



[The French mesothelioma network from 1998 to 2013].

Françoise Galateau-Sallé, Anabelle Gilg Soit Ilg, Nolwenn Le Stang, Patrick Brochard, Jean-Claude Pairon, Philippe Astoul, Catherine Frenay, Gaëtane Blaizot, Soizick Chamming'S, Stéphane Ducamp, et al.

► To cite this version:

Françoise Galateau-Sallé, Anabelle Gilg Soit Ilg, Nolwenn Le Stang, Patrick Brochard, Jean-Claude Pairon, et al.. [The French mesothelioma network from 1998 to 2013].. Annales de Pathologie, Elsevier Masson, 2014, 34 (1), pp.51-63. <10.1016/j.annpat.2014.01.009>. <inserm-00995995>

HAL Id: inserm-00995995

<http://www.hal.inserm.fr/inserm-00995995>

Submitted on 26 May 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

1 Titre :

2 **Mésothéliome : les dispositifs en place en France “le réseau mésothéliome”**

3 **1998-2013**

4 Françoise Galateau-Sallé^{1,3}, A. Gilg Soit Ilg², N. Le Stang³, P. Brochard⁴, J.C. Pairon⁵, P. Astoul, C⁶. Frenay⁶,
5 G Blaizot¹, S. Chamming's⁵, S. Ducamp², T. Rousvoal¹, A. de Quillacq¹, V. Abonnet¹, I Abdalsamad¹, H
6 Begueret¹, E Brambilla¹, F Capron¹, MC Copin¹, C Dane¹, AY de Lajartre¹, A. Foulet-Roge¹, L Garbe¹, O
7 Groussard¹, S Giusiano¹, V Hofman¹, S. Lantuejoul¹, JM Piquenot¹, I Rouquette¹, C Sagan¹, F Thivolet-
8 Bejui¹, JM Vignaud¹, A. Scherpereel⁷, MC. Jaurand⁸, D. Jean⁸, P Hainaut⁹, L. Chérié -Challine², M.
9 Goldberg², D. Luce², E. Imbernon².

- 10 1. Centre National Référent cancers rares MESOPATH “mésothéliomes malins pleuraux et
11 tumeurs péritonéales rares” CHU Caen Côte de Nacre, 14033 Caen cedex 9
12 2. Département Santé Travail, Institut de Veille Sanitaire, 12 rue du Val d’Osne, 94415 Saint-
13 Maurice Cedex France
14 3. Registre MESONATCHU CAEN Côte de Nacre, 14033 Caen cedex 9
15 4. ISPED-LSTE-ESSAT 146 Rue Leo Saignat, 33076 Bordeaux Cedex
16 5. I.I.M.T.P.I.F. CHI Créteil 40, avenue de Verdun -94010 CRETEIL Cedex et INSERM, U955,
17 Créteil, France (JCP, PA); Université Paris-Est Créteil, France
18 6. Oncologie Thoracique, Maladies de la Plèvre et Pneumologie Interventionnelle, Hôpital
19 Nord, Aix-Marseille Université, Marseille
20 7. Service de pneumologie et oncologie thoracique, hôpital Calmette, CHRU de Lille Avenue
21 Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex. Faculté de médecine Henri-Warembourg, université de
22 Lille-II, unité Inserm 774, Lille.
23 8. INSERM, UMR-674, IUH, Paris, 75010, France
24 9. International Prevention Research Institute, Lyon, France
25
26

27 Résumé:

28 Résumé : le réseau des mésothéliomes

29 Les mésothéliomes sont des cancers rares représentant moins de 0,3% des cancers en France. Il s’agit
30 de cancers très agressifs, résistants à de nombreux traitements conventionnels et à forte implication
31 médicosociale. Ce cancer lié à une exposition à l’amiante, est présente chez l’homme dans 80% des
32 cas. À la fin des années 1990, les projections réalisées à partir de la modélisation de la mortalité
33 montraient que l’augmentation de l’incidence du mésothéliome pleural allait se poursuivre pendant
34 deux à trois décennies. Le diagnostic des mésothéliomes est anatomopathologique, mais la
35 présentation histologique revêt des aspects très variés et trompeurs, sources de difficultés
36 diagnostiques. C’est devant un tel contexte diagnostique, clinique, épidémiologique, et médicosocial,
37 qu’un réseau national et international, multidisciplinaire sur le mésothéliome a été progressivement
38 construit en France pour répondre soit à des questions de surveillance épidémiologique et/ou de
39 recherche translationnelle ou plus académique, soit participer à la structuration de l’offre de soins en
40 réponse à l’action 23.1 du Plan cancer des 2009 et ainsi assurer une meilleure prise en charge à

41 visée sanitaire de cette pathologie. La structure de ce réseau multidisciplinaire et les résultats
42 portant sur les 15 premières années d'existence, apportent la preuve de son intérêt et de son
43 efficacité, pour produire des indicateurs de surveillance épidémiologique. Les résultats du réseau des
44 pathologistes confirment l'intérêt de la relecture selon une procédure anatomopathologique de
45 certification standardisée pour assurer la qualité des données épidémiologiques, la qualité de la
46 reconnaissance médicosociale et la fiabilité du diagnostic clinique pour le bénéfice des patients.

47 Mots clé: mésothéliome, seconde lecture, impact diagnostique, impact médicosocial, impact
48 thérapeutique, base clinicobiologique, registre de cancers.

49

50 Mesothelioma is a rare disease less than 0,3% of cancers in France, very aggressive and resistant to
51 the majority of conventional therapies. Asbestos exposure is nearly the only recognized cause of
52 mesothelioma in men observed in 80% of case. In 1990, the projections based on mortality predicted
53 a raise of incidence in mesothelioma for the next three decades. Nowadays, the diagnosis of this
54 cancer is based on pathology, but the histological presentation frequently heterogeneous, is
55 responsible for numerous pitfalls and major problems of early detection toward effective therapy.
56 Facing such a diagnostic, epidemiological and medico legal context a national and international
57 multidisciplinary network has been progressively set up in order to answer to epidemiological survey,
58 translational or academic research questions. Moreover, in response to the action of the French
59 Cancer Program (action 23.1) a network of pathologists was organized for expert pathological second
60 opinion using a standardized procedure of certification for mesothelioma diagnosis. We describe the
61 network organization and show the results during this last 15 years period of time from 1998-2013.
62 These results show the major impact on patient's management, and confirm the interest of this
63 second opinion to provide accuracy of epidemiological data, quality of medico legal
64 acknowledgement and accuracy of clinical diagnostic for the benefit of patients. We also show the
65 impact of these collaborative efforts for creating a high quality clinicobiological, epidemiological and
66 therapeutic data collection for improvement of the knowledge of this dramatic disease.

67 Key words: mesothelioma, expert pathological second opinion, diagnostic impact, medicolegal
68 impact, therapeutic impact, clinicobiological database, register of cancers.

69 **Date de création du réseau**

70 Date de création : 1998

71 **Description et but du réseau**

72 Le mésothéliome est une tumeur rare des séreuses, représentant 0,3% de l'ensemble des cancers, ce
73 qui situe cette pathologie au dernier rang des cancers dont l'incidence et la mortalité par cancer en
74 France de 1978 à 2000 ont été étudiés par le réseau Francim. Il s'agit d'un cancer capable de revêtir
75 de multiples aspects histologiques trompeurs, source de difficultés diagnostiques fréquentes. La
76 pratique d'une double lecture pour cette pathologie est ancienne, puisque dès 1972 un collègue
77 spécialisé de pathologistes a été créé. A cette époque, 30% des cas soumis à cette expertise
78 collégiale étaient exclus de ce diagnostic. Ce cancer est de plus agressif, résistant à la majorité des
79 traitements conventionnels même si de récentes avancées ont permis un gain de survie. Enfin le rôle
80 de l'exposition à l'amiante, qu'elle soit d'origine professionnelle, paraprofessionnelle, domestique ou

81 au cours d'activités de bricolage est connu : l'amiante est considéré comme le facteur étiologique
82 responsable dans plus de 80% des cas de mésothéliomes pleuraux survenant chez l'homme dans les
83 pays industrialisés. Chez la femme pour cette même localisation, le risque attribuable à l'exposition à
84 l'amiante est inférieur à 50%, sans qu'un autre facteur étiologique soit identifié. Les professions les
85 plus exposées ont évolué avec le temps. Dans les années 60, les professions exposées concernaient
86 les travailleurs des industries de l'extraction, de la transformation et de l'utilisation de l'amiante (1).
87 Depuis les années 80, c'est parmi les travailleurs du bâtiment et de la maintenance que l'incidence de
88 ce cancer est la plus élevée. À la fin des années 1990, les projections réalisées à partir de la
89 modélisation de la mortalité montraient que l'augmentation de l'incidence du mésothéliome pleural
90 allait se poursuivre pendant deux à trois décennies (2). Cependant, grâce aux mesures prises par
91 certains pays, et en particulier par la France on peut voir l'absence d'augmentation attendue de
92 l'incidence chez l'homme. Par contre, chez la femme on observe une augmentation de l'incidence
93 des mésothéliomes pleuraux et on note que le taux annuel moyen d'évolution de l'incidence pour les
94 20 dernières années est le plus élevé de tous les cancers chez la femme (+6,83%) (3,4).

95 Devant un tel contexte diagnostique, clinique, épidémiologique, et médicosocial, un réseau national
96 et international, multidisciplinaire sur le mésothéliome a été progressivement construit en France
97 pour répondre soit à des questions de surveillance épidémiologique et/ou de recherche
98 translationnelle ou plus académique, soit participer à la structuration de l'offre de soins en réponse à
99 l'action 23.1 du Plan cancer de 2009 et ainsi assurer une meilleure prise en charge à visée sanitaire
100 de cette pathologie.

101 Ainsi, les travaux et l'effort de concertation développés dès 1998 par le Programme National de
102 Surveillance des Mésothéliomes-PNSM (Figure 1), par le registre multicentrique à vocation
103 nationale des mésothéliomes pleuraux -MESONAT (Figure 2), puis le centre national référent cancers
104 rares : "mésothéliomes malins pleuraux et tumeurs péritonéales rares" -MESOPATH (Figures 3, 4a et
105 4b) et le Centre d'excellence international IM@EC (Figure 5) ont permis de constituer un pôle de
106 recherche et de constituer la base clinico-biologique MESOBANK pour la recherche translationnelle
107 et épidémiologique dans ce domaine (Figure 6), à fort potentiel international tant par le nombre de
108 cas recensés (>16000 dossiers patients depuis 1972) que par l'impact de ces activités sur les efforts
109 internationaux de détection et de classification des mésothéliomes. Depuis janvier 2012, ce réseau a
110 été complété par la mise en place de la déclaration obligatoire (DO) des mésothéliomes.

111 **Fonctionnement et structures constituant le réseau**

112 **1-Le Programme National de Surveillance du Mésothéliome (PNSM)**

113 Le Programme national de surveillance du mésothéliome a été mis en place en 1998, à la demande
114 des Ministères de la Santé (DGS) et du Travail (DGT), coordonné par le Département Santé et Travail
115 (DST) de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS). Ce Programme constitue un système de surveillance
116 épidémiologique des effets de l'amiante sur la santé de la population française à travers le suivi
117 permanent du mésothéliome pleural. L'organisation du PNSM repose sur plusieurs volets : 1) le volet
118 Incidence ; 2) le volet Expositions – Etiologie ; 3) le volet Confirmation Anatomopathologique et
119 Clinique ; 4) le volet Évaluation de la prise en charge au titre des maladies professionnelles. Ce
120 Programme de surveillance épidémiologique, concerne le suivi permanent du mésothéliome pleural.
121 Chaque volet est coordonné par un Centre national. L'ensemble des procédures du PNSM a reçu
122 l'agrément de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

123 Les principaux objectifs du PNSM sont :

- 124 - d'estimer l'incidence nationale du mésothéliome en France et son évolution ;
- 125 - d'étudier la proportion des mésothéliomes attribuables à une exposition à l'amiante,
- 126 notamment d'origine professionnelle sur le territoire français ;
- 127 o De décrire des secteurs d'activité et des professions à risque pour la survenue du
- 128 mésothéliome chez l'homme ;les secteurs d'activité économique et les professions
- 129 sont classés selon l'importance du risque de mésothéliome pleural (5).
- 130 o D'établir les fractions attribuables : la fraction de risque attribuable à une exposition
- 131 professionnelle à l'amiante chez l'homme a été estimée (estimation sur les hommes
- 132 enquêtés entre 1998 et 2006 (5,6) globalement à 91 % et chez la femme à 41% ; des
- 133 analyses plus détaillées sont en cours.
- 134 - de contribuer à la recherche d'autres facteurs étiologiques éventuels (fibres céramiques
- 135 réfractaires, laines minérales, radiations ionisantes, virus SV40...)
- 136 - de contribuer à améliorer le diagnostic anatomopathologique du mésothéliome (7);
- 137 - d'évaluer la reconnaissance du mésothéliome de la plèvre comme maladie professionnelle ;
- 138 la mise en place effective du Fonds d'indemnisation des victimes de l'amiante a élargi le
- 139 champ de cet objectif(8).

140 Le PNSM repose sur l'enregistrement exhaustif, depuis le 1er janvier 1998, des tumeurs primitives de

141 la plèvre incidentes dans un nombre restreint de départements. En effet les caractéristiques

142 socioprofessionnelles et démographiques de la population couverte par le PNSM sont proches de

143 celles de la France entière (Figure 1).

144 Dans chacun des départements, une procédure active de signalement des cas de tumeur primitive de

145 la plèvre est mise en place auprès de l'ensemble des structures médicales spécialisées, afin de

146 garantir une connaissance exhaustive des cas dès que le diagnostic est porté. Une procédure

147 standardisée de confirmation anatomopathologique et clinique du diagnostic est ensuite utilisée

148 pour tous les cas signalés selon la procédure précédemment publiée par M. Goldberg (9). Les

149 notifications concernent donc un enregistrement exhaustif, continu de données standardisées,

150 validées et sécurisées.

151

152 **Résultats**

153 Le tableau 1 correspond à l'activité du volet anatomopathologique des cas certifiés pour les

154 départements du PNSM pour la période 1998-2013. Résultats enregistrés dans la base de données

155 du PNSM pour les prélèvements pleuraux (7).

156 **Tableau 1 : activité du volet anatomopathologique des cas certifiés du PNSM pour la période 1998-**

157 **2012**

Nb de prélèvements par année de prélèvement	1998-2002	2003-2007	2008-2012	Total
Reçus	1051	1368	1762	4181
Conclus	1040	1348	1577	3965
Mésothéliomes malins	74%	82%	87%	82%
Incertains	9%	8%	7%	8%
Exclus pour autre diagnostic	9%	6%	3%	5%
Exclus pour matériel insuffisant	8%	4%	3%	5%

158

159 **2-la déclaration obligatoire des mésothéliomes (DO)**

160 La déclaration obligatoire des nouveaux cas de mésothéliome mise en place à la demande du
161 ministère chargé de la santé est obligatoire depuis le 16 janvier 2012(décret n° 2012-47 du 16 janvier
162 2012 JORF n°0015 du 18 janvier 2012, page 994, texte n° 25)en France métropolitaine et dans les
163 territoires ultramarins. Elle concerne tout médecin clinicien et pathologiste qui pose ce diagnostic,
164 quel que soit le site anatomique. C'est la 31e maladie à déclaration obligatoire (MDO) en France. Les
165 formulaires de notification, à adresser par le médecin déclarant à l'ARS selon la région d'exercice,
166 sont téléchargeables sur le site de l'InVS (<http://www.invs.sante.fr>), dans le dossier thématique « DO
167 des mésothéliomes ». Ce dispositif, également mis en place par le département santé travail de
168 l'InVS vient compléter le PNSM, et ne se substitue pas au système de déclaration des maladies
169 professionnelles.

170 Les objectifs de cette DO conformes à l'avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) d'octobre
171 2010 sont de contribuer à la lutte contre ce cancer et :

172 - de renforcer la surveillance épidémiologique des mésothéliomes, notamment dans les zones non
173 couvertes par le PNSM (70% de la population) et pour les localisations hors plèvre (12 à 15% des
174 mésothéliomes)

175 -d' améliorer la connaissance des cas liés à des expositions extraprofessionnelles et en particulier
176 environnementales par la « réalisation, d'enquêtes effectuées par la Cellule inter-régionale
177 d'épidémiologie de l'InVS ou par l'équipe PNSM locale dans les régions concernées. Ces enquêtes
178 concernent 3 populations ciblées: les mésothéliomes hors plèvre, les femmes et les hommes de
179 moins de 50 ans.

180
181 - d'améliorer les demandes de reconnaissance en maladie professionnelle ou auprès du FIVA (
182

183 Lors de la phase pilote d'installation de cette DO les pathologistes ont joué un rôle important puisque
184 74% des mésothéliomes étaient déclarés par les pathologistes et 39% par les pneumologues,
185 chirurgiens et généralistes.
186

187 **3-Le registre multicentrique à vocation nationale sur le mésothéliome pleural MESONAT**

188 Le registre MESONAT a été mis en place en 2006, et requalifié en 2012. Ce registre MESONAT,
189 représente, par sa couverture populationnelle et sa qualité d'enregistrement, un des plus importants
190 systèmes internationaux d'enregistrement des mésothéliomes et a la vocation d'un enregistrement
191 pérenne exhaustif de cas parfaitement validés sur le plan anatomopathologique.Sa couverture
192 populationnelle est d'un peu plus de19 millions d'habitants en 2012 (soit 30% de la population
193 française).Les cas enregistrés sont des patients résidant dans les départements décrits ci-dessus qui ont
194 présenté une première suspicion de mésothéliome pleural de 1998 à l'année en cours. Les
195 départements participants sont au nombre de 22 (Figure 2):

196 *Depuis 1998* : Calvados (14), Dordogne (24), Doubs (25), Gironde (33), Isère (38), Landes (40), Loire-
197 Atlantique (44), Lot-et-Garonne (47), Manche (50), Orne (61), Pyrénées-Atlantiques (64), Bas-Rhin
198 (67), Haut-Rhin (68), Somme (80).

199 *Depuis 1999* : Bouches-du-Rhône (13), Var (83) et Seine-Saint-Denis (93)

200 *Depuis 2001 : Val-de-Marne (94)*

201 *Depuis 2006 : Alpes-Maritimes (06), Haute-Corse (2B), Corse-du-Sud (2A) et Seine-Maritime (76)*

202 *Depuis 2011 : Lille et sa région (59).*

203 Les notifications concernent donc un enregistrement continu de données standardisées, validées et
204 sécurisées. L'ensemble des procédures du Registre MESONAT a reçu l'agrément de la Commission
205 Nationale de l'Informatique et des Libertés.

206 Les objectifs du registre MESONAT sont multiples:

207 1-Dans le domaine de la santé publique (surveillance et évaluation)

208 Le registre représente un élément central du PNSM, et constitue l'outil de base du dispositif national
209 de surveillance épidémiologique du mésothéliome à des fins de santé publique. Cette surveillance
210 comporte notamment les volets :

- 211 - Estimation de l'incidence nationale : un ratio incidence/mortalité est établi à partir des
212 données des départements couverts par le registre et appliqué aux données nationales de
213 mortalité par classe d'âge, France entière, chez les hommes et les femmes séparément.
- 214 - Amélioration du diagnostic anatomopathologique du mésothéliome.

215 Dans chacun de ces domaines, les analyses sont répétées et publiées régulièrement afin d'étudier les
216 évolutions temporelles.

217 2-Dans le domaine de la recherche, les études sont de nature :

- 218 - Epidémiologique : les études sont effectuées dans le cadre du PNSM (études cas témoins et
219 recherche d'autres facteurs étiologiques que l'amiante en particulier chez la femme où la
220 fraction attribuable à une exposition à l'amiante est la plus faible).
- 221 - Méthodologique visant à comparer diverses méthodes d'évaluation des expositions.
- 222 - Anatomopathologique. Cet autre axe de recherche développe en collaboration avec le PNSM
223 et le Centre National Référent MESOPATH des études d'identification de formes
224 histologiques inhabituelles et/ ou des études de survie et en particulier des longues survies
225 en fonction des aspects histologiques et des expositions.

226

227 **Résultats**

228 **Tableau 2** : nombre de prélèvements reçus par département durant la période 1998-2011

Région (Départements)	Nb de prélèvement reçus par année de prélèvement							
	1998-2002		2003-2007		2008-2012		Total	
Aquitaine (24, 33, 40, 47, 64)	185	19%	236	17%	263	15%	684	17%
Alsace (67, 68)	51	5%	48	4%	80	4%	179	4%
Basse-Normandie (14, 50, 61)	160	16%	160	12%	163	9%	483	12%
Corse (2A, 2B)	-	-	6	1%	15	1%	21	1%
Franche-Comté (25)	14	2%	13	1%	21	1%	48	1%
Haute-Normandie (76)	-	-	85	6%	204	12%	289	7%
Ile-de-France (93, 94)	150	15%	209	15%	186	11%	545	13%
Nord-Pas de Calais (59 - région lilloise)	-	-	-	-	14	1%	14	<1%
Pays-de-la-Loire (44)	131	13%	134	10%	150	9%	415	10%
Picardie (80)	22	2%	45	3%	40	2%	107	3%
Provence-Alpes-Côte d'Azur (06, 13, 83)	171	17%	329	24%	495	28%	995	24%
Rhône-Alpes (38)	112	11%	95	7%	131	7%	338	8%
Total	996	100%	1360	100%	1762	100%	4118	100%

229

230

231 **4-Le Centre Expert National Anatomopathologique « Cancers rares » pour les Mésothéliomes**
 232 **malins pleuraux et les tumeurs péritonéales rares : CNR MESOPATH**

233

234 En 2009, le CNR MESOPATH a été sélectionné par l'INCa en réponse à la mesure 20 action 20.3 visant
 235 à soutenir la qualité en Anatomie et Cytologie pathologique ainsi qu'à la mesure 23 action 23.1 visant
 236 à labelliser les centres de référence pour les cancers rares.

237 Le CNR MESOPATH est localisé à Caen sous la coordination du Pr F. Galateau-Sallé. Il est organisé par
 238 grandes régions, et s'appuie le plus souvent sur les régions possédant des registres de cancers
 239 (généraux ou spécialisés). Il est constitué pour l'organisation de la deuxième lecture d'un réseau de
 240 15 experts régionaux répartis sur le territoire français (Figure 3). Ce réseau d'experts couvre les
 241 départements géographiques du PNSM et du registre MESONAT mais également les départements
 242 dits « hors PNSM » auxquels vient s'ajouter le centre de compétence de Nouméa en Nouvelle
 243 Calédonie.

244 Chaque site régional est sous la responsabilité d'un expert du groupe MESOPATH (Figures 4a et 4b).
 245 Cet expert structure son réseau régional grâce à la collaboration des pathologistes du secteur public,
 246 semi-privé et privé provenant des 22 départements du PNSM, et de l'ensemble des départements du
 247 hors PNSM (France entière et territoires ultramarins). Les suspicions de mésothéliomes des patients
 248 provenant de départements non couverts par un site régional sont directement adressées au centre
 249 référent national.

250 Les objectifs principaux du CNR MESOPATH (PNSM et hors PNSM) sont d'organiser la relecture des
 251 cas suspectés de mésothéliome et sont centrés sur la certification anatomopathologique standardisée
 252 du diagnostic. Cette relecture est différente de celle des trois autres CNR cancers rares
 253 anatomopathologiques labellisés par l'INCa car elle s'appuie sur la procédure de
 254 certification formalisée précédemment décrite (9) mise en place et validée par le PNSM en 1998.
 255 Chaque expert régional assure une première relecture des cas signalés, et communique son avis
 256 diagnostique au pathologiste initial (envoi d'un compte rendu histologique) afin que le patient puisse

257 être pris en charge dans les plus brefs délais, puis il adresse le dossier anatomopathologique (blocs
258 de paraffine, ou lames blanches) accompagné de la feuille annotée de renseignements cliniques au
259 centre référent national MESOPATH qui assure l'organisation de la relecture par trois experts en
260 aveugle des renseignements cliniques et du statut d'exposition à l'amiante. Lorsque les avis de trois
261 experts sont concordants le diagnostic de mésothéliome est définitivement validé ou exclu. Les cas
262 de diagnostics incertains (lorsque l'expertise ne permet pas d'affirmer ou d'exclure définitivement le
263 diagnostic de mésothéliome) sont soumis à une expertise collégiale qui a lieu une fois par mois à
264 Paris avec les experts du CNR MESOPATH (le quorum nécessite la présence de 10 experts). La
265 procédure de relecture implique que tous les cas arrivant à cette étape soient de nouveau examinés
266 au microscope par chaque expert de manière indépendante sans avoir connaissance du contexte
267 clinique ni de celui de l'exposition. A la fin de la séance tous les cas sont discutés au microscope
268 multitéte. Une décision collégiale est prise ensuite après avoir pris connaissance des éléments
269 connus du dossier clinique mais en dehors de la notion d'exposition à l'amiante. Le diagnostic est
270 obtenu à la majorité des votes.

271

272 Résultats

273

274 Le tableau 1 correspond à l'activité totale du CNR MESOPATH pour la période 1998-2012 incluant les
275 départements du PNSM et ceux du Hors PNSM (résultats enregistrés dans la base de données du CNR
276 MESOPATH pour les prélèvements de la plèvre et du péritoine, la vaginale testiculaire et le péricarde
277 étant exclus de ce tableau.

278

279 **Tableau 3** ; nombre total de cas revus de 1998 à 2012 en fonction des catégories histologiques les
280 plus fréquentes pour les deux localisations principales : plèvre et péritoine.

Histologie 1998-2012	Plèvre		Péritoine	
	N	%	N	%
Mésotéliome malin	6250	75%	381	68%
Epithélioïde	5003	80%	347	91%
Biphasique	703	11%	27	7%
Sarcomatoïde	397	6%	6	2%
Desmoplastique	147	2%	1	<1%
Autre tumeur d'origine mésothéliale	43	1%	53	10%
Mésotéliome papillaire superficiel bien différencié	43	100%	40	75%
Mésotéliome multikystique	0	0%	13	25%
Tumeur adénomatoïde	0	0%	0	0%
Tumeur fibreuse solitaire	0	0%	0	0%
Incertain	710	9%	29	5%
Prolifération mésothéliale de malignité indéterminée	175	25%	8	27%
Tumeur inclassée	421	59%	17	59%
Autre	114	16%	4	14%
Exclus pour autre diagnostic	946	11%	83	15%
Diagnostic bénin	282	30%	16	19%
Métastase	575	61%	55	66%
Autre tumeur primitive	89	9%	12	15%
Exclus pour matériel insuffisant	359	4%	11	2%
Total revus	8308	100%	557	100%

281

282 Les types de prélèvements reçus au CNR sont des prélèvements non chirurgicaux (biopsie pleurale ou
283 ponction transpariétale radioguidée) pour 42% et chirurgicaux (biopsies chirurgicales, pièces
284 opératoires ou prélèvements réalisés sous vidéothoroscopie) pour 58% des cas. Les prélèvements
285 cytologiques sont exceptionnels compte tenu des recommandations faites il y a 10 ans de ne pas
286 certifier définitivement un diagnostic de mésotéliome sur une seule cytologie. L'analyse
287 immunohistochimique est systématique et incontournable. Les modalités de cette analyse ont été
288 précédemment décrites (9). Les analyses moléculaires selon les recommandations de l'INCa sont
289 effectuées systématiquement au CNR MESOPATH: recherche de translocation spécifique de
290 sarcomes pour le diagnostic différentiel avec les mésotéliomes sarcomatoïdes ou technique FISH
291 pour la recherche de la délétion de p16 dans les cas de prolifération mésothéliale de malignité
292 indéterminée (HMA). Le matériel jugé insuffisant correspond pour la plupart du temps à des
293 problèmes secondaires à une fixation défectueuse (sous fixation/fixation dans l'AFA/
294 BOUIN/nouveaux fixateurs) ou à un matériel trop superficiel ou mal inclus, ne permettant pas de
295 juger de l'envahissement des plans profonds.

296 Par souci de précaution pour les patients et leurs ayants droits, pour éviter toute perte de matériel ou
297 de destruction de blocs devant ce cancer rare aux implications médico-sociales fortes, et compte tenu
298 de la découverte récente de marqueurs de prédisposition (ex: BAP1), l'archivage des lames
299 histologiques et des blocs de paraffine est réalisé au sein du CNR MESOPATH afin de constituer un
300 archivage de qualité et sécurisé et permettre dans un avenir proche des études moléculaires
301 pertinentes pour une meilleure prise en charge des patients.

302

303

304 **Le système de relecture à partir de lames numérisées.**

305

306 Pour répondre à des objectifs d'efficacité et de rapidité des réponses en toute sécurité, un réseau
307 virtuel national de relecture systématique des lames histologiques a été mis en place à l'aide d'un
308 logiciel d'expertise s'appuyant sur le réseau d'experts MÉSOPATH et le réseau d'experts
309 internationaux du centre d'excellence international par e@pathologieIM@EC. Cette relecture par
310 trois experts du CNR MESOPATH (PNSM et Hors PNSM) est en production depuis juin 2011. Les lames
311 histologiques (HES et 4 à 6 analyses immunohistochimiques) de chaque cas signalé au CNR
312 MESOPATH sont numérisées sur un scanner haut débit (300 lames/24h/). Puis les images sont
313 sauvegardées sur un serveur sécurisé localisé au CHU de Caen. Le logiciel dédié (SGL CCITI) envoie
314 alors un message par mail à trois experts sélectionnés de manière aléatoire. Les experts se
315 connectent grâce à un identifiant et à un mot de passe. Ils s'enregistrent et peuvent ensuite avec le
316 SGL d'expertise CCITI réaliser leur expertise en ligne. Les experts doivent répondre sous 48h à la
317 demande d'expertise qui leur est faite. Sinon le cas est systématiquement redistribué à un nouvel
318 expert. A partir du moment où l'expert accepte de prendre en charge l'expertise de ce cas, la
319 réponse doit être retournée via le SGL sous 5 jours.

320 **Résultats**

321

322 Depuis le 1er juin 2011, date de mise en production du SGL CCITI, 2478 dossiers constitués de 20677
323 lames (HES et lames d'analyses immunohistochimiques) ont été scannées et envoyées sur le système
324 pour un volume de 5,77 tera octet (TO). Le délai moyen de lecture par les trois experts pour un cas
325 est de 10 jours, le délai minimum observé pour un diagnostic final est de 50 mn.

326 Parmi les 2282 dossiers examinés par trois experts la concordance avec le pathologiste initial est
327 observée dans 74% des cas, tandis qu'une discordance majeure est notée dans 11% des dossiers
328 (lésion bénigne versus lésion maligne ou carcinome versus sarcome versus mésothéliome). Les
329 discordances observées par le système de relecture à partir des lames numérisées sont très voisines
330 de celles qui ont été notées lorsque la relecture était effectuée de manière conventionnelle à partir
331 du microscope. L'avantage de ce système est qu'il facilite la communication entre les experts qui
332 peuvent visualiser la lésion et les zones d'intérêt. Ces zones d'intérêt peuvent être conservées,
333 échangées et discutées avec d'autres experts nationaux ou internationaux.

334

335

336 **5-Le centre d'excellence international sur le mésothéliome MESOPATH-IM@EC (Panel International**

337 **des Mésothéliomes)**

338

339 Le panel international des mésothéliomes a été initié dès 1998 lors de la mise en place du PNSM,
340 coordonné par l'INVS. Ses objectifs d'amélioration du diagnostic anatomopathologique sont donc
341 étroitement liés à ceux du PNSM et/ou du CNR MESOPATH. Ce panel réunit un groupe de 22 experts
342 répartis dans le monde entier (Angleterre, Australie, Autriche, Belgique, Canada, Ecosse, France,
343 Japon, Suisse, USA) (Figure 5). Les objectifs principaux du panel international sont d'examiner et de
344 discuter les dossiers difficiles, de répertorier et d'analyser les tumeurs inclassées identifiées parmi les
345 diagnostics incertains, depuis 1998, dans la base de données du PNSM et du CNR et de définir des
346 critères morphologiques immunohistochimiques et moléculaires (AMH project) permettant
347 d'identifier des états précancéreux (Hyperplasie mésothéliale atypique [HMA]), ainsi que de rédiger

348 des guidelines et recommandations internationales pour la prise en charge des mésothéliomes
349 malins. Les experts du panel international sont équipés du même SGL d'expertise pour l'analyse des
350 lames numérisées(MESOPATH IM@EC). Le Panel International des Mésothéliomes est un groupe
351 affilié à l'US &Canadian Academy of Pathology (USCAP) et se réunit tous les ans à l'occasion du
352 meeting de l'USCAP, voire une deuxième fois dans l'année à l'occasion d'une réunion de l'AIP
353 (Academy International of Pathology), du College of American Pathologists (CAP), de l'International
354 Mesothelioma Interest Group (IMIG) ou d'une réunion d'une autre Société Européenne ou
355 internationale. Les travaux réalisés au cours de ces 15 années ont permis la publication d'une
356 monographie (10), d'articles de "recommandations de bonne pratique pour la prise en charge des
357 mésothéliomes" en langue anglaise (11-14) et de plusieurs articles sur les modalités diagnostiques
358 des lésions bénignes versus malignes (15) ou sur de nouvelles formes histologiques de mésothéliome
359 (16-18).

360

361

362 **6-La base clinicobiologique MESOBANK pour la recherche épidémiologique et translationnelle sur** 363 **le mésothéliome**

364

365 En septembre 2011, créé à l'initiative et avec le soutien de l'Institut National du Cancer suite à l'appel
366 d'offre lancé en juillet 2011, le projet MESOBANK a proposé de donner aux efforts déjà réalisés par le
367 PNSM/le registre MESONAT/le CNR MESOPATH, une nouvelle dimension en constituant une
368 véritable biobanque virtuelle nationale exhaustive sur le mésothéliome (Figure 5). Les enjeux de ce
369 dernier appel d'offre pour le mésothéliome étant d'optimiser la base clinico-biologique,
370 épidémiologique, thérapeutique et de suivi déjà initiée afin de structurer une collection
371 d'échantillons de haute qualité susceptible d'être utilisée à des fins de recherche fondamentale ou
372 translationnelle. La base de données clinico-biologique de MESOBANK est articulée avec celle du
373 Centre Référent National sur les mésothéliomes malins pleuraux et les tumeurs péritonéales rares
374 MESOPATH soutenu par l'INCa. La base est étroitement interconnectée au Programme National de
375 Surveillance des Mésothéliomes [PNSM], au Registre multicentrique à vocation Nationale des
376 mésothéliomes MESONAT et au Centre d'Excellence Internationale MESOPATH-IM@EC (groupe
377 d'experts internationaux spécialistes du mésothéliome provenant des États Unis, Canada, Europe,
378 Australie, Japon). La MESOBANK comprend une partie tissulaire pilotée par F. Galateau Sallé et une
379 partie lignées cellulaires pilotée par MC Jaurand (UMR U674 J.Zucman-Rossi). Cette MESOBANK
380 regroupe tous les prélèvements dont le diagnostic est certifié selon la procédure standardisée
381 collégiale, de haute qualité, à reconnaissance internationale, et à un potentiel élevé pour développer
382 une activité de recherche translationnelle.

383 Les objectifs de MESOBANK sont (1) de structurer et d'optimiser les bases des tumorothèques des 10
384 centres de ressources biologiques [CRB] soutenus par l'INCa en une seule et unique base
385 multicentrique à vocation nationale ; (2) de développer des projets collaboratifs ambitieux exploitant
386 le matériel collecté et visant à la découverte et la validation de nouveaux marqueurs de détection
387 précoces en collaboration avec les centres nationaux référents cliniques MESOCLIN (Centre Expert
388 Clinique National mésothéliomes malins pleuraux)et RENAPE (Centre Expert Clinique National
389 cancers rares du péritoine)et avec les groupes coopérateurs cliniques français; (3) de permettre la

390 mise en place de projets de grande ampleur en particulier dans le domaine de la génomique
391 (séquençage d'exomes complets).

392 L'intérêt de constituer la MESOBANK et de promouvoir son exploitation est d'obtenir une base riche
393 sur le plan clinique et épidémiologique aisément requêtable sur le plan national, facilitant la mise en
394 place de projets collaboratifs. Dix projets, financés par ailleurs, utilisant différentes technologies
395 analysant les altérations moléculaires et les voies de signalisation sur les bases moléculaires de
396 l'initiation et de la progression tumorale du mésothéliome sont actuellement en cours de
397 développement. Cette base de données va faciliter et augmenter l'impact des collaborations
398 internationales initiées par MESOPATH en vue de la prochaine classification histologique
399 internationale de l'OMS [WHO] sur le mésothéliome ainsi que de la prochaine stadification TNM de
400 l'UICC en collaboration en collaboration avec l'IASLC (recherche de marqueurs pronostiques)(19).
401 Enfin, cette ressource va soutenir de nouveaux programmes de recherche fondamentale en
402 génomique CGH ARRAY projet libre du Cancéropole NO et projet de séquençage international : Pr
403 Bruce Robinson et en pharmacogénomique, les PHRC nationaux BIO-MAPS et MESOTHEL sur les
404 états précancéreux de la plèvre pour aboutir, à terme, à une meilleure détection et une meilleure
405 prise en charge diagnostique et pronostique de ces patients.

406 **Résultats**

407

408 Localement le pathologiste régional cryopréserve dans la tumorothèque ou le CRB régional les
409 échantillons miroir des blocs de paraffine des cas signalés lorsque cela est possible. Les liquides
410 d'épanchements en fonction des sites sont également cryopréservés. L'atteinte de l'objectif implique
411 la structuration d'un CRB national virtuel "MESOBANK". Cette structuration est en cours de
412 développement. 7021 blocs de paraffine sont stockés dans la MESOBANK. 684 patients pour lesquels
413 le diagnostic de mésothéliome a été certifié selon la procédure standardisée ont des prélèvements
414 cryopréservés, enregistrés dans le CRB MESOBANK constitués de 4711 échantillons, de 3996
415 échantillons d'épanchements et de 59 cultures cellulaires.

416 Les études moléculaires récentes effectuées à partir des cellules et des tissus ont identifié des
417 biomarqueurs sériques (mésothéline, ostéopontine, calrétinine MUC1, A.Scherpereel, des marqueurs
418 de classification pronostique (p16, IMP3, EMA, M.Karanian-Philippe/ F.Galateau-Sallé) (20,21) et des
419 biomarqueurs de détection précoce comme la recherche de la délétion du gène de CDKN2A (p16
420 INK4A) par FISH sur les hyperplasies mésothéliales atypiques : suspicion d'états précancéreux de la
421 plèvre et du péritoine (21). D'autres biomarqueurs potentiels sont également en cours d'étude, y
422 compris la détection d'anomalies chromosomiques (CGH ARRAY, MC Jaurand sur les cellules, F
423 Galateau Sallé sur les tissus, et Martin Figeac IFR 114 de Lille(22-24), des modifications de voies de
424 signalisation (Cmet Levallet et al.(25), des altérations de l'expression de p53 et de NF2 (Panel
425 International- F.Galateau-Sallé /P. Hainaut/MC Jaurand(26) et des altérations de l'environnement
426 tumoral et du contexte immunologique (M.Paciencia/ A.Scherpereel). Toutes ces investigations
427 contribuent à mieux comprendre les bases moléculaires du mésothéliome de façon à mieux assurer
428 sa détection précoce et sa prise en charge thérapeutique.

429 **Lien entre le réseau des pathologistes et les CNR cliniques MESOCLIN et RENAPE et le réseau RING**

430 Les liens avec le CNR MESOCLIN sont extrêmement forts par la participation des pathologistes aux
431 réunions de concertation pluridisciplinaire pour le mésothéliome pleural institué dans chaque région

432 réunissant, physiquement ou par « Webconférence » selon les distances, les pathologistes référents
433 de chaque centre expert pour la prise en charge des patients. Le CNR MESOPATH participe à la « RCP
434 virtuelle » nationale de recours par l'intermédiaire d'un serveur dédié [logiciel de RCP virtuelle créé
435 dans ce but] en lien avec le site de l'Intergroupe Francophone de Cancérologie Thoracique (IFCT),
436 permettant à tout clinicien de déposer les données anonymisées cliniques et d'imagerie (TDM, TEP-
437 TDM, thoracoscopie...) et aux pathologistes de répondre ou de poser des questions aux cliniciens en
438 cas de problèmes diagnostiques. Par ailleurs, le centre expert national MESOCLIN et MESOPATH
439 constitueront avec l'aide de l'INCa et de l'IFCT un site de téléchargement spécifique pour le
440 mésothéliome de documents PDF (conférence de consensus, articles, protocoles...).

441 La mise en place d'une étroite collaboration avec nos partenaires du réseau expert MESOCLIN et de
442 l'IFCT permet d'incrémenter la banque nationale de données cliniques et d'imagerie pour
443 promouvoir la recherche clinique, épidémiologique et translationnelle dans le mésothéliome malin
444 pleural, en lien avec la biobanque virtuelle nationale du consortium mésothéliome "Mesobank"
445 affichée sur le site de l'INCa.

446 La collaboration étroite instaurée avec le réseau RENAPE et le réseau des pathologistes RENAPATH
447 permet d'homogénéiser la classification histologique des mésothéliomes entre la plèvre et le
448 péritoine, et de mieux répertorier les cas de tumeurs péritonéales rares. Deux réunions annuelles ont
449 été organisées conjointement avec les cliniciens et une réunion de consensus avec les pathologistes à
450 Paris.

451
452 La réunion avec le réseau RING des pathologistes spécialistes de la sphère génitale a été
453 extrêmement fructueuse, et a permis de clarifier les diagnostics de certains types histologiques, et
454 d'améliorer les discordances majeures entre experts (figures 6 et 7).

455

456 **Place des pathologistes**

457 Les pathologistes ont joué depuis 1998 et jouent un rôle essentiel au sein du réseau et sont un
458 maillon incontournable du dispositif de surveillance de cette maladie à déclaration obligatoire (voir
459 ci-dessus), dans la reconnaissance de cette pathologie au titre des maladies professionnelles pour les
460 patients qui ont été exposés, mais également dans la participation active à la constitution de la base
461 de données clinicobiologiques. En effet, les CRHs détaillés et les fiches de renseignements cliniques
462 annotées permettent d'enrichir continuellement cette base de données unique par la qualité et le
463 nombre des données.

464

465 **Comment contacter le réseau**

466 Le centre MESOPATH est localisé au CHU de Caen au sein du Laboratoire d'Anatomie Pathologique
467 Pour les pathologistes les blocs d'inclusion en paraffine ou les lames blanches si le bloc est épuisé
468 doivent être adressés au:

469

Pr. Françoise Galateau-Sallé
Laboratoire d'Anatomie Pathologique
CHU Caen Cote de Nacre
14033 Caen cedex.
Tel : 02 31 06 44 07
Fax : 02 31 06 50 63
Mail : galateausalle-f@chu-caen.fr

470

471

472

473

474

475

476

477

478 **Contacts**

479 **Pour la réception et le secrétariat :**

480 Adélaïde Obin
481 Tel : 02 31 06 49 25
482 Fax : 02 31 06 50 63
483 obin-a@chu-caen.fr

484

485 **Pour l'enregistrement des dossiers :**

486 Annick Tardiff
487 Tel : 02 31 06 48 12
488 Fax : 02 31 06 50 63
489 Tardiff-a@chu-caen.fr

490

491 **Pour le suivi des dossiers:**

492 Anne de Quillacq
493 Tel: 02 31 06 44 05
494 Fax:02 31 06 50 63
495 dequillacq-a@chu-caen.fr

496

497 **Pour la plateforme numérique**

498 Thomas Rousvoal
499 Tel:02 31 06 48 12
500 Fax:02 31 06 50 63
501 rousvoal-t@chu-caen.fr

502

503 **Pour les conventions, les projets, les questions réglementaires, la qualité la MESOBANK.**

504 Gaetane Blaizot
505 Tel : 02 31 06 44 05-
506 Fax : 02 31 06 50 63
507 blaizot-g@chu-caen.fr

508

509 **Pour les analyses statistiques et les données du registre MESONAT.**

510 Nolwenn Le Stang
511 Tel : 02 31 06 44 05
512 Fax : 02 31 06 50 63
513 lestang-n@chu-caen.fr

514

515 **Pour le PNSM**

516 **Coordination Générale**

517 Anabelle Gilg Soit Ilg
518 Département Santé Travail
519 INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
520 12 rue du Val d'Osne
521 94415 Saint-Maurice Cedex France
522 Tél. : 33 (0)1 41 79 68 19
523 Fax : 33 (0)1 41 79 67 88
524 <http://www.invs.sante.fr>
525 a.gilg@invs.sante.fr

526

527 **Centre Pilote**
528 Stéphane Ducamp
529 INVS-DST-ESSAT
530 146 Rue Leo Saignat
531 33076 Bordeaux Cedex
532 Tél. : 33 (0)5 57 57 47 78
533 Fax : 33 (0)5 57 57 47 33
534 Stephane.ducamp@isped.u-bordeaux2.fr
535

536 **Centre médico-social**
537 Soizic. Chamming's
538 I.I.M.T.P.I.F.
539 CHI Créteil
540 40, avenue de Verdun
541 94010 CRETEIL Cedex
542 Tel: 01.57 02 23 03
543 Fax: 01.57 02 23 19
544 Tél. : 33 (0)5 57 57 47 78
545 Fax : 33 (0)5 57 57 47 33
546 soizick.chammings@iimtpif.fr
547

548 **Centre exposition**
549 Céline. Gramond
550 Sabyne Audignon
551 ISPED-LSTE-ESSAT
552 146 Rue Leo Saignat
553 33076 Bordeaux Cedex
554 Tél. : 33 (0)5 57 57 47 80
555 Fax : 33 (0)5 57 57 47 33
556 Celine.gramond@isped.u-bordeaux2.fr
557 Sabyne.audignon@isped.u-bordeaux2.fr
558
559

560 **Pourla Déclaration obligatoire de maladie [DO]**
561 Dr Laurence Chérié-Challine
562 **Département Santé Travail**
563 INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE
564 12 rue du Val d'Osne
565 94415 Saint-Maurice Cedex France
566 Tél. : 33 (0)1 55 12 54 15
567 Fax : 33 (0)1 41 79 67 88
568 <http://www.invs.sante.fr>
569 l.cheriechalline@invs.sante.fr
570
571
572

573 **Principales tumeurs prises en charge par le réseau**

574 Les principales tumeurs prises en charge par le réseau concernent les tumeurs primitives incidentes
575 de la plèvre pour le PNSM, les mésothéliomes malins des séreuses quel que soit le site (plèvre,
576 péritoine, vaginale testiculaire et péricarde)et les tumeurs péritonéales rares pour certification
577 diagnostique.

578 **Conclusion**

579 Ce réseau mésothéliome structuré autour d'équipes multidisciplinaires depuis 15 ans a fait toute la
580 preuve de son intérêt et de son efficacité pour produire des données et des indicateurs de
581 surveillance épidémiologique au niveau national. Le réseau des pathologistes a montré tout l'intérêt
582 qu'il y avait à mettre en place cette relecture et cette procédure de certification standardisée
583 anatomopathologique pour assurer la qualité des données épidémiologiques, la qualité de la
584 reconnaissance médicosociale et la fiabilité du diagnostic clinique pour le bénéfice des patients. Ce
585 réseau multidisciplinaire novateur, internationalement reconnu a permis au fur et à mesure des
586 années de mettre en place une base de données clinico-biologiques a potentiel élevé pour
587 développer des activités de recherche translationnelle et épidémiologique.

588 **Remerciements**

589 Nous remercions vivement Marie Christine Petit, Céline Fleury, Solange Leblanc, Jacqueline Hoyez,
590 Adelaide Obin, Annick Tardiff, Magalie Leval, pour leur assistance technique constante, les
591 techniciennes des différents laboratoires, les enquêteurs, les chargés d'études et tous ceux qui
592 participent de près ou de loin à ce réseau, trop nombreux pour être cités et dont la collaboration est
593 essentielle au bon fonctionnement et aux résultats du réseau.

594 **Références**

- 595 1. Peto J, Hodgson JT, Matthews Fe, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in
596 Britain. Lancet. 1995 4;345:535-9
- 597 2. Banaei A, Auvert B, Goldberg M et al. Future trends in mortality of French men from
598 mesothelioma. Occup Environ Med. 2000 Jul;57(7):488-94
- 599 3. Le Stang N, Belot A, Gilg Soit Ilg A, Rolland P, Astoul P, Bara S, Brochard P, Danzon A, Delafosse P,
600 Grosclaude P, Guizard AV, Imbernon E, Lapôtre-Ledoux B, Ligier K, Molinié F, Paireon JC, Sauleau
601 EA, Trétarre B, Velten M, Bossard N, Goldberg M, Launoy G, Galateau-Sallé F. Evolution of pleural
602 cancers and malignant pleural mesothelioma incidence in France between 1980 and 2005. Int J
603 Cancer. 2010 Jan 1;126(1):232-8.
- 604 4. Paireon JC, Laurent F, Rinaldo M, Clin B, Andujar P, Ameille J, Brochard P, Chamming's S, Ferretti G,
605 Galateau-Sallé F, Gislard A, Letourneux M, Luc A, Schorlé E, Paris C. Pleural plaques and the risk
606 of pleural mesothelioma. J Natl Cancer Inst. 2013 Feb 20;105(4):293-301.
- 607 5. Rolland P, Gramond C, Briand A, Astoul P, Chamming's S, Ducamp S, Frenay C, Galateau-Sallé G,
608 Gilg Soit Ilg A, Imbernon E, Le Stang N, Paireon JC, Goldberg G, Brochard P. Occupations and
609 industries in France at high risk for pleural mesothelioma: a population-based case-control study
610 (1998-2002). Am J Ind Med 2010, 2010 Dec;53(12):1207-19.
- 611 6. Lacourt A, Rolland P, Gramond C, Astoul P, Chamming's S, Ducamp S, Frenay C, Galateau-Sallé F,
612 Gilg Soit Ilg A, Imbernon E, Le Stang N, Paireon JC, Goldberg M, Iwatsubo Y, Salmi LR, Brochard P.
613 Attributable risk in men in two French case-control studies on mesothelioma and asbestos. Eur J
614 Epidemiol. 2010 Sep 7.
- 615 7. Gilg Soit Ilg A, Goldberg M, Rolland P, Chamming's S, Ducamps S et al. Programme national de
616 surveillance du mésothéliome – Principaux résultats 1998-2006. Saint-Maurice (Fra) : Institut de
617 veille sanitaire, juillet 2009, 24 p. Disponible sur : www.invs.sante.fr
- 618 8. Chamming's S, Clin B, Brochard P, Astoul P, Ducamp S, Galateau-Salle F, Ilg AG, Goldberg M,
619 Gramond C, Imbernon E, Rolland P, Paireon JC. Compensation of pleural mesothelioma in France:

- 620 Data from the French National Mesothelioma Surveillance Programme. *Am J Ind Med.* 2012 Aug
621 21. doi: 10.1002/ajim.22106.
- 622 9. Goldberg M, Imbernon E, Rolland P, Gilg Soit Ilg A, Savès M, de Quillacq A, Frenay C, Chamming's
623 S, Arveux P, Boutin C, Launoy G, Pairon JC, Astoul P, Galateau-Sallé F, Brochard P. The French
624 National Mesothelioma Surveillance Program. *Occup Environ Med.* 2006 Jun;63(6):390-5. Epub
625 2006 Feb 9
- 626 10. Monography: Pathology of malignant mesothelioma; An update of the International
627 Mesothelioma Panel. Editeur F. Galateau-Sallé Springer Verlag.2006
- 628 11. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle
629 PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L,
630 Marchevisky AM, Nicholson A, Roggli V, Travis WD, Wick M. Guidelines for Pathologic Diagnosis of
631 Malignant Mesothelioma: 2012 Update of the Consensus Statement from the International
632 Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Aug 28.
- 633 12. Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Krausz T, Borczuk A, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Galateau-
634 Salle F, Gibbs AR, Gown AM, Hammar SP, Litzky LA, Roggli VL, Travis WD, Wick MR.Guidelines for
635 pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: a consensus statement from the International
636 Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2009 Aug;133(8):1317-31.
- 637 13. Bellocq JP, Arnould L, Chenard MP, Ettore F, Galateau-Sallé F, Michenet P, Michiels JF, Molina T,
638 Penault-Llorca F. Recommendations and quality control in immunohistochemistry. *Ann Pathol.*
639 2009 Nov;29 Spec No 1:S96-7. Epub 2009 Oct 21.
- 640 14. Scherpereel A, Astoul P, Baas P, Berghmans T, Clayson H, de Vuyst P, Dienemann H, Galateau-
641 Salle F, Hennequin C, Hillerdal G, Le Péchoux C, Mutti L, Pairon JC, Stahel R, van Houtte P, van
642 Meerbeeck J, Waller D, Weder W.Guidelines of the European Respiratory Society and the
643 European Society of Thoracic Surgeons for the management of malignant pleural mesothelioma.
644 *Eur Respir J.* 2010 Mar;35(3):479-95. Epub 2009 Aug 28.
- 645 15. Churg A, Galateau-Salle F.The separation of benign and malignant mesothelial proliferations.
646 *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Oct;136(10):1217-26.
- 647 16. Galateau-Sallé F, Attanoos R , Gibbs AR, Burke. L, Astoul.P, Rolland.P, Gilg soit Ilg A, Pairon JC,
648 Brochard P, Begueret H, Vignaud JM, Kerr K, Launoy G, Imbernon E, Goldberg M.
649 Lymphohistiocytoid variant of malignant mesothelioma of the pleura: A series of 22 cases. *Am J*
650 *Surg Pathol*, 2007 31 ;5 :711-6.
- 651 17. Galateau-Sallé F, Copin MC, Delajartre AY, Vignaud JM, Astoul P, Pairon JC, Le Pimpec-Barthes F,
652 Brochard P. [Which criteria for the anatomopathologic diagnosis of malignant pleural
653 mesothelioma?]. *Rev Mal Respir.* 2006 Sep;23(4 Pt :11S37-44.
- 654 18. Galateau-Sallé F, Vignaud JM, Burke L, Gibbs A, Brambilla E, Attanoos R, Goldberg M, Launoy G;
655 Mesopath group. Well-differentiated papillary mesothelioma of the pleura: a series of 24 cases.
656 *Am J Surg Pathol.* 2004 Apr;28(4):534-40.
- 657 19. Rice D, Rusch V, Pass H, Asamura H, Nakano T, Edwards J, Giroux DJ, Hasegawa S, Kernstine KH,
658 Waller D, Rami-Porta R; International Association for the Study of Lung Cancer International
659 Staging Committee and the International Mesothelioma Interest Group. Recommendations for
660 uniform definitions of surgical techniques for malignant pleural mesothelioma: a consensus
661 report of the international association for the study of lung cancer international staging
662 committee and the international mesothelioma interest group. *J Thorac Oncol.* 2011
663 Aug;6(8):1304-12.

- 664 20. de Reyniès A, Jaurand MC, Renier A, Couchy G, Hysi, Elarouci N, Galateau-Sallé F, Copin MC,
665 Hofman P, Cazes A, Andujar P, Imbeaud S, Petel F, Pairon JC, Le Pimpec-Barthes F, Zucman-Rossi
666 J, Didier J. Molecular classification of malignant pleural mesothelioma: Identification of a poor
667 prognosis subgroup linked to the epithelial-to-mesenchymal transition. *Clinical Cancer Research*
668 *accepted*.
- 669 21. Dacic S, Kothmaier H, Land S, Shuai Y, Halbwedl I, Morbini P, Murer B, Comin C, Galateau-Salle F,
670 Demirag F, Zeren H, Attanoos R, Gibbs A, Cagle P, Popper H. Prognostic significance of
671 p16/cdkn2a loss in pleural malignant mesotheliomas. *Virchows Arch*. 2008 Dec;453(6):627-35.
- 672 22. Kothmaier H, Quehenberger F, Halbwedl I, Morbini P, Demirag F, Zeren H, Comin CE, Murer B,
673 Cagle PT, Attanoos R, Gibbs AR, Galateau-Salle F, Popper HH. EGFR and PDGFR differentially
674 promote growth in malignant epithelioid mesothelioma of short and long term survivors. *Thorax*.
675 2008 Apr;63(4):345-51.
- 676 23. Jean D, Daubriac J, Le Pimpec-Barthes F, Galateau-Salle F, Jaurand MC. Molecular changes in
677 mesothelioma with an impact on prognosis and treatment. *Arch Pathol Lab Med*. 2012
678 Mar;136(3):277-93.
- 679 24. Weinbreck N, Vignaud JM, Begueret H, Burke L, Benhattar J, Guillou L, Capron F, Galateau-Salle F.
680 SYT –SSX fusion is absent in sarcomatoid mesothelioma allowing its distinction from synovial
681 sarcoma. *Mod Pathol* 2007;20:617-21
- 682 25. Levallet G, Vaisse-Lesteven M, Le Stang N, Ilg AG, Brochard P, Astoul P, Pairon JC, Bergot E,
683 Zalcman G, Galateau-Sallé F. Plasma cell membrane localization of c-MET predicts longer survival
684 in patients with malignant mesothelioma: a series of 157 cases from the MESOPATH Group. *J*
685 *Thorac Oncol*. 2012 Mar;7(3):599-606.
- 686 26. Andujar P, Pairon JC, Renier A, Descatha A, Hysi I, Abd-Alsamad I, Billon-Galland MA, Blons H, Clin
687 B, Danel C, Debrosse D, Galateau-Sallé F, Housset B, Laurent-Puig P, Le Pimpec Barthes F,
688 Letourneux M, Monnet I, Régnard JF, Validire P, Zucman-Rossi J, Jaurand MC, Jean D. Differential
689 mutation profiles and similar intronic TP53 polymorphisms in asbestos-related lung cancer and
690 pleural mesothelioma. *Mutagenesis*. 2013 Feb 22

691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708

709

710 **Figure 1 : Carte des départements couverts par le PNSM**

711



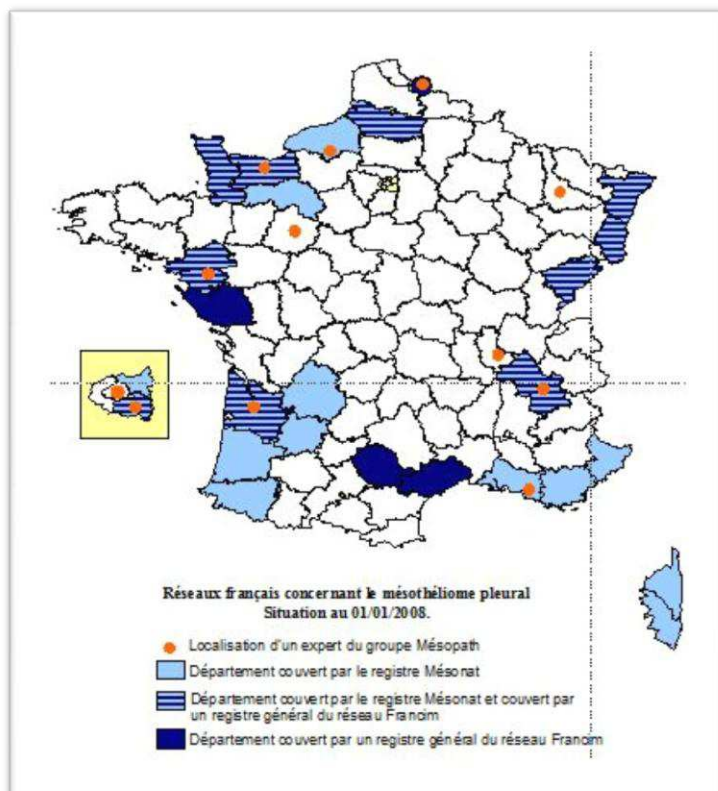
712

713

714

715

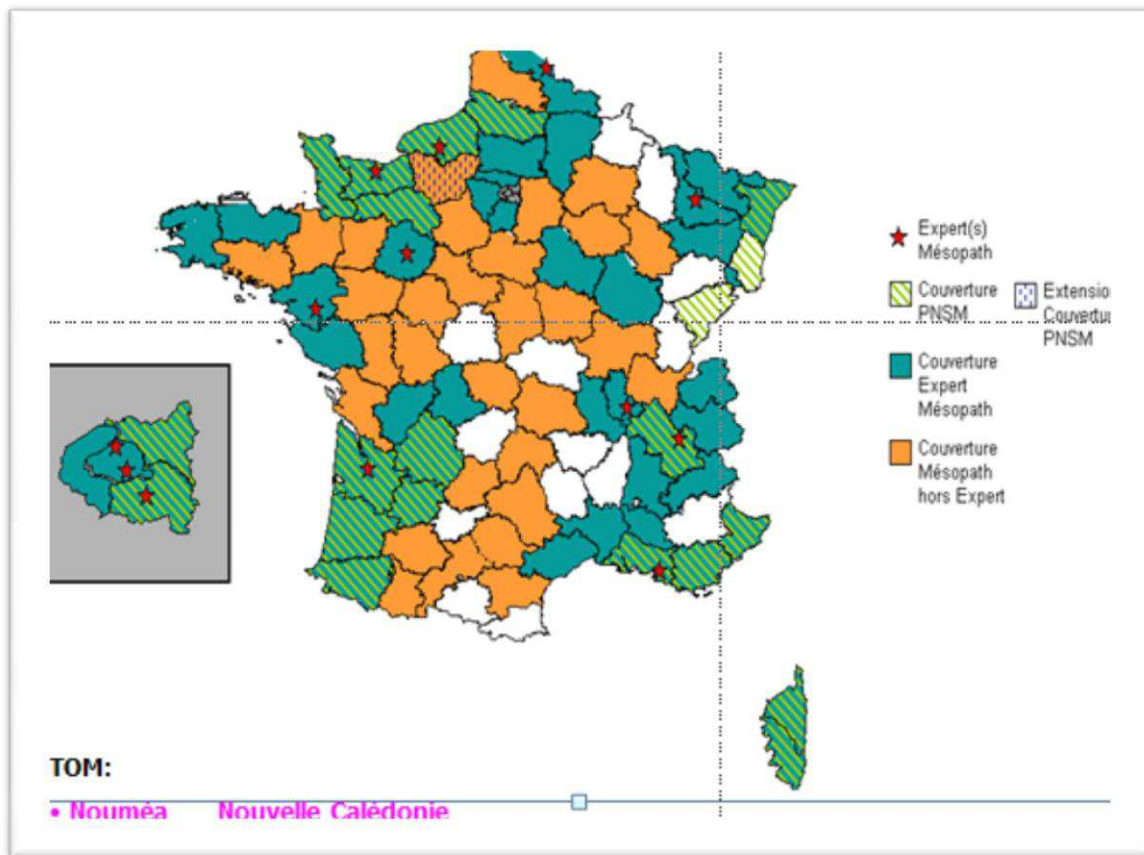
716 **Figure 2 Carte des départements couverts par le registre MESONAT**



717

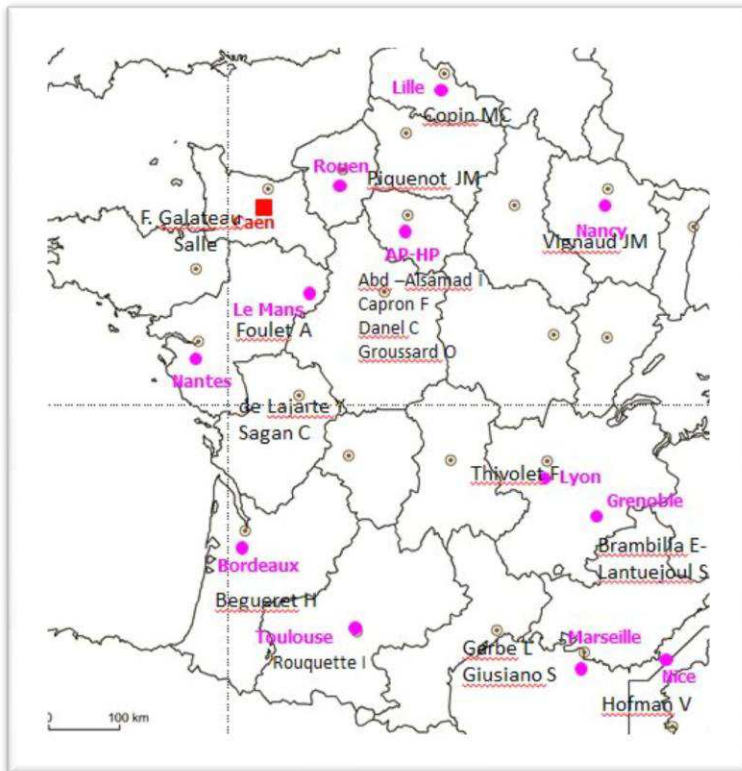
718
719
720
721

Figure 3 : Carte des départements couverts par le CNR MESOPATH



722
723

Figure 4 : Liste des experts MESOPATH(4A et 4B)



724

Experts	Centre régional	Année d'entrée
I abdalsamad	IDF	1995
H. Begueret	Aquitaine	1995
E Brambilla	Grenoble	1995
F Capron	IDF	1981
MC Copin	Nord Pas de Calais	2000
C Danel	IDF	2011
AY de Lajartre	Loire Atlantique	1972
E Foulet- Roge	Sarthe	2000
F Galateau Salle	CNR national	1982
L Garbe	PACA	1990
O Groussard	IDF	1995
S Giusiano	PACA	2013
V Hofman	PACA	2011
S Lantuejoul	Rhône Alpes	2011
JM Piquenot	Haute Normandie	1995
I Rouquette	Garonne	2011
S Sagan	Loire Atlantique	2008
F Thivolet-Bejui	Rhône Alpes	1995
JM Vignaud	Lorraine	1995

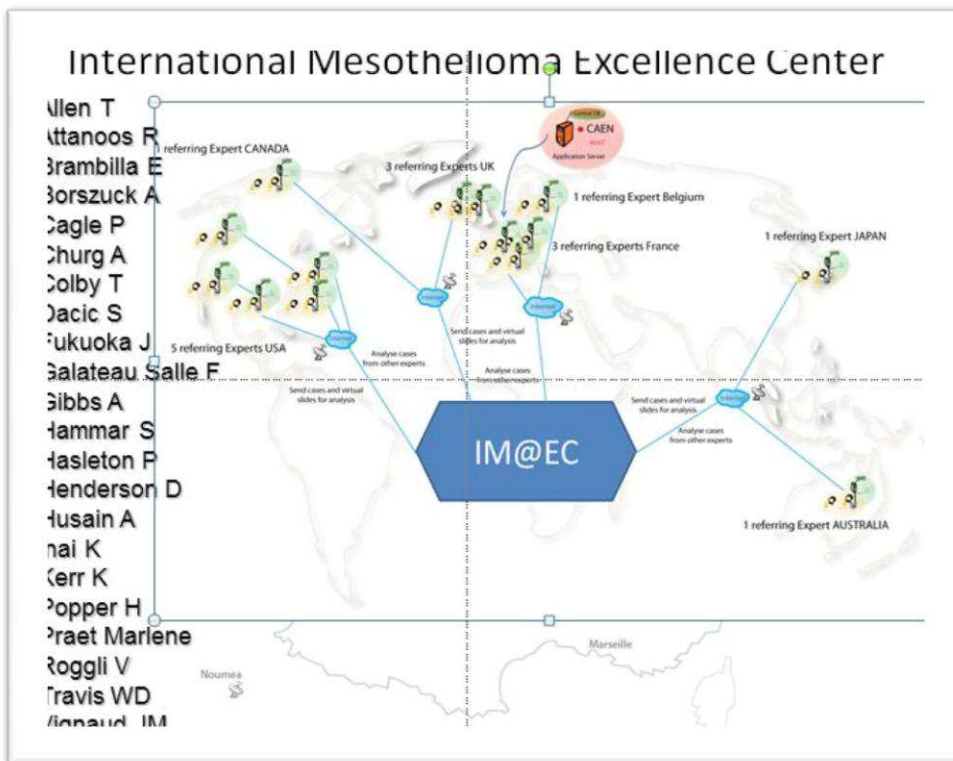
725

726

727

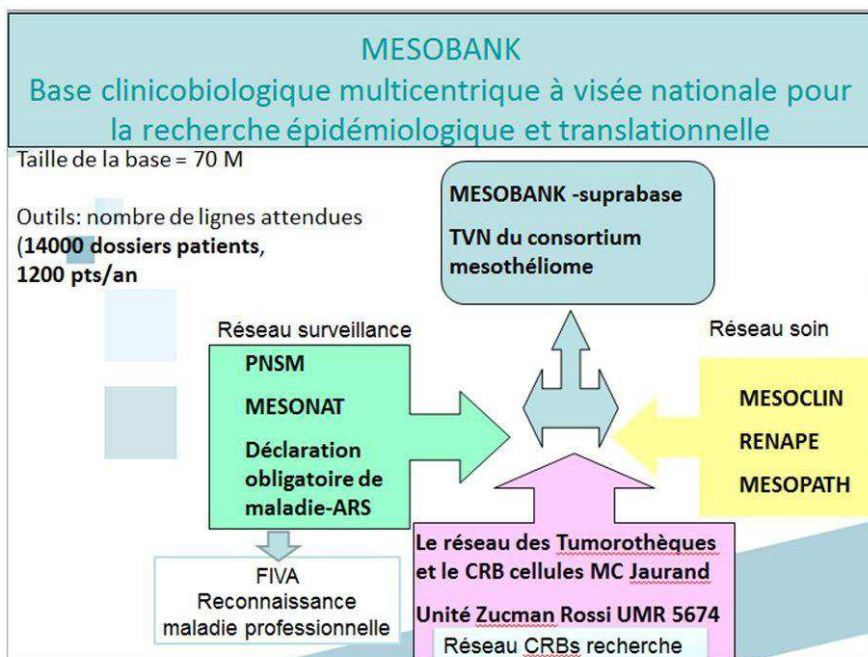
728
729
730
731

732 **Figure 5 : Liste des experts internationaux**



733
 734
 735
 736
 737
 738
 739

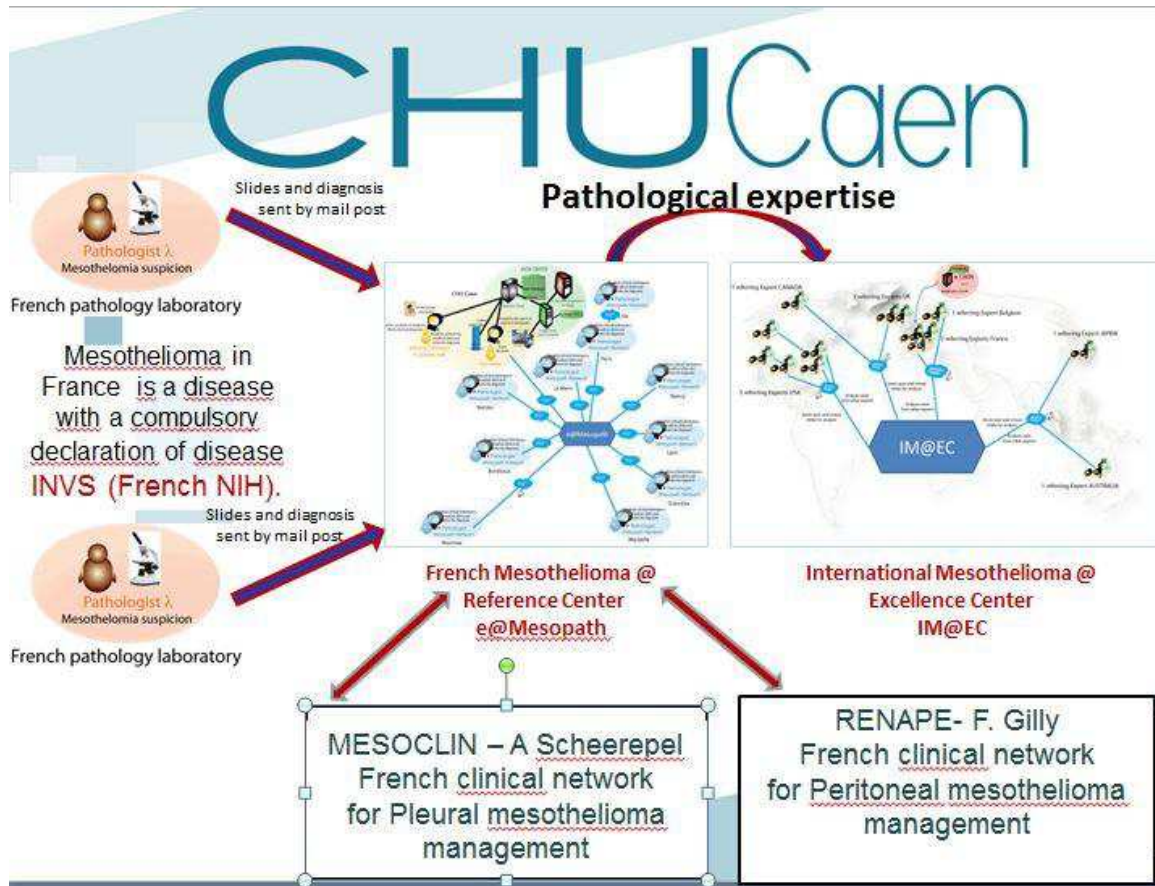
Figure 6 : MESOBANK



740
 741
 742

743
744
745

Figure 7: fonctionnement des CNRs cliniques et anatomopathologiques



746
747
748