirurgicaux, notamment pour l'appréciation de la composante T.

## **D. Facteurs pronostiques**

Concernant les facteurs pronostiques, les quatre stades de la classification TNM précédente (7<sup>ème</sup> édition de l'IMIG) ont été validés chez les patients opérés<sup>[40]</sup>, mais pas lorsque l'extension de la maladie tumorale s'est faite par thoracoscopie associée à une évaluation radiologique non invasive. Dans le score pronostic proposé par le CALGB<sup>[41]</sup>, la présence au diagnostic d'un état général altéré (PS élevé), de douleurs thoraciques, d'une dyspnée, d'une perte de poids, de stigmates biologiques d'inflammation (thrombocytose, leucocytose ou anémie), un âge supérieur à 75 ans et une histologie non épithélioïde étaient associés à un mauvais pronostic.

Dans le score pronostique proposé par l'EORTEC<sup>[42]</sup>, la présence d'un état général altéré (PS élevé), une hyperleucocytose, une anémie et une histologie sarcomatoïde ou incertaine étaient associés à un mauvais pronostic.

Au vu de ces éléments, le référentiel NETMéso<sup>[34]</sup> souligne comme facteurs pronostiques pertinents le type histologique et le PS au diagnostic avant toute décision thérapeutique. Pour les patients opérés, le stade TNM et la réalisation complète du traitement multimodal adjuvant sont à prendre en compte.

## **E. Traitements**

Le mésothéliome pleural malin, est une tumeur qui reste incurable, hormis des cas restant exceptionnels<sup>[43]</sup>. Le référentiel de prise en charge du mésothéliome est actualisé chaque année par le réseau NETMéso<sup>[34]</sup> (Annexe 3).

### **1) Stade localisé/opérable**

Il n'existe aucune stratégie thérapeutique standardisée pour les stades éligibles à une éventuelle résection chirurgicale. Les décisions thérapeutiques se font après discussion des dossiers en RCP nationale Mésothéliome. Deux modalités chirurgicales peuvent être proposées : la pleurectomie décortication (P/D) simple ou élargie avec résection diaphragmatique et/ou péricardique et la pleuro-pneumonectomie élargie (PPE). L'objectif chirurgical étant d'obtenir une résection macroscopique complète de la tumeur au vu de l'importance pronostique du volume tumoral résiduel<sup>[44]</sup>.

#### *a. La pleurectomie décortication (P/D)*

La pleurectomie décortication (P/D) est classiquement décrite comme une pleurectomie subtotale préservant le poumon et le diaphragme, associée à une exérèse la plus complète possible de la tumeur infiltrant la plèvre. La pleurectomie décortication élargie (eP/D) comprend en plus une résection diaphragmatique et/ou péricardique (Figure 4).

Ces deux modalités chirurgicales sont associées à un curage ganglionnaire exhaustif. Les patients éligibles à ce type de thérapeutique sont les stades tumoraux de découverte précoce T1, T2 et même T3 sans atteinte ganglionnaire médiastinale multiples pour certaines équipes. L'avantage de ce type de chirurgie est une morbi-mortalité réduite permettant un accès aux différentes modalités thérapeutiques adjuvantes, par rapport à la PPE. Son effet sur le gain de survie s'appréhende difficilement avec une médiane qui varie de 12 à 17 mois selon les études<sup>[45-48]</sup>.

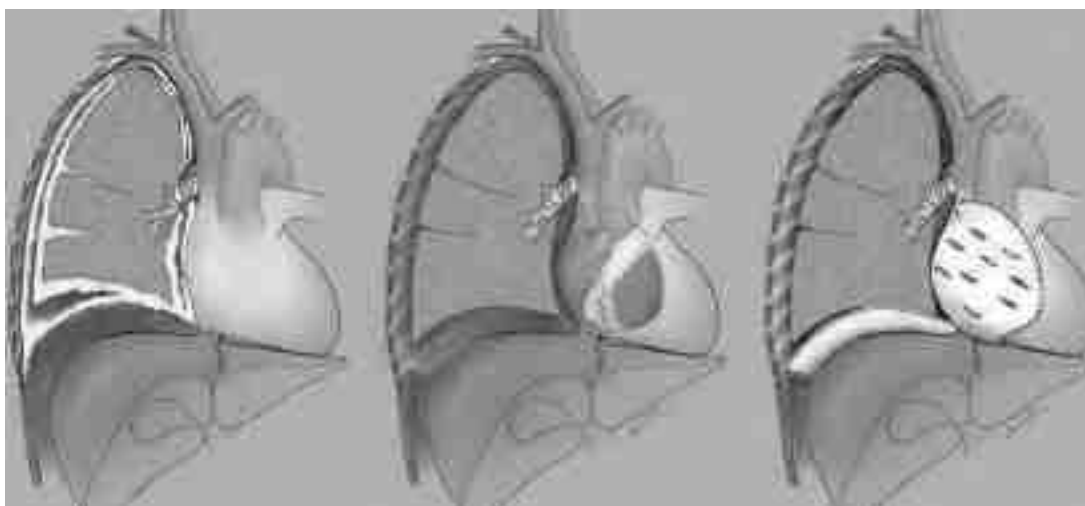


Figure 4 : Schéma d'une pleurectomie élargie.  
Issu de S. Jaillard et al<sup>[49]</sup>.

Selon les recommandations NETMésos<sup>[34]</sup>, cette chirurgie ne peut s'envisager que dans le cadre d'une stratégie multimodale, en RCP nationale de recours et doit être réservée à des équipes chirurgicales expérimentées, au sein d'un centre de référence, après un bilan d'extension comprenant notamment une imagerie cérébrale en plus des imageries d'extension.

#### *b. La pleuro-pneumectomie élargie (PPE)*

La PPE consiste en l'exérèse de la plèvre pariétale associée à une pneumonectomie intra-pleurale, de l'hémi-diaphragme et du péricarde homolatéral (Figure 5). Le gain en survie varie de 13 à 25 mois en termes de médiane de survie selon les études<sup>[45-48]</sup>. La morbi-mortalité péri-opératoire de la PPE est à prendre en compte dans la décision thérapeutique (4,5% versus 1,7% pour la PD<sup>[50]</sup>). Par ailleurs, sa pertinence clinique se discute de plus en plus avec, par exemple, l'absence de bénéfice



de survie chez les patients de stade T3 ou N1 par rapport un traitement par chimiothérapie seule<sup>[50,51]</sup>. Certaines études montrent un avantage de survie pour les patients traités par P/D versus PPE avec des médianes de survie respectives de 16 et 12 mois<sup>[45]</sup>. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans d'autres études où il n'était pas noté de différence significative entre les deux techniques<sup>[51]</sup>. Cependant, ces dernières années, les études menées afin de comparer ces deux modalités chirurgicales, ont imposé de reconsidérer la place de la PPE dans la stratégie thérapeutique afin de la remplacer par la P/D élargie après démonstration d'une morbi-mortalité péri-opératoire ainsi que d'une orientation concernant la survie globale en faveur de la P/D<sup>[50,52]</sup>.

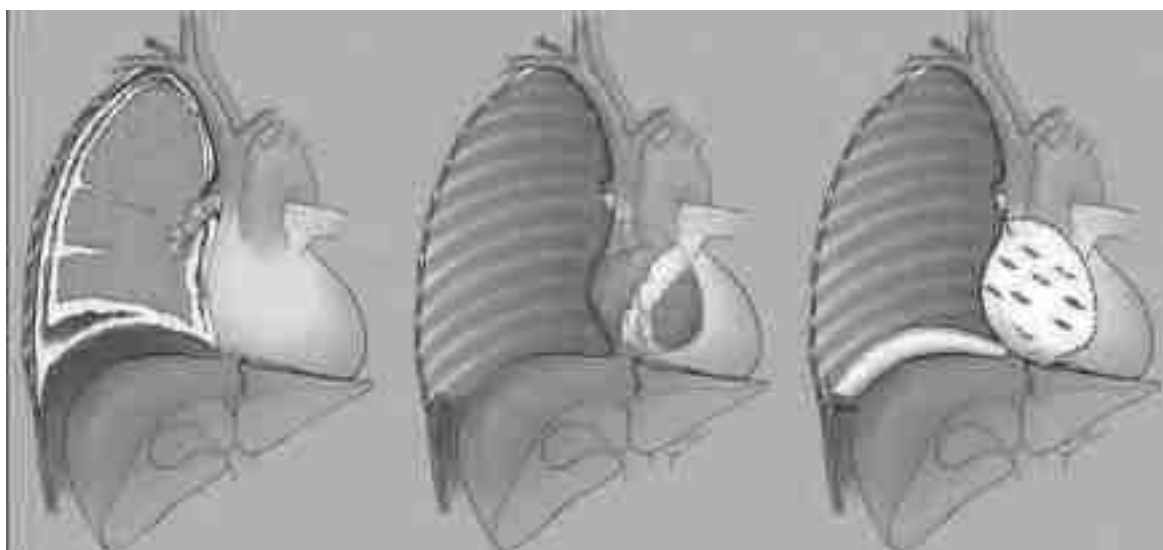


Figure 5 : Schéma d'une pleuro-pneumectomie.  
Issu de S. Jaillard et al<sup>[49]</sup>.

## 2) Stade non opérable

Le mésothéliome pleural malin est une tumeur relativement peu chimio-sensible. Un certain nombre de drogues ont une efficacité sur le MPM, avec notamment les anthracyclines, les sels de platines (Cisplatine et Carboplatine), la Mitomycine, l'Ifosfamide, la Gemcitabine, les antifolates (Méthotrexate, Pémétrexed, Raltitrexed) et plus récemment la Vinorelbine. Le Cisplatine apparaît comme la drogue la plus active en terme de réponse depuis 2002<sup>[53]</sup>.

### a. *En première ligne*

Depuis 2004, l'association des sels de platine (Cisplatine ou Carboplatine si contre-indication) et du Pémétrexed est devenue le traitement standard de première ligne du MPM. Ce traitement est basé sur l'étude de Vogelzang et al.<sup>[54]</sup>, qui, comparant l'association Cisplatine – Pémétrexed versus Cisplatine seul, montrait un bénéfice en termes de taux de réponse (41,3% contre 16,7%,  $p < 0,001$ ),

de survie sans progression (5,7 mois contre 3,9 mois, HR=0,68, p<0,001) et de survie globale (12,1 mois contre 9,3 mois, HR=0,77, p=0,02).

Une méta-analyse récente<sup>[55]</sup> reprenant 23 études (3200 patients) comparant le Cisplatine au Carboplatine montrait un taux de réponse significativement meilleur en faveur du Cisplatine (RR = 1,23 [1,04 ; 1,47]) avec un taux de contrôle restant identique et sans différence de survie globale ni de survie sans progression. Le Pémétrexed seul peut aussi être envisagé comme thérapeutique exclusive en cas de contre-indication aux sels de platine<sup>[56]</sup>.

L'essai MAPS<sup>[57]</sup> a démontré chez les patients âgés de moins de 75 ans, avec un bon état général (PS 0 ou 1), que l'adjonction du Bévécizumab au schéma classique Cisplatine – Pémétrexed, suivi d'une maintenance par Bévécizumab, améliorait la survie globale (médiane de survie à 18,8 mois versus 16,1 mois, HR=0,76 [0,61 ; 0,94], p= 0,0127).

La poursuite d'une chimiothérapie de maintenance par Pémétrexed après chimiothérapie par Cisplatine - Pémétrexed est discutée depuis la réalisation d'une étude de phase II ne montrant pas d'amélioration de la survie sans progression par rapport aux soins de supports exclusifs<sup>[58]</sup>.

Par ailleurs, un essai de phase II objectivait une amélioration de la survie sans progression lors d'une switch-maintenance par Gemcitabine après chimiothérapie classique par sels de platine<sup>[59]</sup>.

La Vinorelbine en monothérapie constitue une alternative à la poly-chimiothérapie notamment chez les patients les plus fragiles ou en cas d'insuffisance rénale rendant impossible l'emploi du Pémétrexed<sup>[34]</sup>.

Par ailleurs, historiquement, une des alternatives thérapeutiques en cas de découverte de MPM asymptomatique était de différer les thérapeutiques jusqu'à l'apparition des premiers symptômes. Les dernières recommandations préconisent la mise en place précoce d'un traitement par chimiothérapie dans les formes non résécables, y compris en l'absence de symptôme clinique<sup>[34]</sup>.

La place de l'immunothérapie, dans la prise en charge MPM a initialement été évaluée en seconde ligne de traitement puis en première ligne avec la publication en 2021 de l'essai CheckMate 743<sup>[60]</sup> : une étude de phase 3 qui démontrait l'efficacité et l'innocuité d'une bithérapie par Nivolumab et Ipilimumab en première ligne dans les MPM non résécables avec une survie globale prolongée de quatre mois (18 vs 14 mois) par rapport à la chimiothérapie conventionnelle (HR=0,74 ; <sup>96,6%</sup>CI =

[0,60 ; 0,91]; p=0,002). Le taux de survie à deux ans était quant à lui de 41% pour le groupe immunothérapie contre seulement 27% pour le groupe chimiothérapie.

Fort de ces différents éléments, les recommandations 2022 du réseau NETMésO<sup>[34]</sup> proposent en première ligne soit :

- une chimiothérapie par l'association de sels de platine au Pémétrexed avec adjonction de Bévacicumab, suivie par une maintenance par la même molécule chez les patients âgés de moins de 75 ans ;
- une double immunothérapie par Ipilimumab et Nivolumab suivie d'une réévaluation précoce afin de détecter une éventuelle hyperprogression.

Dans un contexte d'altération de l'état général ne permettant pas les thérapeutiques suscitées, une monothérapie par Pémétrexed ou Vinorelbine (en cas de contre-indication du Pémétrexed) pourra être proposée.

#### *b. En seconde ligne et plus*

Il n'existe pas de standard thérapeutique en cas de rechute après chimiothérapie standard dans le mésothéliome pleural malin. La possibilité de reprendre une chimiothérapie basée sur le Pémétrexed en cas de rechute après une réponse prolongée est envisageable (consensus d'expert). En effet, divers essais chez des patients traités au préalable par Pémétrexed montraient une supériorité, par rapport aux soins de support exclusifs, en termes de taux de réponse et de suivi sans progression avec un taux de réponse similaire à celui obtenu en première ligne de traitement<sup>[56,61-63]</sup>.

La Vinorelbine en monothérapie a été essayée en seconde ligne de traitement, le taux de réponse était de 16 % avec une survie médiane de 9,6 mois<sup>[64,65]</sup>.

Plus récemment un essai de phase 2<sup>[66]</sup> évaluant la Vinorelbine orale après une première ligne de chimiothérapie retrouvait des résultats significatifs en faveur du traitement versus les soins de support exclusifs concernant la SSP (4,2 mois versus 2,8 mois, IC<sup>95%</sup>=[0,41-0,85]), mais sans amélioration concernant la survie globale (9,3 mois versus 9,1 mois, p=0,24).

Concernant l'immunothérapie, à partir de la seconde ligne, ont été étudiées différentes immunothérapies notamment le Nivolumab (anti PD-1) et l'Ipilimumab (anti CTLA-4). Leurs mécanismes d'action sont complémentaires puisque l'Ipilimumab stimule la prolifération lymphocytes T anti-tumoraux *de novo* et le Nivolumab restaure l'action anti-tumorale des

lymphocytes T préexistants. Ces thérapeutiques combinées ont déjà été approuvées dans diverses tumeurs avec un gain en survie globale notamment dans le mélanome, le carcinome rénal et le cancer du poumon non à petites cellules.

Les premières recommandations, ont concerné l'utilisation du Nivolumab associé ou non à de l'Ipilimumab en seconde ligne depuis l'étude IFCT-1501 MAPS2<sup>[67]</sup>, qui montrait une réponse clinique encourageante avec un taux de réponse à 26%, une médiane de survie sans progression à 5,6 mois et une survie globale à 15,9 mois. La médiane de survie était de 32 mois avec un taux de survie à 2 ans de 25,4% pour le bras Nivolumab et 32% dans le bras Nivolumab et Ipilimumab. On note par ailleurs entre 5 et 9 % d'hyperprogression de très mauvais pronostic justifiant d'une évaluation tumorale radiologique précoce.

Les recommandations 2022 du réseau NETMésos<sup>[34]</sup> en cas de progression malgré la première ligne de traitement sont de proposer aux patients ayant été traités en première ligne par une immunothérapie, la chimiothérapie de référence du MPM (sels de platine + Pémétrexed +/- Bévécizumab en l'absence de contre-indication). Si le traitement de la première ligne a été réalisé par la chimiothérapie conventionnelle, il conviendrait de proposer en l'absence de contre-indication une double immunothérapie par Ipilimumab et Nivolumab. Les autres modalités à envisager en cas de contre-indication sont les mono-chimiothérapies conventionnelles (Pémétrexed, Gemcitabine, Vinorelbine).

### 3) Radiothérapie dans le MPM

Concernant la radiothérapie du mésothéliome pleural malin, les études réalisées rapportent le peu d'efficacité de la radiothérapie sur cette tumeur avec des complications pouvant être sévères. Ainsi, la radiothérapie externe en tant que thérapeutique exclusive n'a jamais été une option thérapeutique. La radiothérapie adjuvante après PPE doit être systématiquement discutée afin de diminuer le risque de rechute. Cette indication est devenue rare après la diminution des indications de PPE. Concernant la radiothérapie adjuvante après P/D, cette technique présente de nombreux problèmes de toxicité pulmonaire avec notamment des pneumopathies radiques pouvant être fatales avec une efficacité restant très discutable<sup>[68]</sup>.

Concernant l'irradiation prophylactique du trajet des drains, il a été démontré la diminution du risque d'apparition de métastases de perméation après irradiation<sup>[69,70]</sup>. Ainsi, une irradiation prophylactique

réalisée jusqu'à six semaines maximum après le geste pleural peut être proposé afin de diminuer la fréquence de survenue des nodules de perméation.

Par ailleurs, la radiothérapie dans le MPM peut s'envisager à visée antalgique ou décompressive notamment en cas d'atteinte médiastinale le tout dans une optique palliative<sup>[71]</sup>.

## **Objectif de l'étude**

L'objectif de cette étude est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, ainsi que les modalités diagnostiques et thérapeutiques des patients pris en charge pour un mésothéliome pleural au CHU de Strasbourg.

# **Matériels et méthodes**

## **A. Plan expérimental**

Nous avons mené une étude observationnelle de cohorte, monocentrique, constituée rétrospectivement, avec recueil des données cliniques et d'imagerie habituellement enregistrées dans le cadre de la prise en charge médicale des patients à partir du dossier médical informatisé et papier.

## **B. Définition de la population**

Les patients ont été sélectionnés à partir de la RCP de recours régional Mésothéliome des HUS. Le recrutement de la RCP comprenait toute l'ancienne région Alsace et une partie de la Lorraine. La période d'inclusion s'étendait de la date de création de la RCP en janvier 2013 jusqu'au 31 août 2022. La période de suivi s'étendait du diagnostic au 31 décembre 2022.

Les critères d'éligibilité étaient :

- Patient avec diagnostic d'un mésothéliome pleural malin ;
- Présentation en RCP de recours régional Mésothéliome des HUS ;
- Pris en charge au sein du service de Pneumologie et Cancérologie Thoracique des HUS.

La sélection des patients s'est effectuée par le croisement de 3 fichiers :

- Extraction des fiches RCP d'Oncologie Thoracique à partir du logiciel DxCare depuis 2010 (date de création d'une fiche RCP informatisée) avec diagnostic de mésothéliome renseigné dans la fiche, grâce à l'aide du Département d'Information Médical (fichier DIM) ;
- Extraction des fiches RCP Mésothéliome à partir du listing d'enregistrement des patients à la RCP Mésothéliome depuis 2013 (date de création de la RCP spécifique) grâce à l'aide du Dr Velten, médecin coordonnateur des RCP aux HUS (fichier Dr Velten) ;
- Extraction des fiches RCP Mésothéliome à partir du logiciel DxCare depuis 2016 (date de création d'une fiche RCP spécifique) grâce à l'aide des secrétaires de pneumologie (fichier DxCare).

## **C. Recueil des données**

Les données recueillies, issues des dossiers médicaux des patients (papier et informatisé), étaient les suivantes :

- Caractéristiques cliniques du patient : âge au diagnostic et au décès, sexe, indice de masse corporelle (IMC) au diagnostic, statut tabagique, score OMS au diagnostic, date de décès ou des dernières nouvelles, antécédents de maladies respiratoires, cardiologiques, néphrologiques, oncologiques, auto-immunes ou inflammatoires ;
- Caractéristiques socio-professionnelles, démographiques et expositions environnementales du patient : code postal de résidence au diagnostic, profession, exposition à l'amiante, démarches de reconnaissance en maladie professionnelle, dossier d'indemnisation FIVA ;
- Caractéristiques de la maladie : mode de découverte, présence de symptômes cliniques, type de 1<sup>ère</sup> consultation spécialisée, bilan d'extension réalisé, stade TNM 8<sup>ème</sup> édition au diagnostic (actualisation des patients diagnostiqués avant 2018), bilan d'opérabilité réalisé ;
- Caractéristiques de la tumeur : technique de diagnostic, type histologique, date de diagnostic, expression tumorale de BAP-1, relecture nationale Mésopath ;
- Caractéristiques des traitements reçus : type de traitement reçu (chirurgie, radiothérapie, traitement systémique), type de traitement systémique reçu (molécule, durée de traitement), cause d'arrêt des traitements, nombre de lignes de traitement ;
- Caractéristiques des réponses au traitement systémique : meilleure réponse radiologique selon les critères mRECIST, délai de réponse, type de progression.

La survie globale (SG) était définie par le délai entre la date de diagnostic anatomopathologique et la survenue du décès ou de la fin du suivi du patient (date de dernières nouvelles ou date de fin de la période de suivi). La survie sans progression (SSP) sous traitement était définie par le délai entre la date de 1<sup>ère</sup> séance de traitement systémique reçu et la survenue de la 1<sup>ère</sup> progression (date de l'imagerie) ou du décès du patient ou de la fin du suivi du patient.

#### **D. Considérations éthiques**

Cette étude sur données, n'impliquant pas la personne humaine (hors RIPH, Loi Jardé) a été réalisée en conformité avec la méthodologie de référence en vigueur MR04 de la CNIL. La non-opposition des patients à l'utilisation des données a été recherchée après vérification du statut vital (enquête auprès des mairies). L'ensemble des données été anonymisé pour l'analyse statistique. La base de données a été déclarée auprès du Délégué à la Protection des Données (DPD) des HUS sous le numéro R23-003.

## **E. Analyses statistiques**

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS Statistics for Windows, version 29.0 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Les graphiques ont été réalisés à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 9.0 for Windows (GraphPad Software, La Jolla, Californie, USA).

Pour la description des variables, les données sont présentées en moyenne  $\pm$  écart-type pour les variables quantitatives avec effectifs  $>30$ , en médiane (intervalle interquartile) pour les variables quantitatives avec effectifs  $< 30$  et en effectifs (pourcentage) pour les variables qualitatives. Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et la comparaison des courbes par le test du log-rank. Les analyses en sous-groupes ont été réalisées par modèle de Cox.



# Résultats

## A. Population étudiée

Après fusion des 3 fichiers sources (Figure 6), élimination des doublons (présentation multiple en RCP d'un même patient) et d'une anatomopathologie non maligne (n=1), 178 patients ont été identifiés éligibles sur la période d'inclusion. Après vérification des dossiers, 84 patients ont été pris en charge aux HUS et inclus dans les analyses. Quarante-neuf patients étaient pris en charge en dehors des HUS.

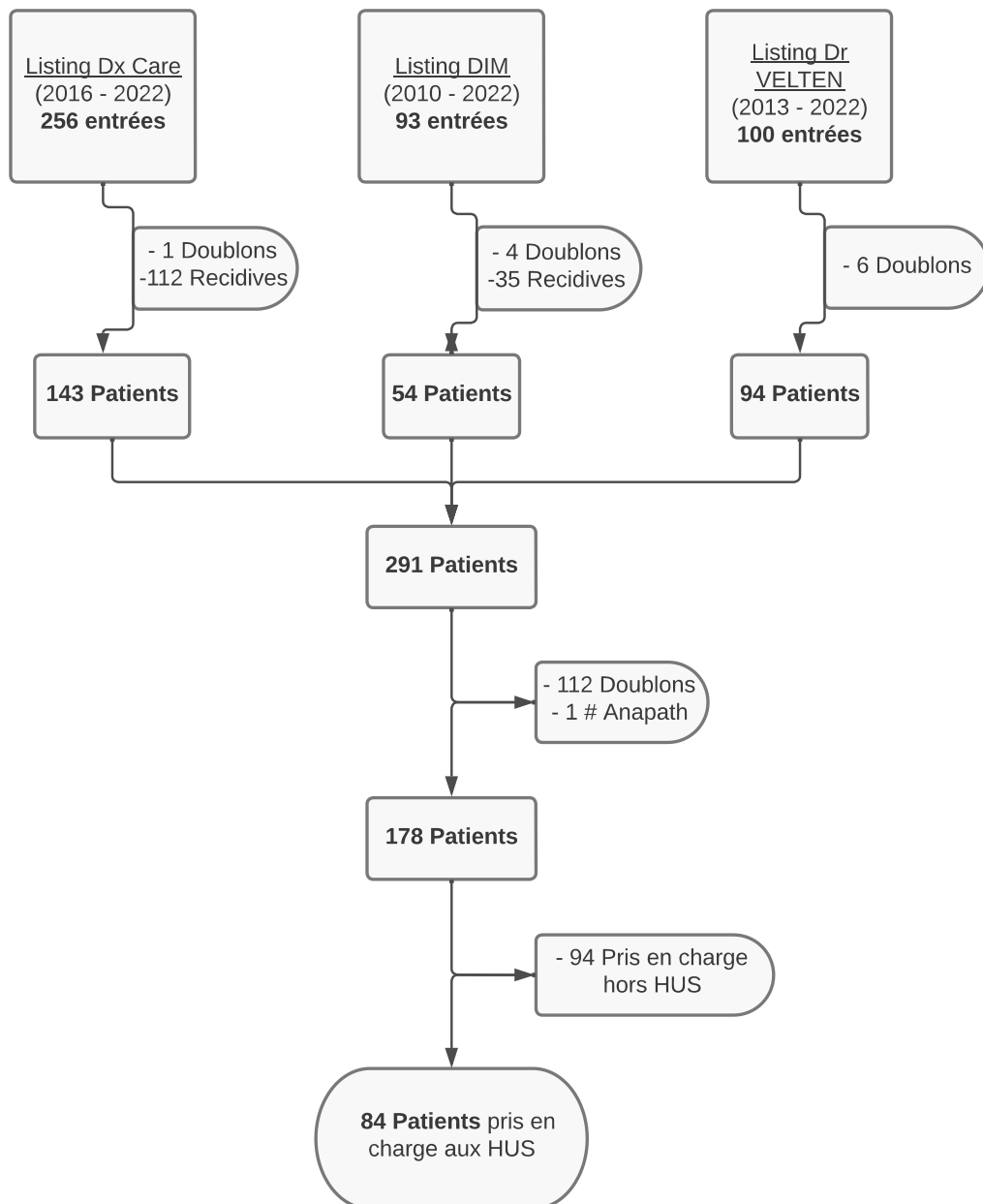


Figure 6 : Flow chart de l'étude

## **B. Caractéristiques épidémiologiques.**

Les caractéristiques épidémiologiques de la population d'étude sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques de la population

Caractéristiques	Nombre (n)	Pourcentage (%)	Moyenne (± DS)
Age au diagnostic (années)	84		71,2 (± 11,2)
Sexe	84		
Homme	60	71,4	
Femme	24	28,6	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	84		25,2 (± 3,9)
Tabagisme	82		
Non-fumeur	41	50	
Sevré	32	39	
Non-sevré	4	4,9	
Actif	5	6,1	
Exposition à l'amiante	82		
Certaine	31	37,8	
Possible	41	50	
Absence	10	12,2	
Statut OMS	84		
0	25	29,8	
1	46	54,8	
2	6	7,1	
3 + 4	7	8,3	

### 1) Sociodémographique.

Durant la période d'intérêt, l'étude a porté sur 84 patients, 24 femmes (28,6%) et 60 hommes (71,4%) pris en charge au sein du service de pneumologie. Le sex-ratio est de 3,5H/1F. L'âge moyen au diagnostic était de 71,2 ans (minimum 30,9 ans, maximum 92 ans, écart type de 11,25 ans, n=84). L'âge de décès moyen était de 73,4 ans (minimum 31,4 an, maximum 94 ans, écart type de 11 ans, n=67). Au moment du diagnostic, 83,3% des patients habitaient le département du Bas-Rhin (70/84), 16,5% des patients habitaient un autre département.

### 2) Comorbidités

Concernant les comorbidités respiratoires, 19 patients présentaient un antécédent respiratoire (22,6%, n=84), avec pour 14 patients (68,7%, n=14/19) un antécédent de pleurésie sans préjuger de la cause. Par ailleurs, 6 patients étaient atteints d'une BPCO (26%, n=6/19), 1 patient avait un asthme (5,3%, n=1/19) et 1 patient un pneumothorax (5,3%, n=1/19).

Concernant les antécédents cardiovasculaires, 46 patients étaient concernés (54,8%, n=84) avec pour 43 d'entre eux une hypertension artérielle (51,2%, n=84), 5 une insuffisance cardiaque (6%, n=84) et 7 un antécédent d'infarctus du myocarde (7%, n=84).

Concernant les comorbidités rénales, une insuffisance rénale était retrouvée chez 3 patients (3,6%) dont un présentant une insuffisance rénale terminale au stade de dialyse.

Concernant les antécédents oncologiques, 20 patients présentaient un ou plusieurs cancers (23,8%, n=84) :

- Dix patients étaient porteurs d'un cancer de l'appareil urinaire (5 adénocarcinomes de la prostate, 2 cancers de vessie, 1 cancer testiculaire, 2 cancers du rein) ;
- Cinq cancers dermatologiques (3 carcinomes baso-cellulaires, 2 mélanomes) ;
- Cinq cancers de l'appareil digestif (2 cancers hépatocellulaires, 2 adénocarcinomes coliques et 1 cholangiocarcinome) ;
- Deux cancers hématologiques (2 lymphomes) ;
- Un cancer pulmonaire ;
- Deux cancers du sein.

Trois patient sur 84 (3,6%) avaient un antécédent de radiothérapie thoracique.

Une maladie auto-immune était retrouvée chez 5 patients (6%, n=84) dont une néphropathie à IgA, 2 polyarthrites rhumatoïdes, 1 rectocolite hémorragique et 1 sclérose en plaques. Seulement 2 patients (2,4%, n=84) étaient porteurs d'une maladie auto-immune décrite comme active au diagnostic du MPM et sous traitement immunosuppresseur.

### 3) Expositions environnementales

#### *a. Exposition tabagique*

Dans notre série (n=82), 41 patients (50%) étaient non-fumeurs, 32 étaient sevrés au diagnostic (39%) avec un arrêt du tabac supérieur à 1 an, 5 (6,1%) étaient toujours fumeurs actifs et 4 patients (5,9%) avait arrêté l'intoxication tabagique moins d'un an avant le diagnostic de MPM. La consommation moyenne de tabac a été de 30,8 paquets-année (n=41, minimum 3 PA, maximum 110 PA, écart type 24 PA). Le délai moyen de sevrage tabagique au diagnostic était de 1,6 ans (n=36, écart type 1,1 an).

#### *b. Exposition à l'amiante*

La notion d'exposition à l'amiante possible ou certaine est retrouvée chez 72 patients soit 87,8% (n=82) des cas (Tableau 3).

Tableau 3 : Répartition de l'exposition à l'amiante

Exposition	Nombre	Fréquence
Certaine	31	37,8 %
Possible	41	50 %
Absence	10	12,2 %
Total	82	100 %

Chez les patients exposés (n=72), l'origine de l'exposition était professionnelle pour 65 patients (90%), domestique pour 3 patients (4,2%), environnementale pour 3 patients (4,2%), et à la fois environnementale et domestique pour 1 patient (1,4%). Quarante patients avaient exercé une profession considérée comme certainement ou probablement exposant à l'amiante (Annexe 1), et 30 patients ne présentaient pas d'exposition professionnelle évidente à l'amiante.

Chez ces patients exposés de par leur profession (n=40), 14 (35%) avait travaillé dans l'entretien ou la démolition de matériaux amiantés, 13 (32,5%) dans la confection de matériaux pouvant générer des poussières d'amiante, 12 (30%) dans des métiers utilisant l'amiante comme vêtement isolant et un patient (2,5%) travaillait dans l'extraction minière d'amiante.

### C. Caractéristiques cliniques

#### 1) Circonstances de découverte

Sur l'ensemble des patients, 79 (94%) étaient symptomatiques au diagnostic. Pour 4 patients (4,8%), la découverte fut faite de manière fortuite et pour un seul patient (1,2%), elle se fit dans le cadre d'une surveillance systématique de plaques pleurales (Figure 7).

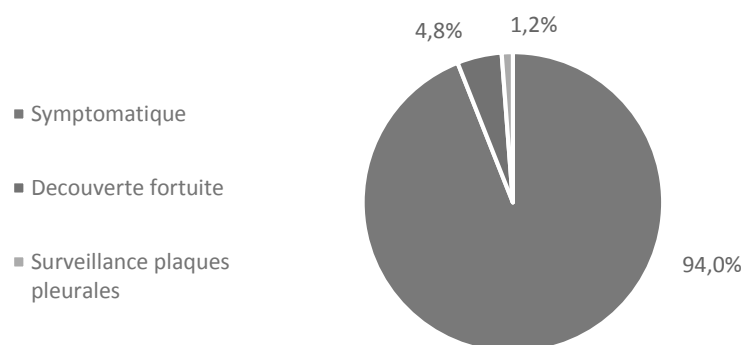


Figure 7 : Circonstances de découverte du mésothéliome (n=84, résultats exprimés en pourcentages)

La première consultation spécialisée fut réalisée par un chirurgien dans 14,5% des cas (n=9/62) et par un médecin pneumologue dans 85,5% (n=53/62) des cas. Le délai médian entre le début des symptômes et la première consultation spécialisée était de 56 jours (n=43, IQ<sub>1-4</sub>=[21;139]).

L'examen d'imagerie initial faisant évoquer le diagnostic de MPM était le plus souvent un scanner thoracique chez deux tiers des patients (n=79). Les résultats sont détaillés dans la Figure 8. Le délai médian entre le début des symptômes et la date de la première imagerie évocatrice du diagnostic de MPM, était de 41,5 jours (n=62,  $IQ_{1-4}=[15,5;108]$ ).

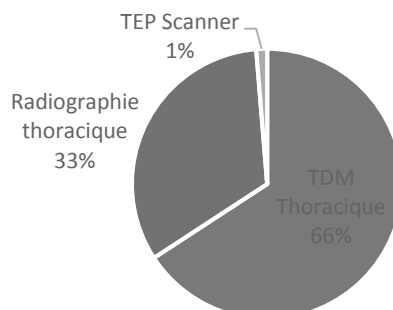


Figure 8 : Type d'imagerie initiale (n=79, résultats exprimés en pourcentages)

## 2) Symptômes au diagnostic

### a. Symptômes généraux

Concernant les symptômes présents au diagnostic (n=84), la toux était présente chez 19 patients (22,6%), la dyspnée concernait 43 patients (51,2%) et le syndrome pleural était présent chez 63 patients (75%). Sur l'ensemble de la cohorte, une altération de l'état général était présente dans le cadre des symptômes initiaux de la maladie chez 21 patient (25%). D'autres symptômes plus marginaux ont été recensés au diagnostic, comme la survenue d'un pneumothorax pour 3 patients (3,6%), des sueurs profuses pour 3 patients (3,6%), la dysphonie pour 1 patient (1,2%), la fièvre pour 1 patient (1,2%), des symptômes digestifs pour 1 patient (1,2%), et un syndrome cave supérieur pour 1 patient (1,2%).

### b. Perte de poids au diagnostic

Au moment du diagnostic (n=84), 8 patients (9,5%) présentaient une dénutrition ( $IMC < 20 \text{kg/m}^2$ ). Trente-quatre patients (40,5%) étaient en surpoids ( $IMC > 25 \text{kg/m}^2$ ). Aucun patient obèse ( $IMC > 30 \text{kg/m}^2$ ) n'était recensé. L'IMC moyen était de  $25,2 \text{kg/m}^2$  (minimum  $14,2 \text{kg/m}^2$ , maximum  $34,9 \text{kg/m}^2$ , écart type  $3,9 \text{kg/m}^2$ ). Un peu plus d'un tiers des patients (34,1%, n=28/82) ont déclaré une perte de poids au diagnostic, 24 patients (29,3%, n=82) présentaient une perte de poids au diagnostic supérieure à 5% de leur poids de forme et 10,7% (n=9/82) des patients avaient une perte de poids supérieure à 10%.

### c. *Etat général au diagnostic*

La grande majorité des patients de notre cohorte, présentait un « *Performans status* » (indicateur OMS évaluant l'état d'autonomie) au diagnostic entre 0 et 1. Les détails de la répartition sont présentés dans la Figure 9.

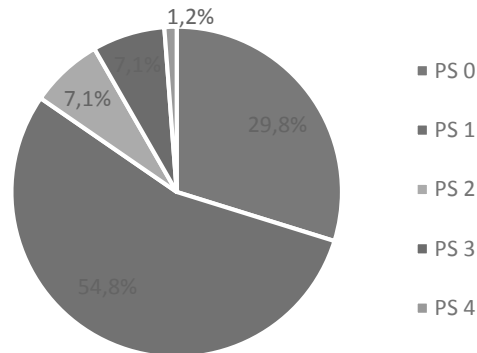


Figure 9 : *Etat général des patients au diagnostic (n=84, résultats exprimés en pourcentages)*

### D. Caractéristiques anatomopathologiques

L'analyse anatomopathologique a été faite sur un prélèvement histologique pour 98,8% des patients (n=83/84) et sur une cytologie pour seulement un patient (1,2%). Dans notre série (n=84), le diagnostic histologique a été fait sur un prélèvement par biopsie pleurale chirurgicale (vidéothoracoscopie ou thoracotomie) pour 60 patients (72%) et par biopsie pleurale médicale (sous échographie ou sous scanner) pour 19 patients (22,6%). Les autres modalités de prélèvements sont détaillées dans la Figure 10.

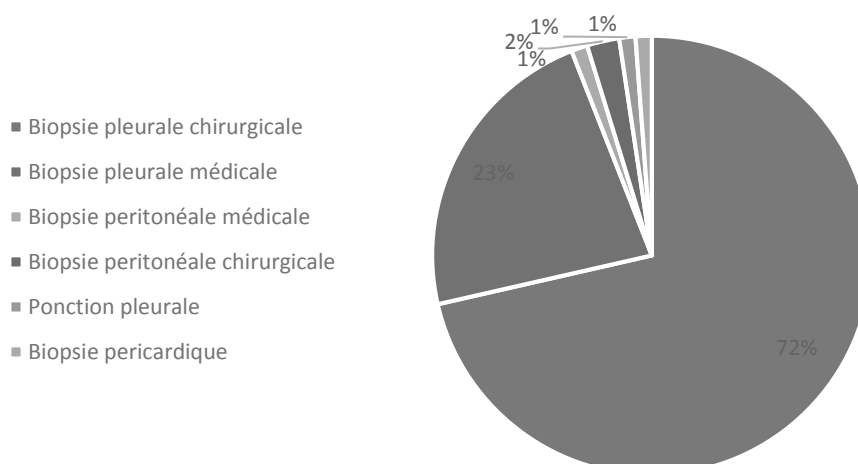


Figure 10 : *Techniques de prélèvement histologique (n=84, résultats exprimés en pourcentages)*

Concernant le type histologique (n=84), la forme épithélioïde est la plus fréquemment retrouvée avec 67 patients (79,8%), les formes non-épithélioïdes représentent 17 patients (20,2%) dont 9 sarcomatoïdes (10,7%) et 8 biphasiques (9,5%) (Figure 11).

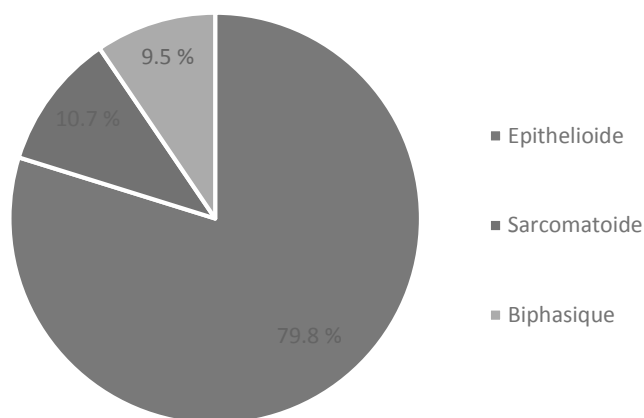


Figure 11 : Type histologique (n=84, résultats exprimés en pourcentages)

La perte d'expression du gène BAP-1 est constatée chez 37 patients (62,8%, n=59), et reste conservée chez 22 patients (37,2%). La relecture du diagnostic anatomopathologique via le réseau MESOPATH a pu être faite pour 59 patients sur 84. Lorsqu'elle a pu être réalisée, le diagnostic initial était concordant pour 56 patients (95%, n=59) et modifiée après relecture pour trois patients. Les modifications constatées faisaient évoluer, une forme épithélioïde vers une forme biphasique, une forme biphasique vers une forme sarcomatoïde et pour le troisième, la nature de la modification n'était pas connue.

### **E. Bilan d'extension**

L'examen d'imagerie réalisé le plus fréquemment dans le cadre du bilan d'extension est le scanner thoracique chez 76 patients (90,5%, n=84), un scanner thoraco-abdomino-pelvien fut réalisé chez 63 patients (75%). Un peu moins de la moitié des patients (n=40/84) ont effectué dans le cadre du bilan d'extension un scanner cérébral (47,6%) et 23 patients ont eu un TEP-scanner (27,4%). D'autres examens complémentaires ont été réalisés dans le cadre du bilan d'extension et sont retrouvés de manière moins fréquente, ils sont détaillés dans la Figure 12.

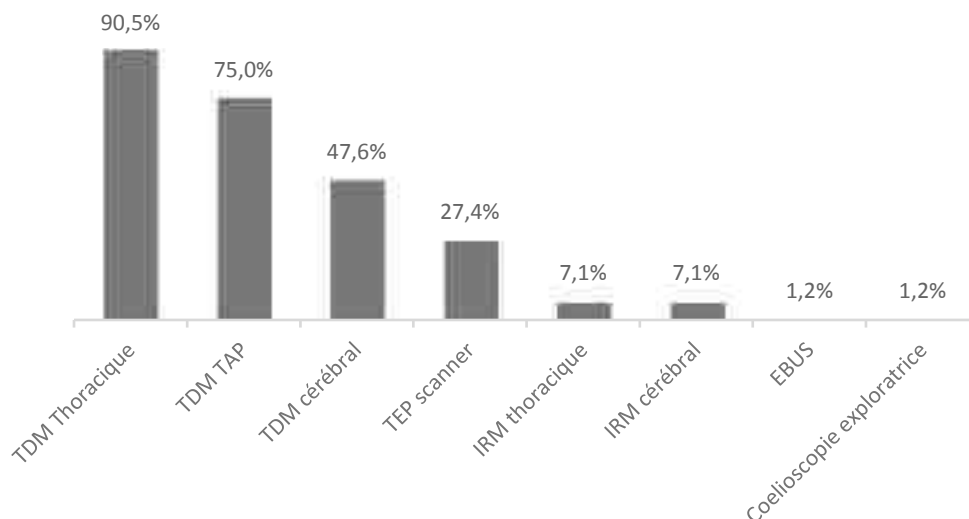


Figure 12 : Bilan d'extension réalisé (n=84, résultats exprimés en pourcentages)

La lésion primitive (n=84) était localisée le plus fréquemment au niveau pleural droit (45 patients, 53,6%), 33 patients portaient une lésion primitive pleurale gauche (39,3%), cinq au niveau péritonéal (6%) et 1 au niveau péricardique (1,2%). La répartition des différentes localisations secondaires présentes au diagnostic est présentée dans la Figure 13.

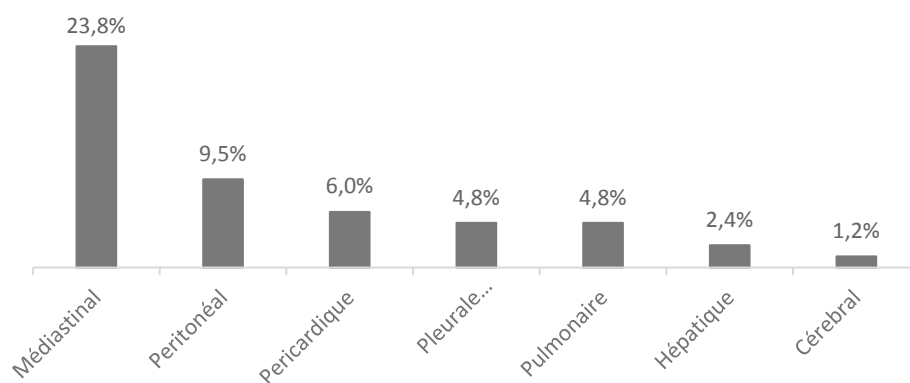


Figure 13 : Localisation métastatique au diagnostic (n=84, résultats exprimés en pourcentages)

Le bilan d'extension réalisé, a permis d'établir une cartographie de la pathologie tumorale, à la fois sur le plan de la localisation de la tumeur primitive (T), de l'envahissement des ganglions locorégionaux (N) et sur la présence possible de lésions secondaires à distance (M). Dans notre cohorte (n=76), le stade TNM au diagnostic le plus représenté était le stade IIIB avec 24 patients (31,6%) suivi du stade IV avec 17 patients (22,4%). La proportion des différents stades est présentée dans la Figure 14. On note que pour 7 patients (9,2%) le stade n'a pas pu être établi formellement et reste donc « non défini ». Chez 48 patients, les lésions étaient considérées comme non résecables (60,8%, n=79,), 24 lésions résecables mais les patients n'étaient pas opérables (30,4 %) et 7 lésions résecables chez des patients opérables (8,8%).



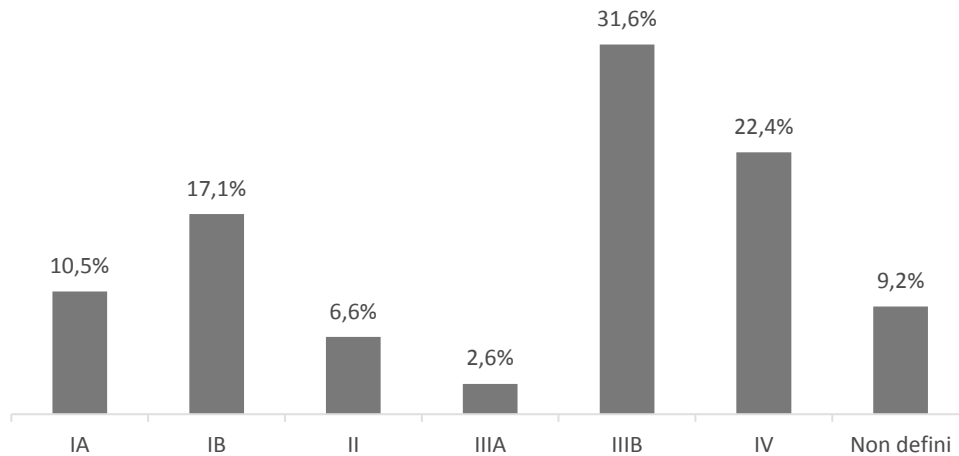


Figure 14 : Stade TNM au diagnostic  
(n=76, résultats exprimés en pourcentages)

## **F. Bilan fonctionnel**

Sur l'ensemble de notre cohorte (n=84), 21 patients (25%) ont réalisé des épreuves fonctionnelles respiratoires (EFR) au moment du diagnostic et 24 (28,6%) ont bénéficié d'une évaluation cardiologique par échographie trans-thoracique. Les faibles effectifs ne permettent pas de présenter des résultats synthétiques.

## **G. Réunion de concertation pluridisciplinaire**

Le délai médian entre la première présentation en RCP et le diagnostic était de 23 jours (n=82,  $IQ_{1-4}=[12;39,5]$ ). Lors de la première présentation en RCP, les soins de confort exclusifs ont été recommandés d'emblée pour 9 patients (n=84, 10,7%), il a été proposé de différer le traitement à l'apparition de symptômes pour 2 patients (2,4%) et 4 patients (4,8%) ont été inclus dans un essai clinique.

## **H. Délais de prise en charge**

Au cours de ce travail, nous avons pu colliger les dates des différents événements faisant partie de la prise en charge du MPM, permettant de calculer des médianes d'intervalle entre ces différents événements (Figure 15 et Figure 16).

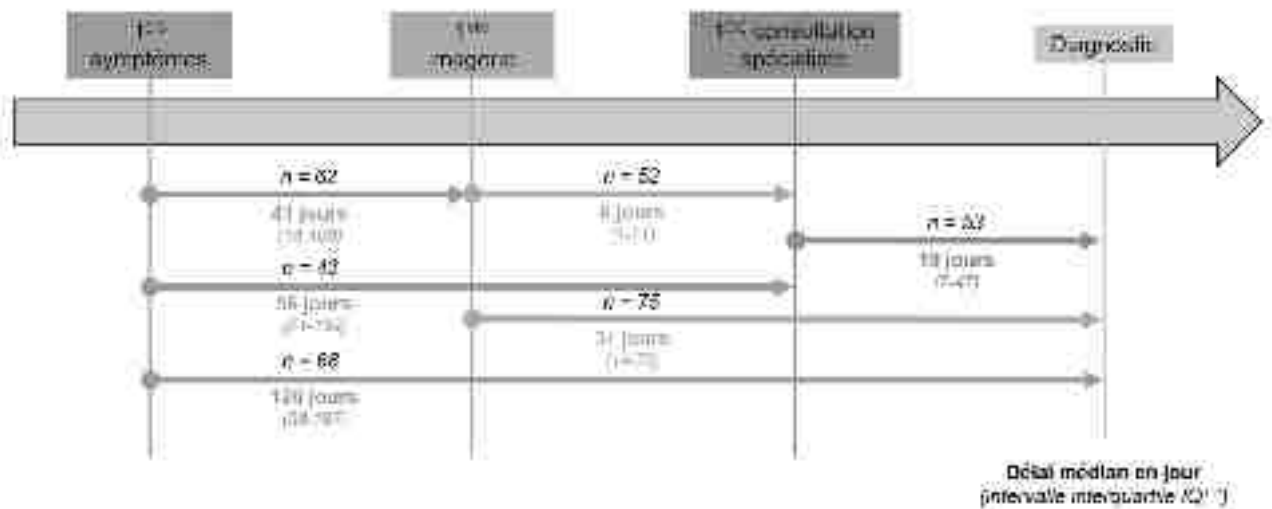


Figure 15 : Intervalles de prise en charge des patients dans la phase initiale diagnostique du mésothéliome (des symptômes au diagnostic)  
(Effectifs représentés sur la figure, délai médian en jour et intervalle interquartile)

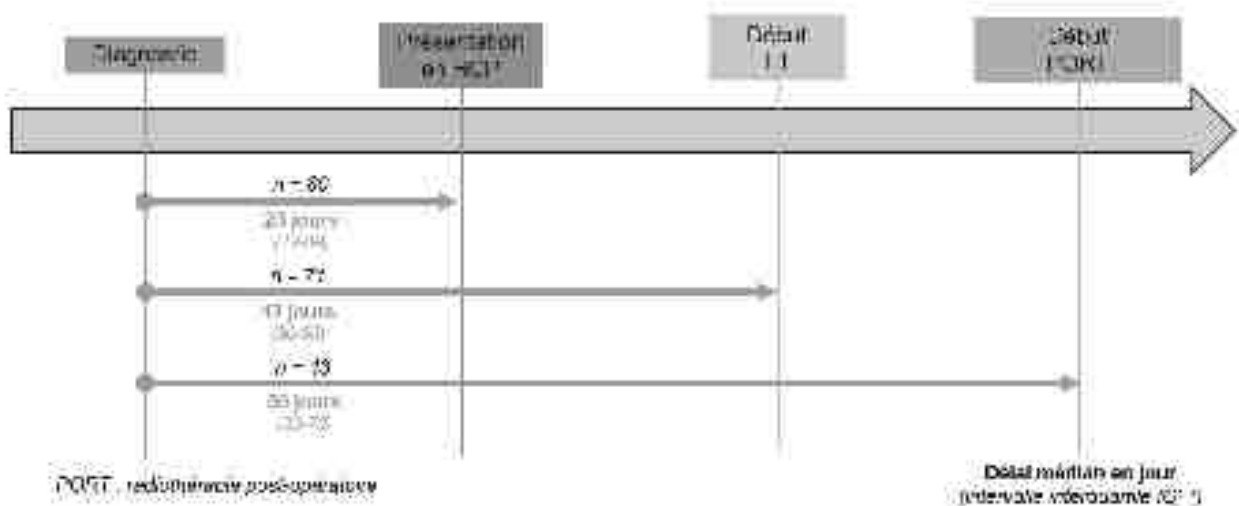


Figure 16 : Intervalles de prise en charge des patients dans la phase initiale thérapeutique du mésothéliome (du diagnostic au traitement systémique)  
(Effectifs représentés sur la figure, délai médian en jour et intervalle interquartile)

## I. Données thérapeutiques

### 1) Chirurgie

Au terme du bilan d'extension puis du bilan fonctionnel, sur l'ensemble de la cohorte (n=84), 9 patients ont été opérés (10,8%), 5 par pleurectomie / décortication (6%) et 4 par pleuro-pneumectomie (4,8%, Figure 17).

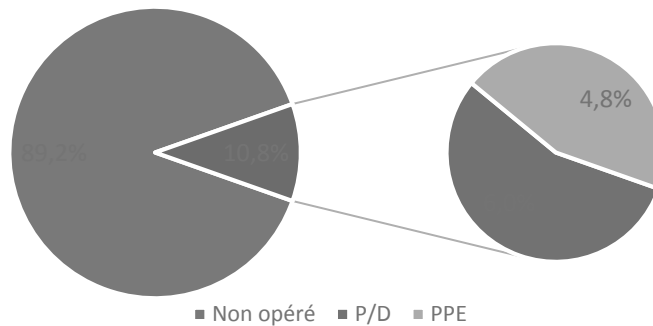


Figure 17 : Prise en charge chirurgicale (n=84, résultats exprimés en pourcentages)

Quarante-cinq patients (n=84, 53,6%), ont bénéficié d'une pleurodèse par talcage pleural au décours du geste diagnostique ou par la suite. Concernant les chimiothérapies locales par chimiothérapie intra-pleurale, intrapéritonéale ou par chimiothérapie hyperthermique (CHIP), un seul patient a été répertorié pour chacune de ces modalités (n=84, 1,2%).

## 2) Radiothérapie

Une radiothérapie prophylactique des drains a été réalisée chez 42 patients (n=78, 53,8%, Figure 18).

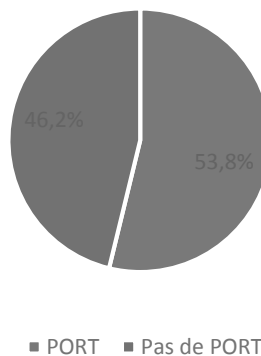


Figure 18 : Radiothérapie prophylactique des orifices de drains thoraciques (PORT) (n=84, résultats exprimés en pourcentages)

Dans notre cohorte (n=84), on retrouve 3 patients (3,6%) traités par radiothérapie adjuvante, 2 patients (2,4%) par radiothérapie décompressive, 9 (10,7%) pour une radiothérapie à visée antalgique et 4 (4,8%) sur une progression tumorale isolée.

## 3) Traitements systémiques

Les traitements systémiques reçus par les patients de la 1<sup>ère</sup> à la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement sont détaillés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Type de traitement systémique reçu en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne (L1 à L3)

Type	L1 n=70	L2 n=45	L3 n=25
<b>Monochimiothérapie</b>	<b>1 (1,4%)</b>	<b>15 (33,3%)</b>	<b>10 (40%)</b>
Pémetrexed	1 (1,4%)	3 (6,7%)	2 (8%)
Carboplatine		1 (2,2%)	
Gemcitabine		8 (17,8%)	2 (8%)
Doxorubicine + acide valproïque		2 (4,4%)	5 (20%)
Doxorubicine (PIPAC)		1 (2,2%)	1 (4%)
<b>Doublet de chimiothérapie</b>	<b>43 (61,4%)</b>	<b>12 (26,7%)</b>	<b>7 (28%)</b>
Carboplatine – Pémetrexed	28 (40,0%)	8 (17,8%)	3 (12%)
Carboplatine – Gemcitabine		2 (4,4%)	
Carboplatine – Paclitaxel		1 (2,2%)	
Carboplatine – Vinorelbine			1 (4%)
Cisplatine – Pémetrexed	15 (21,4%)		
Gemcitabine – Bévacicumab			2 (8%)
Oxaliplatine – Gemcitabine		1 (2,2%)	1 (4%)
<b>Triplet de chimiothérapie</b>	<b>16 (22,9%)</b>	<b>9 (20,0%)</b>	<b>2 (8%)</b>
Carboplatine – Pémetrexed – Bévacicumab	6 (8,6%)	9 (20,0%)	2 (8%)
<i>dont maintenance</i>	1 (1,4%)	1 (2,2%)	
Cisplatine – Pémetrexed – Bévacicumab	10 (14,2%)		
<i>dont maintenance</i>	3 (4,3%)		
<b>Immunochemiothérapie</b>	<b>1 (1,4%)</b>		
Cisplatine – Pémetrexed – Pembrolizumab	1 (1,4%)		
<i>dont maintenance</i>	1 (1,4%)		
<b>Double immunothérapie</b>	<b>8 (11,4%)</b>	<b>6 (13,3%)</b>	<b>5 (20%)</b>
Nivolumab – Ipilimumab	8 (11,4%)	6 (13,3%)	5 (20%)
<b>Mono-immunothérapie</b>	<b>1 (1,4%)</b>	<b>3 (6,7%)</b>	<b>1 (4%)</b>
Nivolumab	1 (1,4%)	2 (4,4%)	1 (4%)
Pembrolizumab		1 (2,2%)	

a. *Première ligne de traitement systémique*

En première ligne de traitement systémique (n=70), le type de chimiothérapie le plus fréquemment réalisé a été un doublet de chimiothérapie pour 43 patients (61,4%), suivi par un triplet de chimiothérapie pour 16 patients (22,9%, Figure 19). Un traitement par immunochemiothérapie dans le cadre d'un essai clinique a été mis en place chez un patient (1,4%) avec l'ajout du Pembrolizumab au doublet Cisplatine – Pémetrexed. Une double immunothérapie par Nivolumab – Ipilimumab a été réalisée chez 8 patients (11,4%). Les thérapeutiques par mono-chimiothérapie ou mono-immunothérapie en première ligne restent peu fréquentes avec un patient à chaque fois (1,4%).

Le doublet de molécules le plus fréquemment proposé a été le Carboplatine – Pémetrexed (n = 28, 40%) suivi du Cisplatine – Pémetrexed (n=15, 14,2%). Le triplet de chimiothérapie avec adjonction

d'un anti-angiogénique, par Cisplatine – Pémétrexed – Bévacicumab a été réalisé chez 10 patients (14,2%). Dans cette même configuration, le Cisplatine a été remplacé par Carboplatine pour 6 patients soit 8,6%. On note que cinq patients ont poursuivi une chimiothérapie de maintenance, 4 par Bévacicumab et un seul par Pembrolizumab dans le cadre d'un essai clinique.

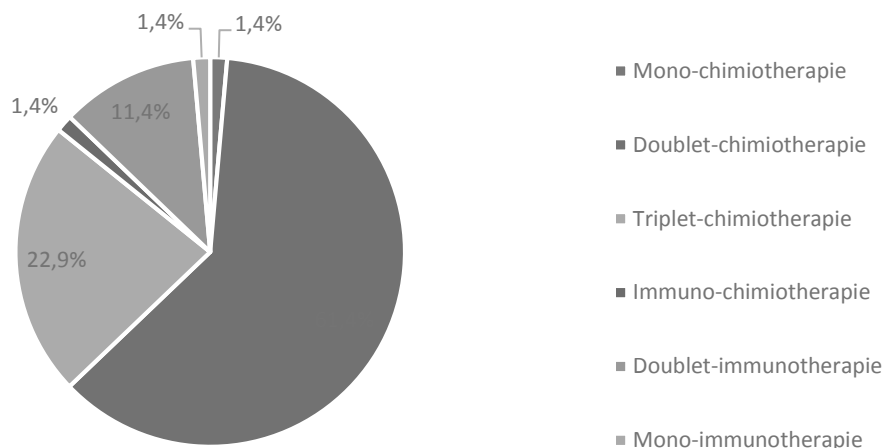


Figure 19 : Type de traitement systémique administré en 1<sup>ère</sup> ligne (n=70, résultats exprimés en pourcentages)

#### b. Deuxième ligne de traitement systémique

En seconde ligne de chimiothérapie (n=45, Figure 20), les combinaisons de chimiothérapie sont le plus fréquemment réalisées avec :

- 12 patients (26,7%) ayant bénéficié d'un traitement par doublet de chimiothérapie, dont 8 par Carboplatine – Pémétrexed (17,8%), 2 par Carboplatine – Gemcitabine (4,4%) et 1 patient par Carboplatine – Paclitaxel (2,2%). On relève que, sur les 8 patients chez qui il a été proposé un doublet de chimiothérapie par Carboplatine – Pémétrexed en seconde ligne, cette thérapeutique s'avère être un rechallenge pour 6 d'entre eux.
- 9 patients (20%) ayant bénéficié d'un triplet de chimiothérapie par Carboplatine – Pémétrexed associée au Bévacicumab. On note que, pour cinq de ces patients, ce triplet de chimiothérapie s'avère être un rechallenge de la première ligne.

Le traitement par mono-chimiothérapie (n=15, 33,3%) réalisé le plus fréquemment en seconde ligne est la Gemcitabine (n=8, 17,8%). La Doxorubicine (associé à l'acide valproïque) a été administrée chez un seul patient. Pour trois patients où il a été réalisé une chimiothérapie par Pémétrexed seul, on note que l'un d'entre eux avait bénéficié en première ligne d'un doublet de chimiothérapie par Cisplatine - Pémétrexed et pour deux d'entre le Pémétrexed avait déjà été administré en monothérapie.

Six patients ont reçu une double immunothérapie (13,3%) et trois patients une mono-immunothérapie soit par Nivolumab (n=2, 4,4%) soit par Pembrolizumab (n=1, 1,2%).

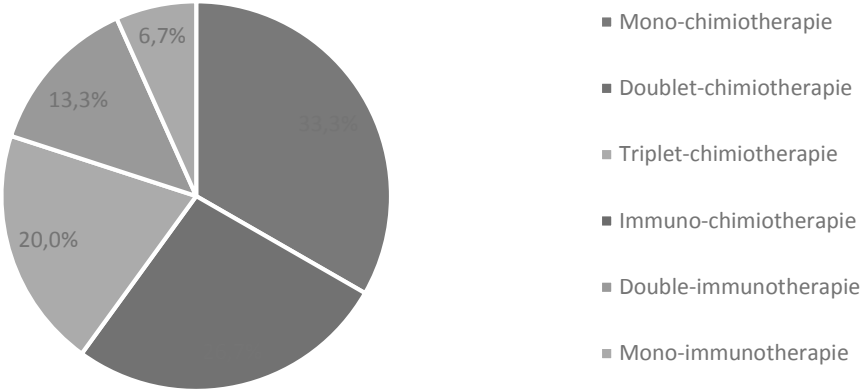


Figure 20 : Type de traitement systémique administré en 2ème ligne (n=45, résultats exprimés en pourcentages)

*c. Troisième ligne de traitement systémique*

En 3ème ligne (n=25, Figure 21), chez 10 patients (40%) il a été administré une mono-chimiothérapie, le plus fréquemment par Doxorubicine (associée à de l'acide valproïque) (n=5, 20%). On note deux patients traités par Pémétrexed, qui correspondent à 2 rechallenges. Un doublet de chimiothérapie a été proposé à 7 patients (28%), la modalité la plus souvent rencontrée fut réalisée par Carboplatine – Pémétrexed (n=3, 12%), toutes les trois des rechallenges. L'ajout du Bévacicumab à un doublet de chimiothérapie a concerné 2 patients (8%). La double immunothérapie a été administrée chez 5 patients soit 20% des patients ayant bénéficié d'une 3ème ligne de traitement.

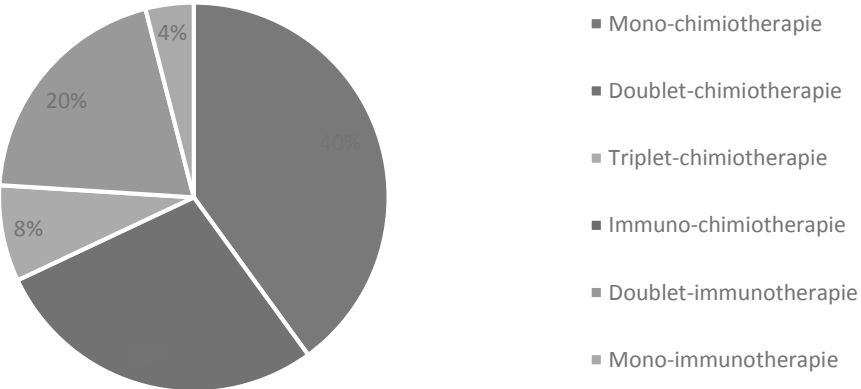


Figure 21 : Type de traitement systémique administré en 3ème ligne (n=25, résultats exprimés en pourcentages)

#### 4) Rechallenge

Le rechallenge par une molécule de chimiothérapie ayant déjà eu un effet favorable lors d'une administration au cours des précédentes lignes de traitement est relevé régulièrement dans notre cohorte (Tableau 5). En effet, en seconde ligne de traitement (n=45), les sels de platine, le Pémétrexed et le Bévacicumab sont rechallengeés respectivement chez 12 (26,5%), 13 (28,9%) et 2 (4,4%) patients. En 3<sup>ème</sup> ligne (n=25), le nombre de rechallenges est moindre mais reste conséquent avec pour les sels de platine (n=25%), le Pémétrexed (n=7,3%) et le Bévacicumab (n=1,4%).

Tableau 5 : Rechallenge thérapeutique en 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne (L2 et L3)

Rechallenge	L2 n=45	L3 n=25
Sels de platine	12 (26,7%)	5 (25%)
Pémétrexed	13 (28,9%)	7 (28%)
Bévacicumab	2 (4,4%)	1 (4%)
Gemcitabine	0	0

#### 5) Réponse au traitement

Les taux de réponses aux traitements systémiques de 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> lignes sont détaillés dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Taux de réponse aux traitements systémiques en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne (L1 à L3)

Meilleure réponse	L1 n=62	L2 n=38	L3 n=21
Réponse complète (RC)	1 (1,6%)	0	0
Réponse partielle (RP)	17 (27,4%)	5 (13,2%)	1 (4,8%)
Stabilité (SD)	36 (58,1%)	23 (60,5%)	13 (61,9%)
Progression (PD)	9 (14,5%)	10 (26,3%)	7 (33,3%)
Taux de réponse (RP+RC)	18 (29,0%)	5 (13,2%)	1 (4,8%)
Taux de contrôle (RP+RC+SD)	54 (87,1%)	28 (73,7%)	14 (66,7%)

##### a. Première ligne de traitement systémique

La meilleure réponse thérapeutique obtenue après une première ligne de traitement (n=62), fut pour 36 patients (58,1%) une stabilisation de la pathologie tumorale, pour 17 patients (27,4%) une réponse partielle et une réponse complète pour un patient (1,6%). Neuf patients (14,5%) ont présenté une progression. Ainsi, le taux de contrôle de la maladie en première ligne de traitement était de 87% (n=54/62) et le taux de réponse de 29% (n=18/62).

*b. Deuxième ligne de traitement systémique*

Pour la seconde ligne de traitement (n=38), aucune réponse complète n'a été observée, une réponse partielle concernait 5 patients (13,2%), une stabilité chez 23 patients (65%) et 10 patients (26,3%) ont progressé. Le taux de contrôle pour la seconde ligne incluant les patients répondeurs et les patients stabilisés sous traitement était de 73,7% (n = 28/38). Le taux de réponse était quant à lui de 13,2% (n=5/38).

*c. Troisième ligne de traitement systémique*

Concernant la 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (n=21), il n'y avait aucune réponse complète, un patient a répondu partiellement (4,8%), la stabilisation des lésions est retrouvée chez 13 patients (61,9%) et une progression est constatée chez 7 patients (33,3%). Le taux de réponse pour la 3<sup>ème</sup> ligne est de 4,8% (n=1/21) et le taux de contrôle de 66,7% (n=14/21).

6) Cause d'arrêt de la ligne/toxicité.

La principale cause d'arrêt de la chimiothérapie fut pour la première ligne (n=67), la fin de la séquence de traitement (50%) suivie par la progression tumorale (23,5%). Pour la deuxième et la troisième ligne de traitement, la cause la plus fréquente d'arrêt fut la progression tumorale avec respectivement 40% (n= 16/40) et 37,5% (n=9/24) des patients.

Tableau 7 : Causes d'arrêt du traitement et toxicités

Cause d'arrêt	L1 n=68	L2 n=40	L3 n=24
Décès	5 (7,4%)	0	1 (4,2%)
Fin de séquence thérapeutique	34 (50%)	10 (25%)	4 (16,7%)
Progression	16 (23,5%)	16 (40%)	9 (37,5%)
Tolérance clinique	7 (10,3%)	7 (17,5%)	5 (20,8%)
Toxicité	6 (8,8%)	7 (17,5%)	5 (20,8%)
<i>Pancytopénie</i>	3		1
<i>Anémie</i>	1		
<i>Thrombopénie</i>		1	
<i>Neutropénie</i>	1		1
<i>Hypertension artérielle</i>			1
<i>Insuffisance rénale</i>	1		
<i>Anaphylaxie</i>		2	1
<i>Angiocholite</i>		1	1
<i>Colite</i>		1	
<i>Pneumopathie interstitielle</i>		1	
<i>Cardiologique</i>		1	



Concernant les toxicités rapportées, elles ont été la cause de l'arrêt de la chimiothérapie pour 5 à 7 patients selon la ligne de traitement (8%-20%). Ces résultats sont détaillés dans le Tableau 7.

### 7) Progression tumorale

Quelle que soit la ligne de chimiothérapie, la récurrence locorégionale était la plus fréquente puis la progression à la fois locale et métastatique. Une progression exclusivement métastatique est relativement peu rencontrée durant les premières lignes thérapeutiques avec un seul patient en première et seconde ligne, en troisième ligne deux patients progressent sur ce mode totalisant 10% des progressions (n=19). Le détail est décrit dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Mode de progression selon la ligne de traitement

Progression	L1 n=51	L2 n=29	L3 n=19
Locorégionale	38 (74,5%)	23 (79,3%)	10 (52,6%)
Locorégionale et métastatique	12 (23,5%)	5 (17,2%)	7 (36,8%)
Métastatique	1 (2%)	1 (3,5%)	2 (10,6%)

## J. Évolution et survie

### 1) Survie globale

A la fin de la période de surveillance, 67 patients (79,8%) étaient décédés. La survie globale médiane était de 21,6 mois (Figure 22). La survie à 1 an était de 70,2% [59,2% ; 78,8%], à 2 ans de 44,1% [32,7% ; 54,9%], à 3 ans de 28,6% [18,5% ; 39,5%] à 5 ans de 11,1% [4,7% ; 20,5%] et à 10 ans de 5,6% [1,3% ; 15,1%].

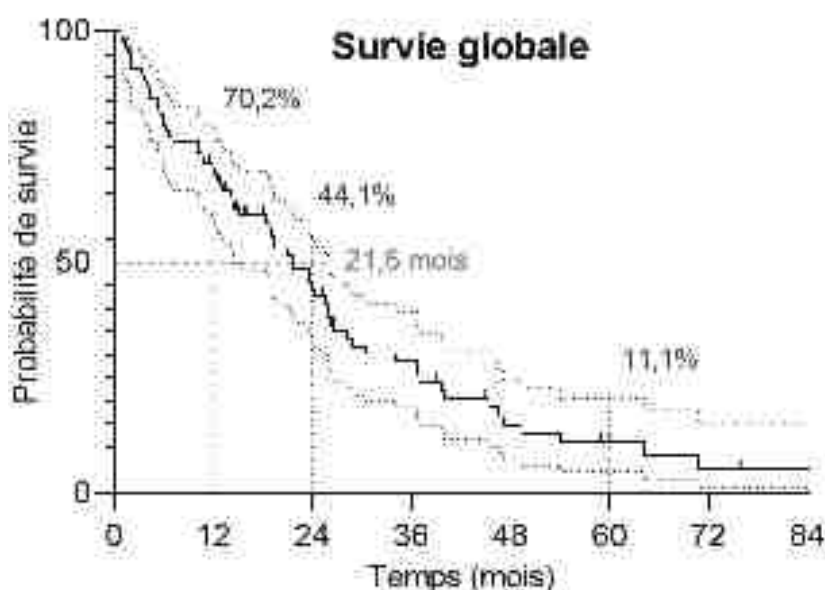


Figure 22 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale

## 2) Analyse de la survie globale en sous-groupe

### a. Comparaison selon le sexe

Sur les patients analysés (n=84, Figure 23), la survie médiane était de 19,4 mois chez les hommes et de 28,3 mois chez les femmes, les courbes ne montraient pas de différence statistiquement significative (p=0,084).

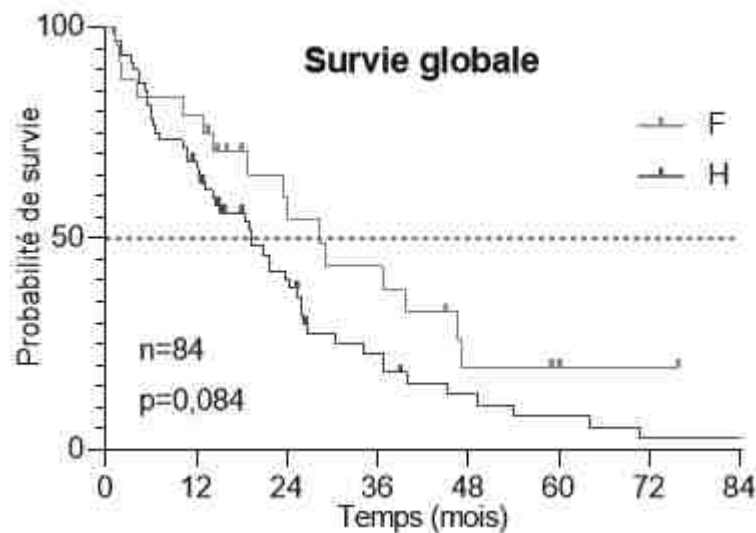


Figure 23 : Survie globale selon le sexe des patients

### b. Comparaison selon l'histologie

Sur les patients analysés (n=84, Figure 24), la survie médiane était de 10,3 mois pour les formes non épithélioïdes et de 23,5 mois chez les épithélioïdes. Les courbes montraient une différence statistiquement significative (p=0,031). Les patients avec un mésothéliome pleural non-épithélioïde avaient une majoration du risque de décès par rapport aux patients avec un mésothéliome pleural épithélioïde (HR=2,25, IC<sup>95%</sup>=[1,08;4,72]).

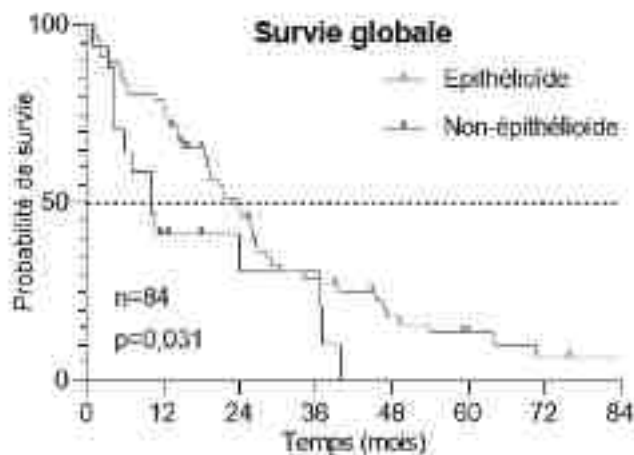


Figure 24 : Survie globale selon l'histologie du mésothéliome

c. Comparaison selon la conservation de BAP-1

Sur les patients analysés (n=56, Figure 25), la survie médiane était de 19,3 mois chez les patients ayant conservé l'expression de la protéine BAP-1 et de 25,5 mois chez les patients ayant perdu l'expression. Les courbes ne montraient pas de différence statistiquement significative (p=0,244).

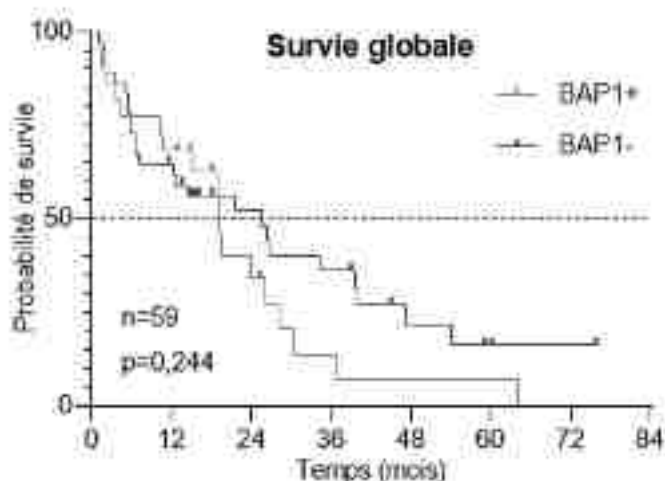


Figure 25 : Survie globale selon le statut d'expression de BAP-1

Le croisement des courbes à environ 20 mois, pourrait laisser penser à un sur-risque initial de mortalité des tumeurs présentant une délétion du gène BAP-1, caractéristique qui deviendrait par la suite un facteur protecteur.

Nous avons réalisé une analyse de survie globale pour les patients porteurs d'une forme épithélioïde ou non et présentant ou non une délétion du gène BAP-1, ceci afin d'essayer de préciser le rôle pronostique de cette particularité selon la forme histologique (Figure 26). Pour les patients porteurs d'une forme histologique épithélioïde (n=45), la survie médiane était de 19,1 mois chez les patients ayant conservé le gène BAP-1 et de 26,3 mois chez les patients ayant perdu l'expression du gène. L'analyse des courbes ne montrait pas de différence statistiquement significative (p=0,143). Pour les patients porteurs d'une forme histologiques non-épithélioïde (n=12), la survie médiane était de 24 mois chez les patients ayant conservé le gène BAP-1 et de 6,6 mois chez les patients ayant perdu l'expression du gène. L'analyse des courbes, ne montrait pas de différence statistiquement significative (p=0,607).

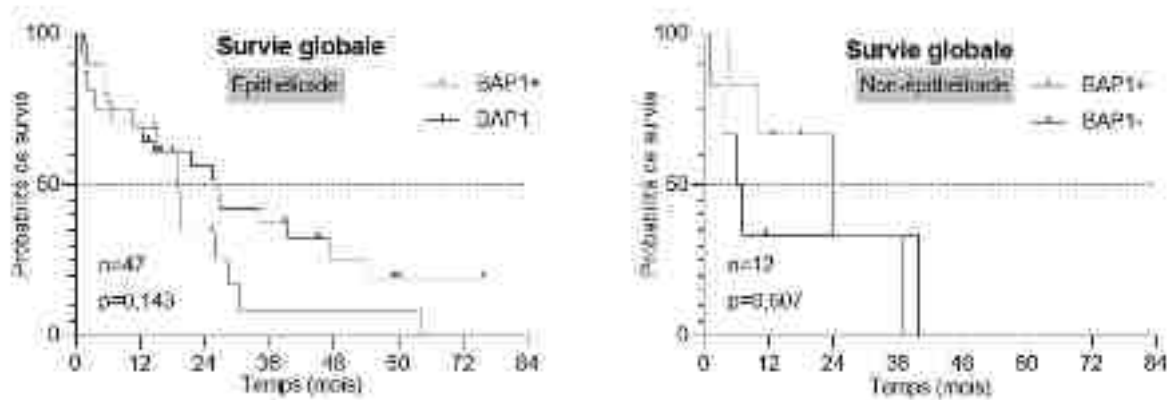


Figure 26 : Survie globale selon l'histologie du mésothéliome et l'expression de BAP-1

d. *Comparaison de survie globale selon l'âge.*

Sur les patients analysés (n=84, Figure 27), la survie médiane était de 13,2 mois pour les patients dont l'âge est supérieur à 75 ans et de 26,3 mois chez les patients dont l'âge est strictement inférieur à 75 ans. Les courbes montraient une différence significative (p=0,007). Les patients avec un mésothéliome pleural dont l'âge est supérieur à 75 ans au diagnostic avaient une majoration du risque de décès par rapport aux patients avec un mésothéliome d'âge inférieur à 75 ans (HR=2,02, IC<sup>95%</sup>=[1,17;3,48]).

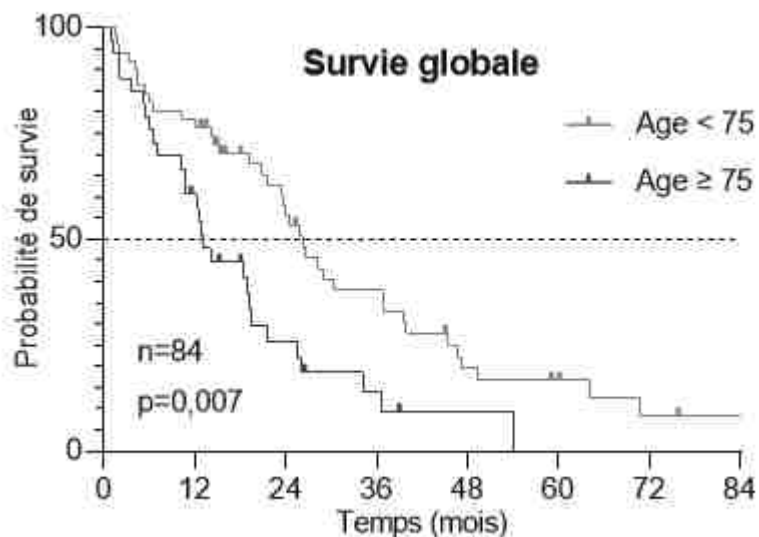


Figure 27 : Survie globale selon l'âge du patient au diagnostic

e. *Comparaison de survie globale selon le PS au diagnostic.*

Sur les patients analysés (n=84, Figure 28), la survie médiane était de 6,4 mois pour les patients qui présentaient un PS au diagnostic égal ou > 2, de 19,4 mois pour les patients présentant un PS=1 et

de 34,2 mois pour les patients dont le PS=0. Les courbes montraient une différence significative ( $p < 0,001$ ).

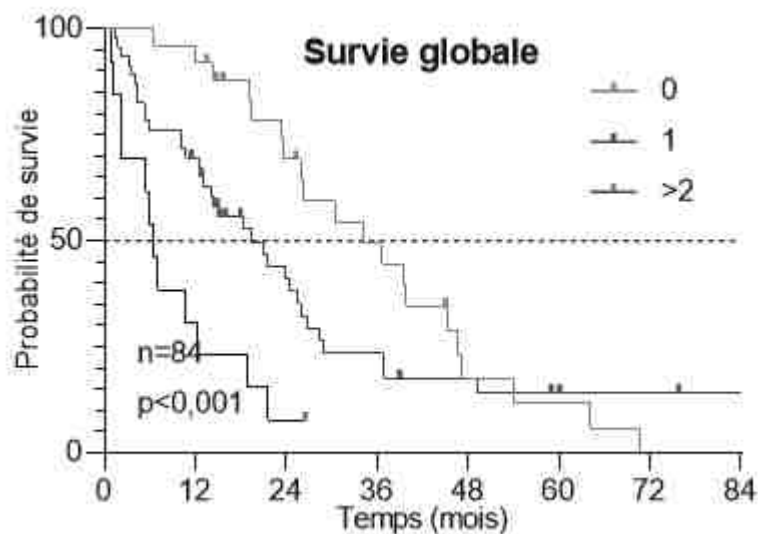


Figure 28 : Survie globale selon l'état général au diagnostic

f. *Comparaison de survie globale selon le stade TNM au diagnostic.*

Sur les patients analysés ( $n=69$ , Figure 29), la survie médiane était de 10,8 mois pour les patients qui présentaient une maladie de stade IV de la classification TNM au diagnostic, de 25,9 mois pour les patients présentant une maladie de stade comprise entre I et III de la classification TNM au diagnostic. Les courbes ne montraient pas de différence significative ( $p=0,111$ ).

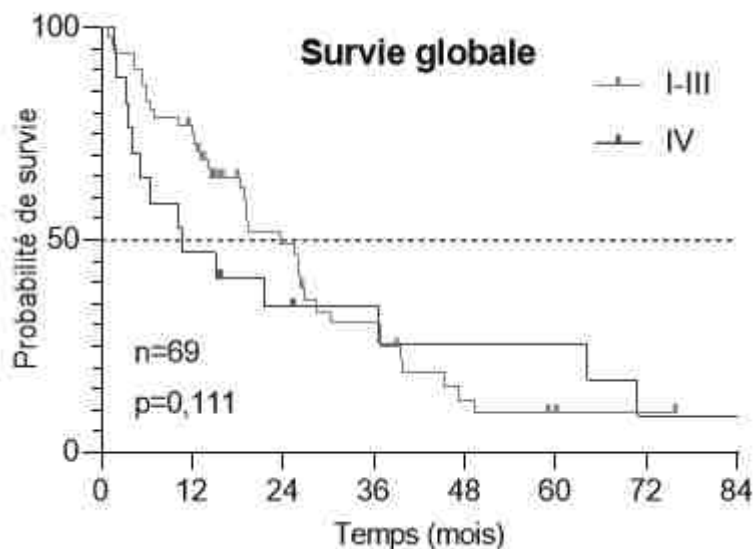


Figure 29 : Survie globale selon le stade TNM au diagnostic

*g. Synthèse des analyses univariées*

Les résultats des analyses univariées en survie globale sont détaillées dans le Tableau 9. On retient des analyses de sous-groupe réalisées, une différence statistiquement significative démontrant le caractère pronostic favorable de l'âge <75 ans, d'un PS<2 au diagnostic et de l'histologie épithélioïde. Concernant le sexe, le stade TNM au diagnostic, le statut BAP-1 en population générale ou en fonction de l'histologie, l'analyse statistique est non significative. Il conviendrait de réaliser une étude plus large en élargissant la cohorte afin de gagner en puissance statistique et pourvoir établir des conclusions sur ces différents facteurs pronostiques au sein de notre population de patients. De même, les effectifs ne sont pas suffisants pour réaliser des analyses multivariées sur ces facteurs pronostiques.

Tableau 9 : Analyses univariées de la survie globale

Survie globale	n	Médiane (mois)	HR [IC <sup>95%</sup> ]	p
Sexe (n=84)				0,084
Masculin	60	19,4	1	
Féminin	24	28,3	0,62 [0,37;1,02]	
Age au diagnostic (n=84)				<b>0,007</b>
< 75 ans	51	26,3	1	
≥ 75 ans	33	13,2	2,02 [1,17;3,48]	
PS au diagnostic (n=84)				<b>&lt;0,001</b>
0	25	34,2	1	
1	46	19,4	1,51 [0,89;2,50]	
>2	13	6,4	4,63 [1,57;13,74]	
TNM au diagnostic (n=69)				0,111
Stades I à III	52	23,7	1	
Stade IV	17	10,8	1,16 [0,62;2,10]	
Histologie (n=84)				<b>0,031</b>
Epithélioïde	67	23,5	1	
Non-épipithélioïde	17	10,3	2,25 [1,08;4,72]	
BAP1 (n=59)				0,244
BAP1+	22	19,3	1	
BAP1-	37	25,5	0,70 [0,37;1,32]	
Histologie et BAP1 (n=59)				
<u>Epithélioïde</u>	47			0,143
BAP1+	16	19,1	1	
BAP1-	31	26,3	0,61 [0,29;1,27]	
<u>Non-épipithélioïde</u>	12			0,607
BAP1+	6	24	1	
BAP1-	6	6,6	1,37 [0,37;5,07]	

3) Survie sans progression

Les résultats sont résumés dans la figure X.

*a. 1<sup>ère</sup> ligne thérapeutique*

Parmi les patients analysés (n=61), la SSP médiane en première ligne était de 7,6 mois, le taux de survie à 1 an de 27,9% (IC<sup>95%</sup>=[17,4%;39,4%]) et à 2 ans de 8,8% (IC<sup>95%</sup>=[3,3%;17,8%]).

*b. 2<sup>ème</sup> ligne thérapeutique*

Parmi les patients analysés (n=38), la SSP médiane en seconde ligne était de 6,1 mois, le taux de survie à 1 an de 15% (IC<sup>95%</sup>=[6,1%;27,6%]) et à 2 ans de 10% (IC<sup>95%</sup>=[3,2%;21,5%]).

*c. 3<sup>ème</sup> ligne thérapeutique*

Parmi les patients analysés (n=24), la SSP médiane en troisième ligne de traitement était de 3,5 mois, le taux de survie à 1 an de 13,0% (IC<sup>95%</sup>=[3,2%;29,7%]). Aucun des patients suivis n'avait atteint 2 ans sans progression.

Il existe une différence statistiquement significative concernant la SSP médiane entre la première, la seconde et la troisième ligne de chimiothérapie (p=0,033) (Figure 30).

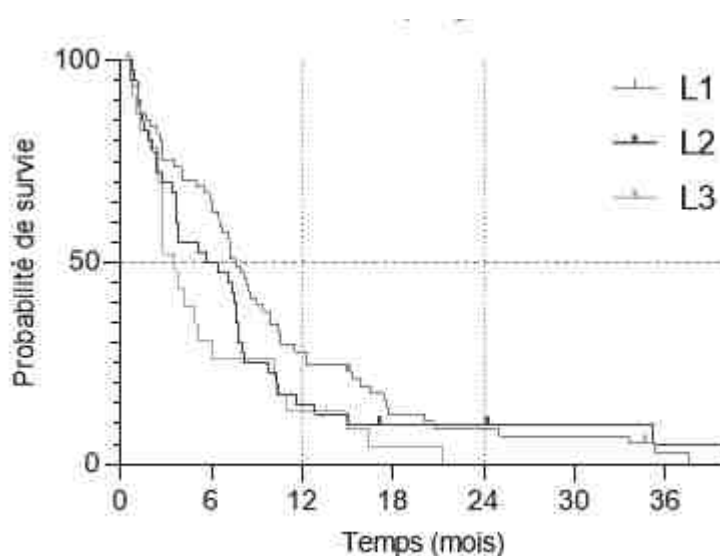


Figure 30 : Survie sans progression (SSP) en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne de traitement (L1 à L3)

## **Discussion**

Notre étude s'applique à décrire les caractéristiques épidémiologiques ainsi que la prise en charge diagnostique puis thérapeutique de 84 patients suivis au sein des HUS pour un MPM, sur une période s'étendant du mois de janvier 2013 au mois d'août 2022.

### **A. Epidémiologie**

Dans notre cohorte, la grande majorité des patients sont des hommes (71%) avec un sex-ratio de 3,5H/1F et un âge moyen au diagnostic de 71 ans, ce qui correspond aux données de la littérature<sup>[2]</sup>.

Une notion d'exposition à l'amiante était retrouvée chez 90% des patients analysés, exposition décrite comme professionnelle en très grande majorité. Ces mêmes proportions, sont retrouvés dans d'autres études épidémiologiques<sup>[2,15]</sup>. Le secteur professionnel le plus souvent incriminé dans notre cohorte est celui du BTP, décrit comme de plus en plus pourvoyeur de cas de MPM<sup>[2,10]</sup>.

Plus de la moitié des patients étaient porteur d'au moins une comorbidité cardiovasculaire, la plus fréquente étant une hypertension artérielle. Environ 20% des patients étaient porteurs d'une pathologie respiratoire sous-jacente. Des antécédents de cancer sont rapportés chez 24% des patients avec comme localisation la plus fréquente l'appareil urinaire, la fréquence de cette atteinte peut être expliquée par une population concerné par ces deux types de pathologie (sexe masculin et âge > 70 ans). Ces données sont retrouvées dans le registre régional Italien de Lombardie<sup>[72]</sup> avec 15% des patients atteints d'un deuxième cancer primitif (n=1 005/6 688) dont les cancers de prostate (26%), le cancer du sein (13,5%), le cancer colorectal (9,9%), le cancer de vessie (7,7%) et le cancer cutané baso-cellulaire (7,4%). L'hypothèse d'une interaction gène – environnement entre exposition à l'amiante et perte d'expression BAP-1 est avancée par les auteurs : 25% de la cohorte est concernée par cette interaction et 50% des deuxièmes cancers présentés par les patients relèvent du spectre des cancers BAP-1.

### **B. Clinique**

La majorité des patients (94%) était symptomatiques au diagnostic. Les symptômes étaient ceux les plus typiquement retrouvés dans la littérature comme la dyspnée, le syndrome pleural et la toux<sup>[73]</sup>.

On note qu'une altération de l'état général était présente au diagnostic chez 25% des patients et une dénutrition chez environ 10% d'entre eux. Dans notre cohorte, on retrouve préférentiellement une atteinte pleurale droite, particularité déjà observée dans d'autres études<sup>[74,75]</sup>.



### **C. Anatomopathologie**

Le diagnostic anatomopathologique a été réalisé sur des prélèvements effectués par vidéothoracoscopie ou thoracotomie pour la majorité des patients (72%). C'est en effet la méthode recommandée pour obtenir des fragments biopsiques de taille suffisante permettant des analyses qualitatives. Elles doivent être réalisées sur au moins trois zones distinctes de la cavité pleurale comprenant les zones repérées au préalable sur l'imagerie<sup>[29]</sup>.

Chez les patients présentant des fragilités contre-indiquant le geste chirurgical, une biopsie sous contrôle scannographique peut être suffisante à condition de s'appliquer à prélever un fragment de taille suffisamment grande, ce déplacement été réalisé chez 23% des patients de notre cohorte.

Concernant les facteurs pronostiques présents au diagnostic, environ 85% de la cohorte présentait un PS compris entre 0 et 1, un tiers une perte de poids significative et l'histologie la plus fréquemment retrouvée était de type épithélioïde pour près de 80% des patients.

Concernant le type histologique, la forme épithélioïde est la plus fréquemment retrouvée (80%) suivie des formes sarcomatoïde (11%) et biphasique (9%), correspondant à ce qui est décrit dans la littérature<sup>[76]</sup>. L'étude d'une cohorte Lilloise de 65 patients opérés pour un MPM, retrouvait 84% de forme épithélioïdes, 14% de forme biphasique et aucune forme sarcomatoïde<sup>[77]</sup>.

La perte d'expression de BAP-1 en immunohistochimie semble très spécifique du mésothéliome, retrouvée dans 62 à 88% des mésothéliomes épithélioïdes<sup>[78-81]</sup>, 20% des non-épithélioïdes<sup>[79]</sup> dont 9 à 63% des biphasiques<sup>[78,80,81]</sup> et 3 à 33% des sarcomatoïdes<sup>[78,80,81]</sup>. Ces caractéristiques ont leur importance dans les cas où la morphologie douteuse ne permet pas d'affirmer le diagnostic<sup>[82]</sup>. Dans notre série, la perte d'expression de BAP-1 est constatée chez 37 patients soit 63% des patients chez qui ce paramètre a été analysé, cette donnée n'est pas disponible pour 25 patients, notamment les plus anciens de la cohorte.

L'expression de PDL-1 est le plus souvent observé dans les formes sarcomatoïde mais aussi dans approximativement 30% des formes épithélioïdes<sup>[83]</sup>, dans notre cohorte cette analyse n'a qu'exceptionnellement été effectuée sur les prélèvements biopsiques ne permettant donc pas d'apprécier ce paramètre.

Pour plus des deux tiers des patients vous avons pu retrouver la trace d'une relecture histologique par les experts du groupe MESOPATH dans le dossier du patient.

## **D. Bilan d'extension**

Le scanner thoracique (avec injection de produit de contraste) reste un examen indispensable, en effet, réalisé précocement il permet d'orienter vers le diagnostic et participe par la suite au bilan d'extension au niveau thoracique. Typiquement, les lésions les plus fréquemment retrouvées, sont un épaississement irrégulier +/- circonférentiel de la plèvre pariétale associée un épanchement pleural. Dans notre série, il a été réalisé un scanner thoracique chez 90% des patients (n = 84).

Le scanner abdominal fait partie du bilan initial à la recherche de possibles localisations secondaires synchrones péritonéales<sup>[84]</sup>, réalisée pour notre cohorte chez 75% des patients.

L'IRM thoracique permet une évaluation plus précise de l'extension au diaphragme ainsi qu'aux vaisseaux médiastinaux mais aussi une meilleure appréciation de l'atteinte pariétale thoracique. Elle a été réalisée chez 7% des patients de notre cohorte. Sa réalisation est recommandée pour les patients théoriquement résécables<sup>[34]</sup>.

Concernant la classification TNM, nous avons au cours de cette étude, mise à jour la stadification décrite pour chacun des patients afin de la faire correspondre avec la 8<sup>ème</sup> édition de la classification TNM faisant référence depuis le mois de janvier 2017 (annexe 2). Cette 8<sup>ème</sup> édition comportait des modifications de la définition des composantes T et N ainsi que de la stadification. Les stades TNM les plus représentés dans notre cohorte sont les stades IIIB avec 24 patients (32%), suivi du stade I (27,6%), du stade IV (22,4%) puis du stade II (7%). Pour 7 patients, le stade n'a pu être établi formellement et reste "non défini", du fait de l'absence de bilan d'extension complet. Une étude réalisée de 2000 à 2013 au CHU de Lille sur 65 patients traités de manière multimodale, retrouvait des proportions différentes avec 68% de stade III, 29% de Stade II, 3% de stade IV et aucun stade I<sup>[77]</sup>. Cette différence peut suggérer les limites d'appréciation du stade TNM lorsque la stadification est basée sur des examens non invasifs, il peut alors être injustement évalué un stade moins sévère que lorsque les patients ne sont pas opérés.

## **E. Délais de prise en charge**

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic (120j) est long dans la prise en charge diagnostique d'un cancer symptomatique. Ce délai est particulièrement grevé par le délai de réalisation de la première imagerie (41j), du fait du caractère peu spécifiques et fréquents des symptômes présentés par les patients. Une fois cette imagerie réalisée, le délai de prise en charge

se raccourcit avec la 1<sup>ère</sup> consultation spécialisée (6j) puis la réalisation du prélèvement diagnostique (19j). Il n'est pas retrouvé dans la littérature de publication sur les délais de prise en charge diagnostique du mésothéliome.

Une fois le diagnostic fait, le délai de présentation du dossier en RCP (23j) est rapide en tenant compte du temps de relecture anatomopathologique et du caractère mensuel de la RCP mésothéliome.

## **F. Traitements**

Seulement 9 patients suivis de notre cohorte ont été traité par chirurgie (10,7%), 5 par pleurectomie/décortication (P/D) et 4 par pleuro-pneumonectomie (PPE). Ce taux varie fortement selon les pays allant de 2-3% au Pays-Bas<sup>[85,86]</sup>, 2-6,5% en Angleterre<sup>[85,87,88]</sup> à 16% en Belgique<sup>[85]</sup>. La PPE, réputée de morbi-mortalité plus importante avec une morbidité qui concerne 50% des patients et une mortalité conséquente allant jusqu'à 11% des patients<sup>[89]</sup>, la PPE a largement été remise en question au profit de la P/D bien que cette procédure soit moins satisfaisante du point de vue carcinologique. Dans la méta-analyse de Cao et al.<sup>[52]</sup>, la médiane de survie globale était légèrement inférieure pour le groupe PPE (de 12 à 22 mois selon les études sélectionnées) que dans le groupe eP/D (de 13 à 23 mois). L'association de la P/D à de traitements locaux intra-pleuraux est actuellement à l'étude.

Dans notre étude, on rapporte 7 patients décrits comme résécables et opérables alors que dans les faits, 9 patients ont été opérés. Cette différence est en lien avec le fait que deux patients aient bénéficié d'une lobectomie partielle associée à une pleurectomie localisée, réalisée dans un contexte de pneumothorax récidivant et dont l'histologie s'est avérée dans la suite être un MPM. Le faible effectif du groupe ayant bénéficié d'une chirurgie nous empêche de tirer des conclusions statistiques quant aux bénéfices de ces procédures sur la SSP ou la SG dans notre cohorte.

Concernant l'irradiation prophylactique des trajets des drains, cette technique est recommandée dans les suites d'un abord chirurgical pour diminuer le risque de nodule de perméation métastatique<sup>[69,70]</sup>. Seuls 54% de nos patients ont reçus ce traitement. Cette attitude est remise en question sur le bénéfice en survie globale, notamment par les équipes anglaises<sup>[90]</sup>.

Depuis le début des années 2000, la chimiothérapie associant un sel de platine et le Pémétrexed est le traitement de référence de première ligne de traitement du MPM<sup>[91]</sup>. Ces recommandations

s'appuyaient en particulier sur plusieurs essais cliniques notamment l'essai de phase III de Vogelzang et al.<sup>[54]</sup> incluant 456 patients et suggérant une amélioration à la fois du taux de réponse de la SSP et de la SG. En comparant avec les données de la littérature (détails dans le Tableau 10), ce traitement reste le plus fréquent avec une variation de 80 à 100%<sup>[88,92,93]</sup>. Notre série comprend un taux similaire (84%) avec un taux de triplet de chimiothérapie avec anti-angiogénique plus important par rapport aux autres pays (modalités de remboursement du Bévacicumab variant entre les pays). La double immunothérapie, depuis la publication de l'étude CheckMate-743<sup>[60]</sup>, représente la majorité des traitements administrés en 1<sup>ère</sup> ligne depuis 2021 (8 patients sur 10). On note que dans l'essai CheckMate-743<sup>[60]</sup>, la proportion d'effets indésirables quel que soit le grade ou de grade 3-4 était similaire dans les deux groupes, cependant les toxicités sévères à l'origine d'un arrêt de traitement étaient plus fréquentes dans le groupe bi-immunothérapie mais sans impact sur la survie à long terme<sup>[94]</sup>. Dans notre cohorte il n'a pas été relevé de toxicité sévère à l'origine d'un arrêt de traitement par immunothérapie en première ligne.

Comme détaillé dans l'introduction, il n'existe pas de traitement validé en cas de rechute après chimiothérapie standard dans le mésothéliome pleural malin. La reprise d'un traitement par Pémétrexed doit être discutée en cas de réponse initiale à condition d'un intervalle libre prolongé sans évolutivité (3 à 6 mois) comme décrit dans l'essai de phase II par Sorensen<sup>[63]</sup> qui confirme l'indication du Pémétrexed en seconde ligne après une association à base de platine en première ligne. Dans notre cohorte en seconde ligne (n = 45) les associations de chimiothérapie sont le traitement le plus rapporté, avec en premier lieu l'association Carboplatine – Pémétrexed – Bévacicumab administrée à 20% des patients suivis par l'association Carboplatine - Pémétrexed pour 18% des patients. Pour les autres modalités, 33% des patients ont bénéficié d'une monochimiothérapie (15 patients) 18% par Gemcitabine, 7% par Pémétrexed, 4% par Doxorubicine/acide valproïque et 2% par Carboplatine. Un rechallenge a été proposé pour 29% des patients analysés en seconde ligne par du Pémétrexed et chez 27% des patients par des sels de platine. La thérapie anti-angiogénique par Bévacicumab a elle aussi été réintroduite chez deux patients (4,4%).

Tableau 10 : Synthèse de la littérature des stratégies de traitement systémique en 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne (L1 à L3)

Auteurs	Pays	Type de traitement	L1 Taux (%)	L2 Taux (%)	L3 Taux (%)
Baas et al. <sup>[88]</sup>	Royaume-Uni	Cisplatine - Pémétrexed Carboplatine - Pémétrexed Vinorelbine	n=3117 33,7% 54,6% 0,7%	n=774 4,2% 39,2% 24,1%	
Kerrigan et al. <sup>[92]</sup>	Etats-Unis	Cisplatine - Pémétrexed Carboplatine - Pémétrexed Monochimiothérapie Immunothérapie	n=787 41% 59%	n=192 54% 46%	
Moore et al. <sup>[93]</sup>	Allemagne Espagne France Italie Royaume-Uni	Cisplatine - Pémétrexed Carboplatine - Pémétrexed Triplet de chimiothérapie Immunothérapie Monochimiothérapie	n=1127 45% 35,5% 4% 8,6%	n=395 17,4% 14,6% Gemcitabine + Vinorelbine 62,4%	n=67 25% Vinorelbine 45,8% Gemcitabine 12,5%
Etude actuelle	France	Cisplatine - Pémétrexed Carboplatine - Pémétrexed Triplet de chimiothérapie Immunothérapie Monochimiothérapie	n=70 21,4% 40,0% 22,9% 12,8% 1,4%	n=45 17,8% 20% 20% 33,3%	n=25 3% 8% 24% 40%

Concernant l'immunothérapie en deuxième ligne de traitement, la double immunothérapie par Nivolumab – Ipilimumab a été le traitement de seconde ligne pour six patients (13%) et la mono-immunothérapie à trois patients (7%). En 3<sup>ème</sup> ligne de chimiothérapie, 40% des patients (n=25) ont été traitée par mono chimiothérapie, par Doxorubicine/acide valproïque pour 20% d'entre eux, Pémétrexed et Gemcitabine pour 8% chacun. Ces chiffres témoignent d'un état général s'altérant au fur et à mesure des lignes thérapeutique ne permettant plus de proposer des associations de chimiothérapie. Les résultats de la littérature concernant la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> ligne sont détaillés dans le Tableau 10.

## **G. Survie**

Dans notre cohorte, la survie globale médiane en population générale est de 21,6 mois ce qui est supérieur aux données de vie réelle de la littérature (8,0 à 15,3 mois, détails dans le Tableau 11). Ces résultats sont partiellement expliqués par l'effet de recrutement du centre (centre de référence tertiaire)<sup>[95,96]</sup> et le nombre de ligne de traitement reçus par patient (53,5% des patients pour une 2<sup>ème</sup> ligne et 29,7% pour une troisième ligne). Ces résultats se répercutent sur la survie à 1 an et à 2 ans supérieures aux études mais pas sur la survie à 5 ans restant faible.

Parmi les facteurs pronostiques, l'âge >75ans, le PS >2 et l'histologie non épidermoïde sont retrouvés avec une mortalité augmentée comme dans la littérature. Le sexe masculin, le stade TNM et la conservation de BAP-1 ne ressortent pas significatifs, probablement du fait d'un manque de puissance (faible effectif).

Concernant la conservation de BAP-1 dans les mésothéliomes (Tableau 12), la survie globale est réduite dans les mésothéliomes par rapport à une perte d'expression : 6 mois versus 16 mois<sup>[78,81]</sup>. L'impact pronostique retrouvé dans les mésothéliomes l'est notamment pour le type forme épithélioïde (Tableau 13). La forte proportion de perte d'expression de BAP-1 (60-90%) dans les épithélioïdes et la forte proportion d'épithélioïdes (80% des mésothéliomes) expliquent ces résultats. Cette différence est retrouvée dans le type épidermoïde (13 mois versus 18 mois,  $p=0,034$ )<sup>[79]</sup> mais non dans le type non-épithélioïde ( $p=0,6$ )<sup>[79]</sup>. L'impact pronostique de la conservation de BAP-1 dans les mésothéliomes non-épithélioïdes est plus difficile à étudier/statuer dans les études, du fait des faibles effectifs.

Tableau 11 : Synthèse de la littérature des données de survie en vie réelle

Auteurs	Pays	Période	Type d'étude	n	Médiane de survie globale*	Taux de survie (%)			
						à 1 an	à 2 ans	à 3 ans	à 5 ans
Australian Institute of Health and Welfare <sup>[75]</sup>	Australie	2013-2017	Registre national	3 847	/	46,4% [44,8-48,0]	/	12,6% [11,5-13,8]	6,4% [5,5-7,3]
Baas et al. <sup>[88]</sup>	Royaume-Uni	2013-2017	Registre national	9 548	8,3 mois [8,1-8,6]	38% (37-39)	16% (15-16)	8% (7-9)	/
Damhuis et al. <sup>[85]</sup>	Belgique	2007-2010	Registre national	900	10,7 mois (5-21)	/	/	/	/
	Pays-Bas	2007-2011	Registre national	2 306	9,2 mois (4-17)	/	/	/	/
	Angleterre	2007-2011	Registre national	5 808	9,5 mois (4-19)	/	/	/	/
Gramond et al. <sup>[1]</sup>	France	1989-2018	Registres régionaux	1 219	/	58% [54-61]	/	/	10% [7-13]
Kwon et al. <sup>[97]</sup>	Corée du Sud	2011-2015	Registre d'indemnisation	407	8,0 mois [6,2-9,8]	59,1%	/	/	/
Remon et al. <sup>[98]</sup>	Espagne	2008-2013	Intergroupe	519	13,0 mois [11,1-14,8]	53,2% [48,7-57,7]	28,2% [23,9-32,5]	/	/
Roskamp et al. <sup>[95]</sup>	Belgique	2004-2012	Registre national	1 453	12,3 mois [11,6-13,0]	50,8% [48,2-53,3]	/	10,7% [9,1-12,3]	3,8% [2,9-4,8]
Royal College of Physicians <sup>[87]</sup>	Royaume-Uni	2014-2016	Registre national	6 518	/	38,1%	/	7,3%	/
Schmid et al. <sup>[96]</sup>	Canada	2006-2017	Monocentrique CHU	304	15,3 mois [13,6-18,3]	/	/	/	/
van Kooten et al. <sup>[86]</sup>	Pays-Bas	2012-2018	Registre national	3 930	9,3 mois (3,9-18,5)	/	/	/	/
Etude actuelle	France	2013-2022	Monocentrique CHU	84	21,6 mois	70,2% [59,2-78,8]	44,1% [32,7-54,9]	28,6% [18,5-39,5]	11,1% [4,7-20,5]

\*Données de survie exprimées en médiane (mois) et intervalle interquartile (IQ<sup>1-4</sup>) ou intervalle de confiance à 95% [IC<sup>95%</sup>]

Tableau 12 : Synthèse de la littérature de l'influence de BAP-1 sur la survie globale selon l'histologie

Type histologique	Auteurs	Année	n	Médiane de survie globale (mois)		p
				BAP1 -	BAP1 +	
Tous	Farzin et al. <sup>[78]</sup>	2015	229	16,1 [12,2-20,1]	6,34 [5,3-7,3]	<b>&lt;0,01</b>
	Murrone et al. <sup>[81]</sup>	2021	63	19,8	18,4	
	Etude actuelle	2023	59	25,5	19,3	
Epithélioïde	Forest et al. <sup>[79]</sup>	2018	85	17,9 +/-2,6	12,9 +/-2,6	<b>0,034</b>
	Etude actuelle	2023	47	26,3	19,1	
Non-épithélioïde	Forest et al. <sup>[79]</sup>	2018	12	5,3 +/-2,3	14,1 +/-5,6	0,600
	Etude actuelle	2023	29	6,6	24	

Tableau 13 : Synthèse de la littérature sur le rôle pronostique de BAP-1 selon l'histologie

Type histologique	Auteurs	Année	n	Expression de BAP-1	HR [IC <sup>95%</sup> ]	p
Tous	Farzin et al. <sup>[78]</sup>	2015	229	Perte	0,52 <sup>□</sup> [0,36-0,75]	<b>&lt;0,01</b>
	Louw et al. <sup>[80]</sup>	2022	114*	Conservation	2,49 <sup>&amp;</sup> [1,54-4,00]	
	Etude actuelle	2023	59	Perte	0,70 [0,37;1,32]	
Epithélioïde	Forest et al. <sup>[79]</sup>	2018	85	Perte	0,55 [0,32-0,96]	<b>0,037</b>
	Murrone et al. <sup>[81]</sup>	2021	40	Conservation	2,21 [1,06-4,59]	
	Etude actuelle	2023	47	Perte	0,61 [0,29;1,27]	
Non-Epithélioïde	Forest et al. <sup>[79]</sup>	2018	29	Perte	0,72 [0,21-2,44]	0,290
	Murrone et al. <sup>[81]</sup>	2021	13	Conservation	0,71 [0,12-4,36]	
	Etude actuelle	2023	12	Perte	1,37 [0,37;5,07]	

<sup>□</sup> HR ajusté sur sexe, âge et histologie, & HR ajusté sur sexe, âge, histologie et traitement  
 \* cohorte Danoise, # cohorte Australienne



## **H. Limites**

Plusieurs limites sont à évoquer dans notre étude : le caractère rétrospectif de notre étude, un biais de sélection par le caractère monocentrique de notre étude et un biais de recrutement en centre de référence. Ces types de biais dans les résultats pourront être atténués par l'élargissement de l'étude à d'autres centres hospitaliers de la région pour une meilleure représentativité.

Le recueil des données peut lui aussi être sujet à discussion, en effet l'exhaustivité du recueil des patient porteurs de MPM au sein même du CHU de Strasbourg ne peut être pleinement garanti notre recueil s'étant fait uniquement à partir de la RCP de recours régional Mésothéliome . Afin d'amoinrir ce manque d'exhaustivité il conviendrait d'élargir le recueil à l'ensemble des hospitalisations ou des consultations portant un intitulé correspondant au MPM, et/ou d'envisager un recueil des données directement à partir des diagnostics anatomopathologiques.

## Conclusion

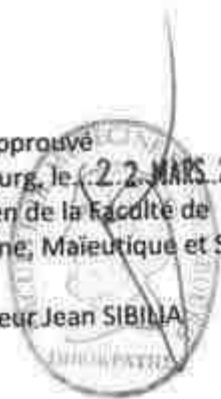
Le mésothéliome pleural malin est une pathologie rare, dont le principal facteur de risque reste l'exposition à l'amiante et la prise en charge complexe et spécialisée. Dans la plupart des cas, le retard diagnostique est dû à l'apparition de symptômes aspécifiques. Il s'agit d'une tumeur de mauvais pronostic, souvent diagnostiquée un stade avancé, dont la chirurgie à visée curative reste exceptionnelle. La prise en charge diagnostique et thérapeutique est multidisciplinaire : onco-pneumologue, chirurgien thoracique, anatomopathologiste et radiothérapeute.

Dans cette étude de vie réelle, la principale modalité thérapeutique systémique était un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine associé au Pémétrexed, avec un contrôle de la maladie obtenu chez 87,1% des patients en 1<sup>ère</sup> ligne et 67% des patients en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement : des résultats encourageant pour cette tumeur indolente et réputée peu chimio-sensible. Les analyses de survie globale de notre cohorte confirment le facteur pronostique favorable de l'histologie épithélioïde ainsi que de l'âge < 75 ans. Le rôle pronostique de BAP1 pourrait différer selon l'histologie du mésothéliome.

Afin d'augmenter la puissance des analyses, il conviendrait de poursuivre ce travail en incluant les patients traités dans la région Alsace et de poursuivre le recueil dans le temps afin de pouvoir appréhender de manière plus précise les facteurs pronostiques et l'efficacité des modalités thérapeutiques récemment introduites telles que l'immunothérapie.

VU et approuvé  
Strasbourg, le 22 MARS 2023  
Le Doyen de la Faculté de  
Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILLA



VU  
Strasbourg, le 20/03/23  
Le président du jury de thèse

Professeur Céline Mascaux

**Professeur Céline MASCAUX**  
PULPH  
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG  
Nouvel Hôtel Civil  
Service de Pneumologie  
67091-STRASBOURG Cedex  
Tél : 03 69 58 06 44 - Fax : 03 69 55 18 72  
Email : celine.mascaux@univ-strasbourg.fr - N° RPPS : 101007



## Annexe 2

Classification des mésothéliomes pleuraux malins (UICC 8<sup>ème</sup> édition), *Issue du référentiel Auvergne Rhône-Alpes en Oncologie Thoracique 2022.*

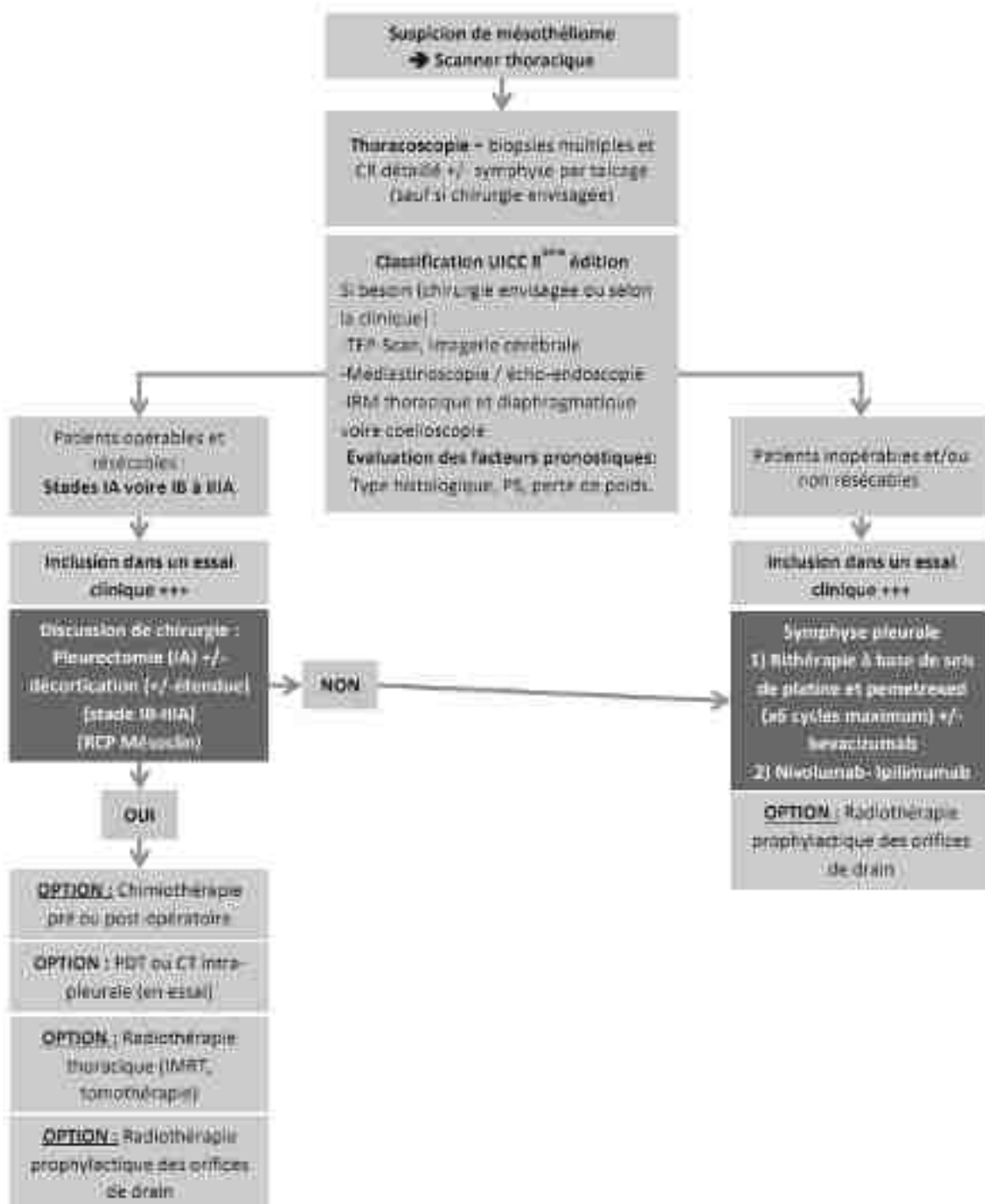
<b>T - Tumeur</b>	<b>T1</b>	Tumeur limitée à la plèvre pariétale ou viscérale ou médiastinale homolatérale.
	<b>T2</b>	Tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte du muscle diaphragmatique,</li> <li>• Atteinte du parenchyme pulmonaire.</li> </ul>
	<b>T3</b>	Tumeur localement avancée mais potentiellement résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte du fascia endothoracique,</li> <li>• Extension à la graisse médiastinale,</li> <li>• Extension nodulaire isolée, résécable à la paroi thoracique, avec ou sans destruction costale,</li> <li>• Atteinte péricardique non trans-murale.</li> </ul>
	<b>T4</b>	Tumeur localement avancée non résécable : tumeur de la plèvre pariétale ou viscérale homolatérale, avec l'un au moins des caractères suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte diffuse ou multifocale de la paroi thoracique avec ou sans destruction costale,</li> <li>• Atteinte trans-diaphragmatique du péritoine,</li> <li>• Extension directe à la plèvre contro-latérale,</li> <li>• Extension directe aux organes médiastinaux, au rachis, à la face interne du péricarde, au myocarde.</li> </ul>
<b>N - Adénopathies</b>	<b>Nx</b>	Envahissement loco-régional inconnu.
	<b>N0</b>	Absence d'atteinte ganglionnaire.
	<b>N1</b>	Atteinte homolatérale des ganglions thoraciques.
	<b>N2</b>	Atteinte des ganglions thoraciques controlatéraux ou des ganglions sus-claviculaires homo ou controlatéraux.
<b>M</b>	<b>M0</b>	Pas de métastases à distance
	<b>M1</b>	Présence de métastases à distance

### STADES :

**Stade IA :** T1N0 M0.  
**Stade IB :** T2 N0 M0, T3N0M0.  
**Stade II :** T1N1M0, T2 N1 M0.  
**Stade IIIA :** T3N1M0.  
**Stade IIIB :** Tous TN2, T4N0M0, T4N1M0.  
**Stade IV :** Tous T ou tous N M1.

	N0	N1	N2	M1
T1	IA	II	IIIB	IV
T2	IB	II	IIIB	IV
T3	IB	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IV

### Annexe 3



Algorithme décisionnel devant un mésothéliome pleural malin. Référentiel NETMéso 2022<sup>[34]</sup>

## **Bibliographie**

1. Gramond C, Amadeo B, Lecoffre C, de Brauer C, Mounier M, Trétarre B, et al. Survie des personnes atteintes de cancer en France métropolitaine 1989-2018 – Mésothéliome pleural. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer; 2021.
2. Gilg Soit Ilg A, Ducamp S, Grange D, Audignon S, Gramond C, Chamming's S, et al. Programme national de surveillance du mésothéliome pleural (PNSM): vingt années de surveillance des cas, de leurs expositions et de leur reconnaissance médico-sociale (France, 1998-2017). *Bull Epidémiol Hebd* 2020;(12):234-43.
3. Bonde A, Singh R, Prasad SR, Kamireddy D, Aggarwal A, Ramani N, et al. Mesotheliomas and Benign Mesothelial Tumors: Update on Pathologic and Imaging Findings. *RadioGraphics* 2023;43(3).
4. Hiriart E, Deepe R, Wessels A. Mesothelium and Malignant Mesothelioma. *J Dev Biol* 2019;7(2):7.
5. Kawanishi K. Diverse properties of the mesothelial cells in health and disease. *Pleura Peritoneum* 2016;1(2):79–89.
6. Mutsaers SE, Pixley FJ, Prêlé CM, Hoyne GF. Mesothelial cells regulate immune responses in health and disease: role for immunotherapy in malignant mesothelioma. *Curr Opin Immunol* 2020;64:88-109.
7. Thomas NW. Embryology and Structure of the Mesothelium. In: Jones JSP, éditeur. *Pathology of the Mesothelium*. London: Springer London; 1987. page 1–13.
8. Prummel KD, Nieuwenhuize S, Mosimann C. The lateral plate mesoderm. *Development* 2020;147(12).
9. Yalcin NG, Choong CKC, Eizenberg N. Anatomy and pathophysiology of the pleura and pleural space. *Thorac Surg Clin* 2013;23(1):1-10, v.
10. Carton M, Bonnaud S, Nachtigal M, Serrano A, Carole C, Bonenfant S, et al. Post-retirement surveillance of workers exposed to asbestos or wood dust: first results of the French national SPIRALE Program. *Epidemiol Prev* 2011;35(5-6):315-23.
11. Rapport de gestion 2009 de l'assurance maladie, risques professionnels, CNAMTS, Direction des Risques professionnels, juillet 2010.
12. Expertise collective AFSSET. Avis et rapport d'expertise collective Les fibres courtes et les fibres fines d'amiante. Prise en compte du critère dimensionnel pour la caractérisation des risques sanitaires liés à l'inhalation d'amiante, 2009.
13. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Br J Ind Med* 1955;12(2):81-6.
14. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960;17(4):260-71.
15. Pelucchi C, Malvezzi M, La Vecchia C, Levi F, Decarli A, Negri E. The Mesothelioma epidemic in Western Europe: an update. *Br J Cancer* 2004;90(5):1022-4.
16. Boffetta P. Epidemiology of environmental and occupational cancer. *Oncogene* 2004;23(38):6392-403.
17. Gaafar RM, Eldin NHA. Epidemic of mesothelioma in Egypt. *Lung Cancer Amst Neth* 2005;49 Suppl 1:S17-20.

18. Pan X lei, Day HW, Wang W, Beckett LA, Schenker MB. Residential Proximity to Naturally Occurring Asbestos and Mesothelioma Risk in California. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(8):1019-25.
19. Pira E, Pelucchi C, Buffoni L, Palmas A, Turbiglio M, Negri E, et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Br J Cancer* 2005;92(3):580-6.
20. Carbone M, Strianese O, Theos K, Yang H. Mesothelioma. *Hawaii Med J* 2007;66(2):48-50.
21. Miozzi E, Rapisarda V, Marconi A, Costa C, Polito I, Spandidos DA, et al. Fluoro-edenite and carbon nanotubes: The health impact of « asbestos-like » fibres. *Exp Ther Med* 2016;11(1):21-7.
22. Chen Z, Gaudino G, Pass HI, Carbone M, Yang H. Diagnostic and prognostic biomarkers for malignant mesothelioma: an update. *Transl Lung Cancer Res* 2017;6(3):259-69.
23. Testa JR, Cheung M, Pei J, Below JE, Tan Y, Sementino E, et al. Germline BAP1 mutations predispose to malignant mesothelioma. *Nat Genet* 2011;43(10):1022-5.
24. Matullo G, Guarrera S, Betti M, Fiorito G, Ferrante D, Voglino F, et al. Genetic variants associated with increased risk of malignant pleural mesothelioma: a genome-wide association study. *PloS One* 2013;8(4):e61253.
25. Ohar JA, Cheung M, Talarchek J, Howard SE, Howard TD, Hesdorffer M, et al. Germline BAP1 Mutational Landscape of Asbestos-Exposed Malignant Mesothelioma Patients with Family History of Cancer. *Cancer Res* 2016;76(2):206-15.
26. 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.
27. Strickler HD, Goedert JJ, Fleming M, Travis WD, Williams AE, Rabkin CS, et al. Simian virus 40 and pleural mesothelioma in humans. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 1996;5(6):473-5.
28. Erren TC, Jacobsen M, Piekarski C. Synergy between asbestos and smoking on lung cancer risks. *Epidemiol Camb Mass* 1999;10(4):405-11.
29. Nicholson AG, Sauter JL, Nowak AK, Kindler HL, Gill RR, Remy-Jardin M, et al. EURACAN/IASLC Proposals for Updating the Histologic Classification of Pleural Mesothelioma: Towards a More Multidisciplinary Approach. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2020;15(1):29-49.
30. Wang S, Ma K, Wang Q, Sun F, Shi Y, Zhan C, et al. The revised staging system for malignant pleural mesothelioma based on surveillance, epidemiology, and end results database. *Int J Surg Lond Engl* 2017;48:92-8.
31. Bueno R, Stawiski EW, Goldstein LD, Durinck S, De Rienzo A, Modrusan Z, et al. Comprehensive genomic analysis of malignant pleural mesothelioma identifies recurrent mutations, gene fusions and splicing alterations. *Nat Genet* 2016;48(4):407-16.
32. Mansfield AS, Peikert T, Smadbeck JB, Udell JBM, Garcia-Rivera E, Elsbernd L, et al. Neoantigenic Potential of Complex Chromosomal Rearrangements in Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2019;14(2):276-87.
33. Heelan RT, Rusch VW, Begg CB, Panicek DM, Caravelli JF, Eisen C. Staging of malignant pleural mesothelioma: comparison of CT and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;172(4):1039-47.

34. Locatelli-Sanchez M, Foucher P, Avrillon V, Scherpereel A, Zalcmán G, le comité de rédaction des référentiels Auvergne Rhône-Alpes en oncologie thoracique et du réseau NETMESO/MESOCLIN. Référentiel sur le Mésothéliome de la plèvre : actualisation 2022. ARISTOT 2022;
35. Berzenji L, Van Schil PE, Carp L. The eighth TNM classification for malignant pleural mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res* 2018;7(5):543–549.
36. Liu F, Zhao B, Krug LM, Ishill NM, Lim RC, Guo P, et al. Assessment of therapy responses and prediction of survival in malignant pleural mesothelioma through computer-aided volumetric measurement on computed tomography scans. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2010;5(6):879-84.
37. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11(12):2089-99.
38. Rice D, Chansky K, Nowak A, Pass H, Kindler H, Shemanski L, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the N Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11(12):2100-11.
39. Rusch VW, Chansky K, Kindler HL, Nowak AK, Pass HI, Rice DC, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for the M Descriptors and for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Mesothelioma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11(12):2112-9.
40. Rusch VW, Venkatraman ES. Important prognostic factors in patients with malignant pleural mesothelioma, managed surgically. *Ann Thorac Surg* 1999;68(5):1799-804.
41. Herndon JE, Green MR, Chahinian AP, Corson JM, Suzuki Y, Vogelzang NJ. Factors predictive of survival among 337 patients with mesothelioma treated between 1984 and 1994 by the Cancer and Leukemia Group B. *Chest* 1998;113(3):723-31.
42. Curran D, Sahnoud T, Therasse P, van Meerbeeck J, Postmus PE, Giaccone G. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 1998;16(1):145-52.
43. Nelson DB, Rice DC, Niu J, Atay S, Vaporciyan AA, Antonoff M, et al. Long-Term Survival Outcomes of Cancer-Directed Surgery for Malignant Pleural Mesothelioma: Propensity Score Matching Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(29):3354-62.
44. Pass HI, Kranda K, Temeck BK, Feuerstein I, Steinberg SM. Surgically debulked malignant pleural mesothelioma: results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 1997;4(3):215-22.
45. 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):620-626.e3.
46. Okada M, Mimura T, Ohbayashi C, Sakuma T, Soejima T, Tsubota N. Radical surgery for malignant pleural mesothelioma: results and prognosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008;7(1):102-6.
47. Nakas A, Meyenfeldt E v., Lau K, Muller S, Waller D. Long-term survival after lung-sparing total pleurectomy for locally advanced (International Mesothelioma Interest Group Stage T3-T4) non-sarcomatoid malignant pleural mesothelioma. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(5):1031-6.



48. Bedirhan MA, Cansever L, Demir A, Ceyhan S, Akin H, Ürer HN, et al. Which type of surgery should become the preferred procedure for malignant pleural mesothelioma: extrapleural pneumonectomy or extended pleurectomy? *J Thorac Dis* 2013;5(4):446–454.
49. Jaillard S, Mazières J, Thomas PA, Le Guen P. Y a-t-il une place pour la chirurgie? *Rev Mal Respir Actual* 2013;5(3):159–162.
50. Taioli E, Wolf AS, Flores RM. Meta-Analysis of Survival After Pleurectomy Decortication Versus Extrapleural Pneumonectomy in Mesothelioma. *Ann Thorac Surg* 2015;99(2):472-80.
51. 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 Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2012;7(11):1631-9.
52. 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 Amst Neth* 2014;83(2):240-5.
53. Berghmans T, Paesmans M, Lalami Y, Louviaux I, Luce S, Mascaux C, et al. Activity of chemotherapy and immunotherapy on malignant mesothelioma: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth* 2002;38(2):111-21.
54. 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):2636–2644.
55. Srour SA, Stoner JA. Pemetrexed in combination with cisplatin versus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced-stage malignant pleural mesothelioma (MPM): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 20 mai 2016;34(15\_suppl):8554- 8554.
56. Taylor P, Castagneto B, Dark G, Marangolo M, Scagliotti GV, van Klaveren RJ, et al. Single-agent pemetrexed for chemo-naïve and pretreated patients with malignant pleural mesothelioma: results of an International Expanded Access Program. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2008;3(7):764-71.
57. 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 Lond Engl* 2016;387(10026):1405-14.
58. Dudek AZ, Wang X, Gu L, Duong S, Stinchcombe TE, Kratzke R, et al. Randomized Study of Maintenance Pemetrexed Versus Observation for Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: CALGB 30901. *Clin Lung Cancer* 2020;21(6):553-561.e1.
59. de Gooijer CJ, van der Noort V, Stigt JA, Baas P, Biesma B, Cornelissen R, et al. Switch-maintenance gemcitabine after first-line chemotherapy in patients with malignant mesothelioma (NVALT19): an investigator-initiated, randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2021;9(6):585-92.
60. Baas P, Scherpereel A, Nowak AK, Fujimoto N, Peters S, Tsao AS, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab in unresectable malignant pleural mesothelioma (CheckMate 743): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;397(10272):375-86.
61. Zalcman G, Bergot E, Lechapt E. Pemetrexed re-challenge in pleural malignant mesothelioma: an option for a subset of patients initially treated with pemetrexed-platinum doublets in the first-line setting? *Lung Cancer Amst Neth* 2011;72(1):1-2.

62. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2008;26(10):1698-704.
63. Sørensen JB, Sundstrøm S, Perell K, Thielsen AK. Pemetrexed as second-line treatment in malignant pleural mesothelioma after platinum-based first-line treatment. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2007;2(2):147-52.
64. Stebbing J, Powles T, McPherson K, Shamash J, Wells P, Sheaff MT, et al. The efficacy and safety of weekly vinorelbine in relapsed malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer Amst Neth* 2009;63(1):94-7.
65. Ceresoli GL, Zucali PA, Gianoncelli L, Lorenzi E, Santoro A. Second-line treatment for malignant pleural mesothelioma. *Cancer Treat Rev* 2010;36(1):24-32.
66. Fennell DA, Fennell DA, Casbard AC, Porter C, Rudd R, Lester JF, Nicolson M, et al. A randomized phase II trial of oral vinorelbine as second-line therapy for patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 20 mai 2021;39(15\_suppl):8507- 8507. 2021;
67. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, et al. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a multicentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):239-53.
68. Rosenzweig KE, Zauderer MG, Laser B, Krug LM, Yorke E, Sima CS, et al. Pleural intensity-modulated radiotherapy for malignant pleural mesothelioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1278-83.
69. Lee CC, Soon YY, Vellayappan B, Leong CN, Koh WY, Tey JCS. Prophylactic irradiation of tracts in patients with malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2021;160:103278.
70. Bergamin S, Tio M, Stevens MJ. Prophylactic procedure tract radiotherapy for malignant pleural mesothelioma: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Radiat Oncol* 2018;13:38–43.
71. Ball DL, Cruickshank DG. The treatment of malignant mesothelioma of the pleura: review of a 5-year experience, with special reference to radiotherapy. *Am J Clin Oncol* 1990;13(1):4-9.
72. Mensi C, Stella S, Dallari B, Rugarli S, Pesatori AC, Ceresoli GL, et al. Second Primary Cancers in a Population-Based Mesothelioma Registry. *Cancers* 2023;15(6):1746.
73. Delourme J, Dhalluin X, Cortot AB, Lafitte JJ, Scherpereel A. [Malignant pleural mesothelioma: diagnosis and treatment]. *Rev Pneumol Clin* 2013;69(1):26-35.
74. Neragi-Miandoab S, Richards WG, Sugarbaker DJ. Morbidity, mortality, mean survival, and the impact of histology on survival after pleurectomy in 64 patients with malignant pleural mesothelioma. *Int J Surg Lond Engl* 2008;6(4):293-7.
75. Mesothelioma in Australia 2020. Canberra: Australian Institute of Health and Welfare; 2021.
76. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, Travis WD, World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura. The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer* 2016;11(2):142-54.

77. Munck C. Etude rétrospective monocentrique d'une cohorte de patients porteurs d'un mésothéliome pleural malin traités de manière multimodale. 2015;
78. Farzin M, Toon CW, Clarkson A, Sioson L, Watson N, Andrici J, et al. Loss of expression of BAP1 predicts longer survival in mesothelioma. *Pathology (Phila)* 2015;47(4):302-7.
79. 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 (Phila)* 2018;50(6):635-41.
80. Louw A, Panou V, Szejniuk WM, Meristoudis C, Chai SM, van Vliet C, et al. BAP1 Loss by Immunohistochemistry Predicts Improved Survival to First-Line Platinum and Pemetrexed Chemotherapy for Patients With Pleural Mesothelioma: A Validation Study. *J Thorac Oncol* 2022;17(7):921-30.
81. Murrone A, Cantini L, Pecci F, Cognigni V, Copparoni C, Rinaldi S, et al. BRCA-associated protein 1 (BAP1) and miR-31 combination predicts outcomes in epithelioid malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Dis* 2021;13(10):5741-51.
82. Hwang HC, Pyott S, Rodriguez S, Cindric A, Carr A, Michelsen C, et al. BAP1 Immunohistochemistry and p16 FISH in the Diagnosis of Sarcomatous and Desmoplastic Mesotheliomas. *Am J Surg Pathol* 2016;40(5):714-8.
83. Brosseau S, Danel C, Scherpereel A, Mazières J, Lantuejoul S, Margery J, et al. Shorter Survival in Malignant Pleural Mesothelioma Patients With High PD-L1 Expression Associated With Sarcomatoid or Biphasic Histology Subtype: A Series of 214 Cases From the Bio-MAPS Cohort. *Clin Lung Cancer* 2019;20(5):e564-75.
84. 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2018;36(13):1343-73.
85. Damhuis RA, Khakwani A, De Schutter H, Rich AL, Burgers JA, van Meerbeeck JP. Treatment patterns and survival analysis in 9014 patients with malignant pleural mesothelioma from Belgium, the Netherlands and England. *Lung Cancer* 2015;89(2):212-7.
86. van Kooten JP, Belderbos RA, von der Thüsen JH, Aarts MJ, Verhoef C, Burgers JA, et al. Incidence, treatment and survival of malignant pleural and peritoneal mesothelioma: a population-based study. *Thorax* 2022;77(12):1260-7.
87. Royal College of Physicians. National Mesothelioma Audit report 2018 (for the audit period 2014-16). London: Royal College of Physicians; 2018.
88. Baas P, Daumont MJ, Lacoïn L, Penrod JR, Carroll R, Venkatesan S, et al. Treatment patterns and outcomes for patients with malignant pleural mesothelioma in England in 2013–2017: A nationwide CAS registry analysis from the I-O Optimise initiative. *Lung Cancer* 2021;162:185-93.
89. Rice D. Surgical therapy of mesothelioma. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Progres Dans Rech Sur Cancer* 2011;189:97-125.
90. 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;6(1):e010589.
91. Scherpereel A, Opitz I, Berghmans T, Psallidas I, Glatzer M, Rigau D, et al. ERS/ESTS/EACTS/ESTRO guidelines for the management of malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 2020;55(6):1900953.

92. Kerrigan K, Jo Y, Chipman J, Haaland B, Puri S, Akerley W, et al. A Real-World Analysis of the Use of Systemic Therapy in Malignant Pleural Mesothelioma and the Differential Impacts on Overall Survival by Practice Pattern. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(3):100280.
93. Moore A, Bennett B, Taylor-Stokes G, McDonald L, Daumont MJ. Malignant pleural mesothelioma: treatment patterns and humanistic burden of disease in Europe. *BMC Cancer* 2022;22(1).
94. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhair Y, Greillier L, Kaplan MA, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2022;33(5):488-99.
95. Rosskamp M, Macq G, Nackaerts K, Praet M, Van Eycken L, Van Meerbeeck JP, et al. Real-life treatment practice for malignant pleural mesothelioma in Belgium. *Lung Cancer* 2018;125:258-64.
96. Schmid S, Zhan L, Dietrich K, Khan K, Chowdhury M, Herman M, et al. Treatment Patterns and Outcomes of Patients With Advanced Pleural Mesothelioma at an Academic Referral Centre. *Clin Lung Cancer* 2022;23(1):e43-53.
97. Kwon SC, Lee SS, Kang MS, Huh DA, Lee YJ. The Epidemiologic Characteristics of Malignant Mesothelioma Cases in Korea: Findings of the Asbestos Injury Relief System from 2011–2015. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(19):10007.
98. Remon J, Nadal E, Dómine M, Ruffinelli J, García Y, Pardo JC, et al. Malignant pleural mesothelioma: Treatment patterns and outcomes from the Spanish Lung Cancer Group. *Lung Cancer* 2020;147:83–90.

# DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MORCIANO Prénom : HAY-ISAAC

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

**A écrire à la main :** « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

*J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.*

Signature originale :

À Strasbourg, le 10/08/2023

**Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.**

## **RESUME**

**Contexte :** Le mésothéliome pleural malin (MPM) est une maladie rare, agressive, dont la principale cause est liée à une exposition à l'amiante. L'objectif de cette étude est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, les modalités diagnostiques et thérapeutiques des patients pris en charge au sein du CHU de Strasbourg.

**Méthode :** Nous avons mené une étude de cohorte rétrospective et monocentrique. La population étudiée a été suivie entre janvier 2013 et décembre 2022. Le recueil des données cliniques, d'imagerie et d'anatomopathologie s'est fait à partir des dossiers médicaux, enregistrés dans le cadre de leur prise en charge médicale.

**Résultats :** L'étude porte sur 84 patients (60 hommes et 24 femmes). L'âge médian au diagnostic était de 71,2 ans. L'exposition à l'amiante est retrouvée chez 88% des patients, dont 90% d'origine professionnelle. Il est retrouvé 79,8% de mésothéliome épithélioïde, 10,7% de sarcomatoïde et 9,5% de biphasique. Le délai médian entre les premiers symptômes et le diagnostic reste de 120 jours, notamment dû au délai entre l'apparition des symptômes aspécifiques et de la 1<sup>ère</sup> consultation spécialisée (56 jours). La chirurgie a concerné 11% des patients dans notre série. La principale modalité thérapeutique systémique en première ligne était un doublet de chimiothérapie à base de sels de platine associé au Pémétrexed. Les taux de contrôle après la première (n=62), la deuxième (n=38) et la troisième ligne de traitement (n=21) sont respectivement de 87%, 74% et 67%. La progression tumorale se fait majoritairement sous la forme d'une récurrence locorégionale. La survie globale en population générale était de 21,6 mois dont 23,5 mois pour les type histologique épithélioïde contre 10,3 mois pour les non-épithélioïdes. En analyse univariée, les facteurs de mauvais pronostic étaient un âge supérieur à 75 ans (HR=2,02, p=0,007), un état général altéré (PS>2, HR=4,63, p<0,001) et une histologie non-épithélioïde (HR=2,25, p=0,031). Il n'est pas noté de différence statistique de survie globale entre les deux sexes, le stade TNM au diagnostic et le statut d'expression de BAP-1.

**Conclusion :** Dans cette étude de vie réelle, les caractéristiques cliniques, histologiques et les modalités thérapeutiques correspondent à ce que l'on retrouve dans la littérature. L'étude de la réponse aux traitements montre des résultats encourageants pour cette tumeur indolente et réputée peu chimio-sensible. Afin d'augmenter la puissance de l'analyse, il conviendrait de poursuivre ce travail en incluant des patients traités dans d'autres centres de la région Alsace mais aussi dans le temps afin de préciser les facteurs pronostiques et l'efficacité des modalités thérapeutiques récemment introduites, telles que l'immunothérapie.

---

**Rubrique de classement :** Pneumologie

---

**Mots-clés :** Mésothéliome pleural, Etude épidémiologique, Survie, Traitement systémique

---

**Présidente :**

Pr Celine MASCAUX

**Assesseurs :**

Pr Frédéric De BLAY, Pr Romain KESSLER, Dr Gerlinde AVEROUS, Dr Guillaume PAMART

---

**Adresse de l'auteur :** 19 Rue Wimpheling 67000, Strasbourg.