



15 & 16 novembre 2017

**1^{ères} Journées Francophones
du Mésothéliome**

*« Le mésothéliome en 2017 : Etat des lieux et perspectives
Les dernières avancées en recherche et en clinique »*

Synthèse

L'objectif de cette réunion était de faire le bilan sur les connaissances épidémiologiques, biologiques et les avancées thérapeutiques du mésothéliome, sa situation socio-économique et médico-sociale, et d'aborder les perspectives en définissant des priorités de recherche.

Cette manifestation a réuni 200 personnes, cliniciens, chercheurs et patients, avec le soutien de partenaires institutionnels (CHI Créteil, AP-HP, Santé Publique France, INSERM, INCA, UPEC), Institut Santé Travail Paris-Est, Equipe associée SPF-ESSAT, U1219, Département hospitalo-universitaire UPEC A-TVB (Ageing Thorax-Vessels Blood); de réseaux nationaux (RENAPE, MESOBANK, MESOCLIN, MESONAT, MESOPATH), de sociétés savantes nationales (Société Française de Médecine du Travail, Société de Pneumologie de langue Française), d'associations de lutte contre le cancer (LNCC, ARC) et d'associations de patients : ARSMESO44 (Association pour la Recherche et les Soins sur le mésothéliome), AMARAPE (Association contre les Maladies Rares du Péritoine) et ANDEVA (Association Nationale de Défense des Victimes de l'Amiante). Elle a bénéficié du soutien de partenaires privés : Fujirebio, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb. Outre des sessions s'appuyant sur des conférences invitées, d'experts francophones du domaine traité, le programme laissait une large place à des communications issues de l'appel à communications, permettant à de nombreux jeunes chercheurs d'exposer leurs travaux devant la communauté scientifique spécialiste de cette maladie. Des tables rondes permettaient des débats spécifiques sur chacune des thématiques abordées.

Les exposés et les discussions ont fait ressortir un certain nombre de points forts, des questions scientifiques, ainsi que des insuffisances dans nos connaissances sur le mésothéliome et sur la prise en charge de cette maladie.

Dans ces sessions, les exposés ont porté principalement sur le mésothéliome pleural, le plus fréquent en raison de la nature du risque d'exposition majeur par inhalation, mais les aspects médicaux et biologiques du mésothéliome péritonéal ont également été développés.



La session portant sur les aspects épidémiologiques et médico-sociaux a souligné qu'en France, **l'incidence des mésothéliomes** est d'environ 1100 cas par an. Elle est en augmentation, chez les hommes et chez les femmes, avec un doublement des cas chez les femmes depuis 1998. La question se pose de savoir si, chez la femme, cette augmentation est à mettre en parallèle avec une augmentation des performances diagnostiques, sachant que la possibilité d'autres facteurs de risque notamment environnementaux ne peut être exclue. Dans le monde, il y a des différences marquées de cinétiques d'exposition à l'amiante en fonction de la réglementation en vigueur concernant l'utilisation de l'amiante dans les différents pays ; les sources, la couverture par pays et la qualité de données ou d'enregistrement de l'incidence sont disparates, rendant les comparaisons complexes en Europe ou dans le Monde. La collaboration européenne Rare Cancer Europe classe les mésothéliomes quelle que soit la localisation dans le champ des cancers rares (<à 6/100 000 habitants). Certains pays développent des approches infra-territoriales pour le suivi de l'incidence qui paraissent plus adaptées en terme de surveillance, voire d'alerte.

L'analyse des **expositions à l'amiante** a souligné quatre déterminants à considérer : l'importance du caractère multidimensionnel de l'exposition (dimension temporelle et distribution de la dose) ; l'effet indépendant de la durée d'exposition par rapport à l'intensité, l'évolution du risque de mésothéliome qui semble atteindre un « plateau » vers 40 ans après la 1^{ère} exposition, et la nécessité de tenir compte du « poids » des effets des expositions récentes, facteur souvent négligé. L'établissement d'un indice synthétique d'exposition à l'amiante, sur la base de modèles validés pour d'autres cancers et d'autres cancérrogènes semble montrer que le mécanisme d'action du cancérrogène doit être pris en compte, mais reste une piste de recherche, notamment pour étudier le rôle d'autres facteurs étiologiques que l'amiante dans la survenue du mésothéliome pleural.

La mise en place du **dispositif national de surveillance des mésothéliomes (DNSM)** par Santé publique France qui se fait en partenariat avec MESONAT et les structures collaboratrices du PNSM (MESOPATH, Université de Bordeaux, Institut interuniversitaire de médecine du travail de Paris Ile de France...) a été présentée. Il a été mentionné qu'il devrait s'ouvrir avec d'autres liens tels que MESOCLIN. C'est ce qui est prévu, mais également avec d'autres réseaux comme RENAPE.

Les premiers résultats concernant la phase pilote des enquêtes d'exposition à partir de la **déclaration obligatoire** des cas de mésothéliomes en France (qui a été mise en place en 2012 et vise, à terme, à l'exhaustivité des notifications), ont montré la faisabilité et l'intérêt de surveiller les expositions environnementales notamment dans 3 populations ciblées (mésothéliomes hors plèvre, mésothéliomes de la plèvre chez les hommes de moins de 50 ans et chez les femmes). L'attention a aussi été attirée sur la nécessité d'une prise en compte, outre l'amiante, des autres particules minérales allongées susceptibles d'être présentes dans l'environnement et pour lesquelles il n'existe pas de réglementation.

L'importance des **expositions environnementales** a aussi été soulignée dans un exposé sur la situation épidémiologique des mésothéliomes et de leurs expositions au Québec, durant la période 1984-2010. Elle a confirmé les excès persistants dans les régions caractérisées par la présence d'anciennes mines d'amiante, de chantiers navals ou d'autres industries lourdes pouvant occasionner des expositions à l'amiante. Ces expositions peuvent expliquer les excès de

cas observés chez les hommes. Chez les femmes, les excès soulèvent la question d'une possible exposition à l'amiante d'origine environnementale. Ces observations soulignent que des actions préventives doivent être maintenues dans les secteurs du bâtiment et des travaux publics et d'équipement de transport. L'interdiction de l'amiante est en projet dans ce pays.

Les recherches portant sur le volet médico-social ont démontré qu'il y a une **sous déclaration des cas de mésothéliomes en maladie professionnelle**, de même que des demandes d'indemnisation auprès du Fond d'Indemnisation des Victimes de l'Amiante (FIVA), en dépit du lien très clairement établi et connu entre l'amiante et cette pathologie. Les discussions ont trouvé un consensus afin de développer des efforts pour mettre fin à cette situation, en renouvelant le message auprès des cliniciens afin qu'ils puissent informer les patients de leurs droits médico-sociaux. Dans ce cadre, les associations d'aide aux patients peuvent et souhaitent jouer un rôle fondamental et cette opportunité a été évoquée lors de la session à laquelle elles ont participé.

La session « **Oncogénèse mésothéliale et hétérogénéité du mésothéliome** » a abordé les avancées de la nouvelle classification anatomo-pathologique de l'OMS 2015, plus précise, comportant une meilleure définition des sous-types histologiques, avec un focus sur les marqueurs pronostiques, et l'apport en pratique clinique des marqueurs de malignité représentés par la perte d'expression de BAP1 et la délétion homozygote du gène *CDKN2A* (*P16^{INK4A}*). Cette nouvelle classification pourrait être le support d'une future classification moléculaire.

La **classification moléculaire du mésothéliome pleural** a été abordée lors de deux présentations, sur la base de l'exploitation de données multi-omiques obtenues sur les tumeurs, et appliquant de nouvelles méthodes d'analyse permettant notamment d'avoir une description du microenvironnement. La classification moléculaire devrait compléter la classification histologique et préciser des sous types moléculaires en relation avec des données pronostiques. Son rôle prédictif au niveau de la réponse au traitement anti-cancéreux sera un challenge dans les études à venir. Les mécanismes de carcinogénèse mésothéliale ont été abordés via l'implication du gène *SETD2*.

L'analyse des **voies de signalisation dérégulées dans le mésothéliome** a confirmé que les altérations se situaient sur plusieurs voies de régulation du cycle cellulaire, affectant en particulier les gènes *CDKN2A* et *TP53*, des gènes intervenant dans le remodelage de la chromatine *BAP1*, *SETD2*, la transition épithélio-mésenchymateuse et du développement (voie Hippo/YAP).

Dans le mésothéliome, **les cellules souches tumorales** ont été jusqu'ici peu étudiées. Une méthode d'identification des cellules souches tumorales dans le mésothéliome pleural a été mentionnée, fondée sur l'activité de facteurs de transcription, *Sox2/Oct4*, permettant d'identifier les cellules et de préciser leur localisation dans la masse tumorale. Des recherches ultérieures devaient apporter des connaissances dans ce domaine important de l'oncogénèse.

Concernant le **mésothéliome péritonéal**, un focus a été présenté sur les altérations du gène *BAP1* montrant une proportion voisine de la fréquence d'altérations de ce gène entre le mésothéliome péritonéal et pleural. Pour ces deux localisations, les mutations de ce gène sont

associées à un meilleur pronostic. Dans le cadre d'une étude sur les mésothéliomes pleuraux et péritonéaux chez la femme, des marqueurs d'intérêt pronostiques et diagnostiques ont été identifiés tels que la localisation péritonéale, le type histologique épithélioïde, l'expression des marqueurs calrétinine et mésothéline, P16^{INK4A} et BAP1. La perte de P16^{INK4A} est un facteur de mauvais pronostic et la perte de *BAP1* est associée à une meilleure survie.

Les travaux à visée d'immunothérapie du mésothéliome, rapportés dans la session « **Immunologie et immunothérapie** » ont deux objectifs : stimuler la réponse immune (virus oncolytiques) et diminuer l'immunosuppression du tissu tumoral (modulation des fonctions macrophagiques, de la polarisation des macrophages, et du microenvironnement tumoral ; augmentation de l'activité tumoricide directe des macrophages M2 par l'inhibition sélective d'EZH2, la sous-unité catalytique du Polycomb Repressive Complex 2). Cette session a souligné également l'intérêt des modèles 3D de tumeur (sphéroïdes) et des co-cultures de monocytes et de cellules tumorales, dans ce contexte d'immunothérapie. Ce modèle se révèle particulièrement pertinent pour l'étude de la modulation de l'immunosuppression par des molécules avec un potentiel thérapeutique.

Pour le **mésothéliome péritonéal**, une étude immunohistochimique sur Tissu Micro-Array de mésothéliomes épithélioïdes de la base clinico-biologique française RENAPE a été effectuée, afin de déterminer la validité de deux anticorps dirigés contre PD-L1 (clones E1L3N et SP142). Le clone E1L3N s'est révélé être plus pertinent, montrant que l'expression de PD-L1 par les cellules immunes est un facteur indépendant de bon pronostic en termes de survie globale et de survie sans progression.

La session « **Perspectives cliniques et thérapeutiques innovantes** » a fait l'objet de communications sur les avantages et les limites de différentes formes **d'imagerie** (IRM, scanner, PET scan, imagerie par diffusion de protons, imagerie optique au vert d'indocyanine). La TDM avec injection est l'examen demandé en routine dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique d'un mésothéliome pleural afin de suivre l'évolution sous traitement des différentes cibles. L'IRM thoracique ne se justifie que si une stratégie curatrice est envisagée nécessitant une analyse plus précise du diaphragme et de la paroi. Cet examen apparaît plus sensible dans la détection de traversée transdiaphragmatique de la tumeur, ce qui contre indique toute exérèse. La TEP-TDM ne se justifie également que si une stratégie de traitement actif avec évaluation de la réponse métabolique est souhaitée. Dans les stratégies palliatives ces 2 examens ne présentent pas d'intérêt en dehors de cas particuliers pouvant nécessiter un traitement « local » à type de Radiothérapie antalgique par exemple. L'intérêt de la **radiothérapie, néo adjuvante à l'exérèse chirurgicale** curative par pleuro-pneumonectomie élargie a été rapporté par l'équipe de Toronto avec des résultats intéressants en termes d'impact sur la survie. Les différentes formes de chirurgie du mésothéliome pleural ont été rappelées, ainsi que les traitements intra-pleuraux, associés ou non à la chirurgie. La réalisation dans des centres experts, de cette chirurgie lourde, qui a déjà fait partie de recommandations par les sociétés Savantes (SFCTCV, SPLF), est a nouveau rappelée.

Dans cette session ont été ensuite abordés les **modèles pré-cliniques**, *in vivo* et *in vitro* d'évaluation de l'intérêt de molécules anti-tumorales, combinés ou non à l'imagerie, ainsi qu'un modèle original *in ovo*. Les modèles PDX (Patient-Derived Xenograft) consistent en la transplantation de fragments de tumeur et permettent d'établir des tumeurs qui sont

comparables, au plan moléculaire, à l'échantillon d'origine. Dans ce modèle PDX l'architecture des tumeurs est préservée ; les différences se situent au niveau du microenvironnement des cellules tumorales qui perdent, par exemple, la composante immunitaire ou endothéliale après transplantation. Plusieurs essais réalisés *in vitro* sur cellules mésothéliales tumorales en condition 2D ont montré respectivement une sensibilité à un inhibiteur (vertéporfine), liée à la classe moléculaire des mésothéliomes. Ils ont permis de définir des biomarqueurs moléculaires spécifiques de la classe moléculaire, susceptibles d'être utilisés pour prédire la réponse au traitement par la vertéporfine. La croissance tumorale *in ovo* et *in vivo*, suivie par imagerie morphologique combinée à l'imagerie moléculaire [¹⁸F]FDG- et [¹⁸F]FLT-PET/CT a montré une proximité des modèles 3D, *in ovo* et en intrapleurale. Ces modèles devront être développés et validés pour évaluer le potentiel de molécules anti-tumorales et de stratégies de thérapies, moléculaires ou cellulaires.

La **pleurectomie décortication, dans le cadre du traitement multimodal (TMM)** pour un mésothéliome pleural malin, a fait l'objet d'une étude de cohorte monocentrique de 48 patients. Cette étude a conclu que cet acte, dans le cadre d'un TMM par une équipe entraînée, et chez des patients sélectionnés, permettait un gain de survie globale et de survie sans récurrence.

A l'issue de cette session une **Table ronde** a réuni chirurgiens, cliniciens et chercheurs pour discuter de la place de la radiothérapie dans la chirurgie. La place de l'immunothérapie dans ces contextes a également été abordée. Les pratiques demeurent hétérogènes quant à la place de la radiothérapie prophylactique de survenue de nodules de perméation après des gestes biopsiques percutanés, en particulier après vidéothoroscopie. Les dernières études disponibles dans la littérature ne valident pas cette radiothérapie préventive mais les biais méthodologiques sont importants. La décision finale de ce traitement adjuvant relève donc d'une décision de RCP de chaque centre et d'un avis d'expert. La radiothérapie postopératoire à visée curative en adjuvant aux exérèses radicales par pleuro/décortication ou PPE (Pleuro-Pneumonectomie Elargie) est encore une stratégie classique mais les doses délivrées ne sont toujours pas consensuelles. La technique d'IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) est la technique désormais de choix. La place de la radiothérapie en néoadjuvant d'une intervention radicale commence à émerger, principalement dans quelques centres canadiens. Les premiers résultats sont plutôt intéressants et seront certainement évalués par d'autres centres.

La session « **Chimiothérapie et thérapies ciblées** » a rapporté les différents traitements du mésothéliome pleural, faisant le bilan des essais cliniques en cours et des protocoles de thérapie ciblée qui ont amélioré l'issue de ce cancer. Pour le mésothéliome péritonéal, des approches spécifiques font appel à la chimiothérapie pendant la chirurgie intra-péritonéale, à la chimiothérapie hyperthermique (CHIP) et à PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy). L'intérêt de la prise en compte des données biochimiques a été mentionné dans la prise en charge de la maladie.

A l'issue de cette session, une Table ronde « **Traitement personnalisé du mésothéliome malin : un rêve ou déjà une réalité ?** » a rassemblé cliniciens et chercheurs. Le traitement personnalisé doit être considéré en tenant compte des déterminants de la maladie, mais aussi du patient, en tant que personne, et de son environnement. Pour ce qui concerne le traitement « ciblé » sur un gène, une protéine, une voie de signalisation et/ou une cellule, les participants ont constaté l'apparition de traitements qui commencent à être efficaces. Ils ont fait le point sur

l'immunothérapie et la thérapie ciblée, deux approches considérées comme complémentaires. La mise en œuvre de ces traitements nécessite de bien sélectionner les patients qui sont éligibles à ces thérapies. La recherche de traitements nouveaux nécessite une analyse précise des tumeurs et la récupération des échantillons de tumeur lors des essais cliniques, dans le but de définir des marqueurs prédictifs et de parvenir à identifier les patients qui sont susceptibles de recevoir ces thérapies. Cela nécessite une organisation bien structurée pour recueillir, stocker et mettre à disposition des équipes de recherche les échantillons de tumeur.

La dernière session a concerné les « **Echanges et relations avec les patients et le public** » avec, pour objectif, d'entendre le témoignage de patients sur leur vécu et d'identifier des actions pour améliorer leur bien-être et la prise en charge de leur maladie. Cette session a été introduite par une représentante de la Mission Associations Recherche et Société de l'Inserm qui est le point de contact, à l'Inserm, pour les associations et les chercheurs intéressés dans des interactions avec le monde associatif.

Deux associations, l'AMARAPE et l'ANDEVA étaient présentes, ainsi que l'ABEVA (Association Belge des Victimes de l'Amiante) via le témoignage vidéo de son président. Elles ont présenté leurs missions, et étaient accompagnées d'une patiente et de personnes aidantes, lesquelles ont témoigné de leur vécu et de celui des patients. Les difficultés rencontrées sont de plusieurs ordres : questionnements des patients sur la nature, les conséquences physiques et sociales de leur maladie ; relations parfois difficiles avec les cliniciens ; diversité des moyens de prise en charge de la maladie et orientation vers les structures les plus pertinentes et adaptées aux patients ; manque de suivi médical post professionnel ; types de démarches à effectuer pour la reconnaissance du mésothéliome comme maladie professionnelle et son indemnisation, ou le droit à la pré-retraite.... Les associations apportent des réponses au travers de l'aide directe qu'elles procurent aux patients et à leurs familles, des explications qu'elles leur donnent et par les formations qu'elles mettent en œuvre pour les aider. Les différentes discussions ont mis en exergue des propositions pouvant aider à la résolution des problèmes soulevés : apporter un soutien aux associations et aux actions qu'elles développent pour faire connaître les questions qui se posent aux patients et à leurs familles, pour qu'ils aient accès aux centres hospitaliers experts et pour les aider dans les démarches de reconnaissance et de dédommagement. Pour aboutir à des résultats, il est nécessaire de renforcer l'organisation de la prise en charge de cette pathologie, au travers des réseaux déjà existants, et de faire passer les messages aux médecins prenant en charge les patients atteints de mésothéliome pour les informer des procédures et les aider à les réaliser.

L'espoir apporté par les nouvelles thérapies implique aussi, de la part des chercheurs et des cliniciens, davantage de concertation, de communication et d'échanges entre les équipes. Les contacts pris lors de ces journées entre les cliniciens, chercheurs et associations de patients, et avec le concours des institutions qui nous ont soutenues, permettront de définir des étapes pour remplir les objectifs fixés. Le bilan sera fait lors des secondes journées **Francophones du Mésothéliome** qui, d'ores et déjà proposées, se profilent à l'horizon 2019.

