

Case report août 2010

Service de Médecine Interne, Service d'Oncologie
Département de Médecine Interne, CHUV Lausanne

A. Miéville, G. Maillard-Dewarrat, J. Bauer

Une ascite peu ordinaire...

An unusual ascites...

Résumé

La découverte d'une ascite en médecine interne ambulatoire ou hospitalière est relativement fréquente. Toutefois, le diagnostic différentiel s'étend parfois à des pathologies plus rares qu'il convient d'investiguer rapidement afin de débiter un traitement et d'améliorer le pronostic du patient. Nous présentons le cas d'un patient de 50 ans avec une ascite d'apparition progressive dans le contexte d'une carcinose péritonéale avec un diagnostic histopathologique de mésothéliome malin péritonéal.

Présentation du cas

Un patient âgé de 50 ans, biologiste dans la recherche sur colorants alimentaires, sans antécédent notoire hormis une HTA traitée, est hospitalisé dans le contexte d'une augmentation progressive du périmètre abdominal depuis quatre mois responsable d'une gêne abdominale, une inappétence et une dyspnée d'effort. Le status met en évidence un volumineux abdomen, laissant suspecter une quantité importante d'ascite, et la présence d'oedèmes des membres inférieurs bilatéraux prenant le godet jusqu'à mi-mollet. Le reste de l'examen est sans particularité. Au laboratoire, l'hémogramme montre une anémie normocytaire normochrome à 122 g/l régénérative, une lymphopénie à 1,17 G/l, ainsi qu'une légère thrombocytose à 463 G/l. Les électrolytes, les fonctions rénale et hépatique sont dans la norme. Le bilan est complété par une échographie abdominale et un scanner thoraco-abdominal (Fig. 1) qui confirment la présence d'une ascite de plusieurs litres et montrent un aspect radiologique de carcinose péritonéale avec plusieurs remaniements pseudo-nodulaires du péritoine, principalement dans les régions sous-diaphragmatique et abdominale inférieure. L'aspect du foie est normal et une thrombose porte écartée.

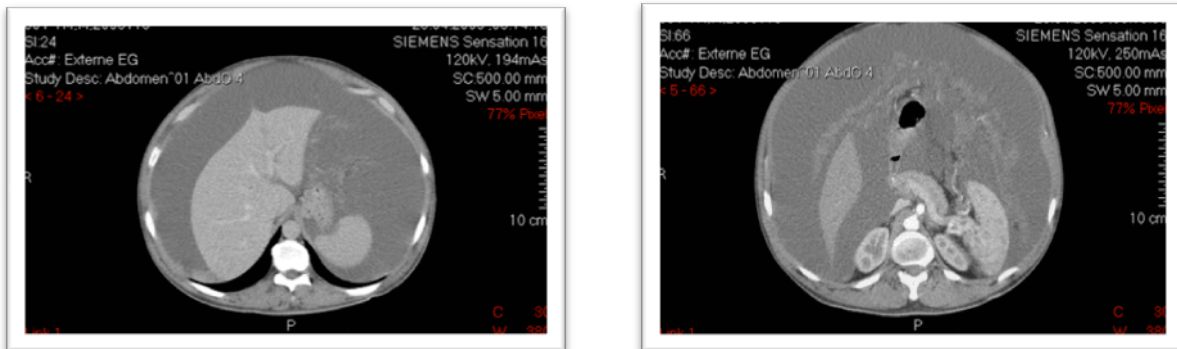


Fig 1 : CT thoraco-abdominal du patient montrant une quantité importante d'ascite et un aspect pseudonodulaire du péritoine

Diagnostic différentiel

En présence d'une importante ascite avec un aspect radiologique de carcinose péritonéale sans lésion tumorale ni atteinte hépatique objectivable au CT thoraco-abdominal, une première ponction d'ascite est pratiquée ramenant un liquide exsudatif. La cytologie révèle un épanchement lymphocytaire aspécifique et des cellules mésothéliales réactives sans cellules malignes. A ce stade, le diagnostic différentiel reste ouvert entre un processus inflammatoire non spécifique, un processus infectieux notamment tuberculeux, une maladie lymphoproliférative lymphocytaire low grade type LLC ou un processus tumoral carcinomateux. (Tab. 1)

Tab. 1 : Etiologies d'une ascite

Etiologie (%)	Particularités
Cirrhose (81 %)	
Néoplasies (10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinomatose péritonéale • Métastases hépatiques diffuses avec hypertension portale • Mésothéliome péritonéal malin • Carcinome hépatocellulaire • Ascite chyleuse (lymphome) • Carcinome papillaire séreux du péritoine (femme)
Insuffisance cardiaque (3%)	
Tuberculose (2%)	
Dialyse (1%)	
Maladie pancréatique (1%)	
Autres (2%)	
- Infectieuse	<ul style="list-style-type: none"> • Parasites : amibiase, ascaris • Bactéries : brucella, salmonella, chlamydia, tropheryma whippeli, clostridium difficile • Virus : HIV
- Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> • Amyloïdose • Syndrome de Castelman • Hématopoïèse extramédullaire • Syndrome hémophagocytaire • Histiocytose X • Mastocytose
- Divers	<ul style="list-style-type: none"> • Gynécologique : GEU, endométriose, syndrome d'hyperstimulation ovarienne • Maladie de Crohn • Maladie de Gaucher • Myxoedème • Lésion lymphatique post opératoire • Lésion urétérale post opératoire • Lupus érythémateux disséminé

Une maladie lymphoproliférative est raisonnablement écartée par l'imagerie sans adénopathies diffuses, mais avec une atteinte péritonéale unique, habituellement absente dans les lymphomes. Une analyse immunophénotypique du sang périphérique confirme l'absence d'élément pour un syndrome lymphoprolifératif B. Une sous-typisation lymphocytaire par cytométrie de flux du liquide d'ascite met en évidence un matériel riche en lymphocytes T avec présence d'une population B CD20 positive mais sans évidence de monoclonalité.

Un processus tumoral carcinomateux est recherché par une gastroscopie et colonoscopie qui se révèlent négatives. De plus, en cas de néoplasie primaire du tube digestif avec ascite, des métastases hépatiques et des adénopathies sont fréquemment retrouvées.

Une tuberculose péritonéale est exclue par la clinique, les cultures et le Baar négatifs, l'aspect radiologique (habituellement épaissement péritonéal homogène, adénopathies avec nécrose centrale, ascite et splénomégalie) et plus tard la confirmation histopathologique.

Diagnostic

La clé du diagnostic sera fournie, par l'aspect cytologique et l'immunomarquage lors d'une deuxième ponction d'ascite, montrant une prolifération mésothéliale fortement atypique suggérant le diagnostic de mésothéliome péritonéal (positivité pour les marqueurs mésothéliaux D2-40, cytokératines 5/6, calrétinine et partiellement pour WT-1). Le contenu en ADN de 315 noyaux à partir du frottis d'ascite analysé par cytométrie statique présente un pic principal diploïde ne nous permettant pas de déterminer la bénignité ou la malignité de la lésion, raison pour laquelle nous complétons le bilan par une laparoscopie à but diagnostic. Le status opératoire met en évidence de multiples implants péritonéaux d'aspects blanchâtres et fibreux dans les quatre quadrants, sur le péritoine pariétal ainsi que sur le mésentère et la surface du foie (Fig. 2).

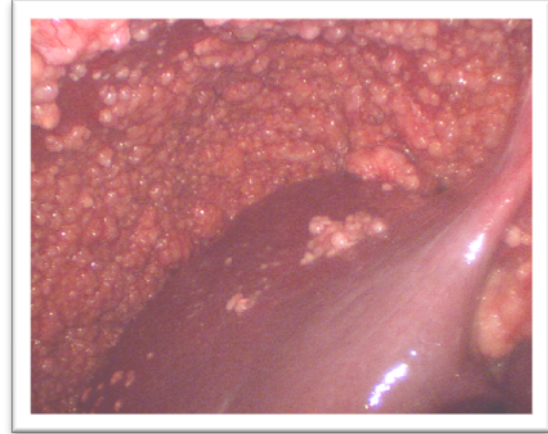


Fig. 2 : Status opératoire du patient montrant de multiples implants péritonéaux

Sur les coupes histologiques, une prolifération tumorale d'allure épithélioïde forme des massifs, des papilles et des structures glandulaires. Les cellules tumorales, après démasquage antigénique, fortement et diffusément positives pour calrétinine, ainsi que l'invasion stromale, nous permettent de retenir le diagnostic définitif de mésothéliome péritonéal épithélial diffus. (Fig. 3a,3b)

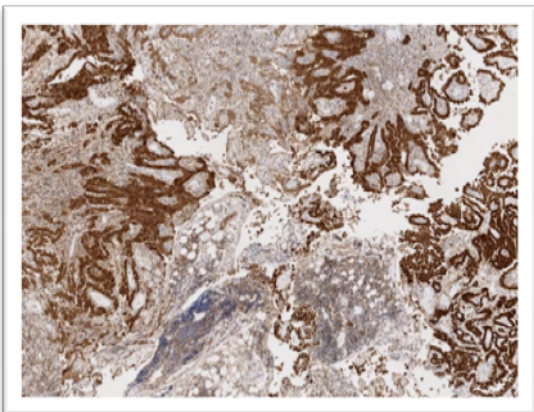


Fig. 3a : immunomarquage calrétinine 40x

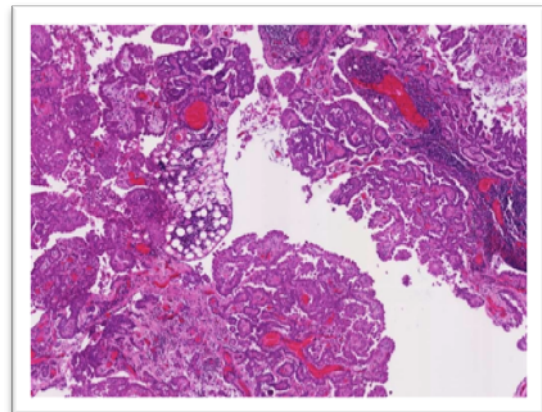


Fig. 3b : coloration H-E 40x

Discussion

Epidémiologie et clinique

Le mésothéliome malin (MM) est une néoplasie des membranes séreuses de la plèvre (65-70%), du péritoine (30%), plus rarement du péricarde (1-2%) ou de la tunique vaginale testiculaire [2], avec dans les pays industrialisés une incidence entre 0,5-3 cas/million/an chez l'homme et entre 0,2-2 cas/million/an chez la femme [3,4]. La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 50 et 69 ans avec une prédominance masculine [1]. L'amiante est le principal carcinogène reconnu dans la pathogenèse de toutes les formes de MM. Le risque de développer un MM au cours de la vie chez les travailleurs exposés à l'amiante s'élève à environ 10% avec une période de latence entre l'exposition et le développement d'un MM péritonéal d'environ 20 à 30 ans contre 30 à 40 ans pour le MM pleural [2]. Bien qu'il constitue un facteur de risque évident, le lien entre l'exposition à l'amiante et le MM péritonéal (58%) est moins fort que pour le MM pleural (88%) surtout chez les femmes (23% pour les deux types), avec une dose cumulative plus importante [5,6]. Comme autres facteurs de risques, un traitement ciblé de radiothérapie ou une exposition à d'autres fibres minérales (érionite) sont rapportés [8], tout comme une étiologie infectieuse, papovavirus, simian virus 40 (SV40), dont des séquences ADN ont été retrouvées dans un grand nombre de MM pleuraux et péritonéaux [2,5,7].

Aucun symptôme – distension abdominale (31% des patients), douleurs ou inconfort abdominal (33%), nausées, dyspnée, anorexie et perte pondérale- n'est spécifique du MM péritonéal, ce qui explique le diagnostic souvent tardif [9]. Quelques cas sont découverts de manière fortuite à la suite d'une laparoscopie pour une autre indication. Les MM peuvent être classifiés cliniquement en deux sous-types : diffus et localisé [5]. Le MM péritonéal diffus (la majorité des cas), s'étendant à l'ensemble de la cavité abdominale, se manifeste par le développement d'ascite (wet type) ou par une progression tumorale douloureuse dans la cavité abdominale (dry painful type). La perte pondérale, associée en particulier à une augmentation progressive du périmètre abdominal, est un signe de mauvais pronostic. Les MM péritonéaux localisés, moins fréquents, se présentent comme une masse focale qui peut envahir localement et s'étendre dans les organes adjacents. Les patients signalent avant tout des douleurs localisées, une masse abdominale ou pelvienne palpable, se compliquant parfois d'une obstruction ou perforation intestinale. La thrombocytose représente le syndrome

paranéoplasique le plus souvent retrouvé (78%) au côté de thromboses, fièvre, hypoglycémie, hépatopathies, anémie hémolytique Coombs positif et wasting syndrome [1].

Diagnostic

Le CT-scan ou l'IRM abdominal représentent les examens initiaux les plus utiles, bien que non spécifiques (ascite, infiltration tumorale diffuse et étendue de la cavité péritonéale, épaississement irrégulier et nodulaire du péritoine -sheetlike fashion-, aspect d'omental cake ou plus rarement masse intrapéritonéale bourgeonnante isolée) [8,10]. Le CT/IRM donne des informations sur l'étendue de la maladie, malgré une tendance à la sous-estimation, et contribue à la décision thérapeutique.

Les marqueurs tumoraux n'ont aucune valeur diagnostic, mais peuvent être utiles pour suivre la réponse au traitement [10]. Le CA-125 et le CA 15-3 (sensibilité diagnostic de 53,5% respectivement 48,5%) sont parfois élevés avec souvent une corrélation entre des taux élevés et une progression tumorale [14]. Les serum mesothelin-related protein (SMRP) et osteopontin semblent être d'une certaine valeur comme nouveaux marqueurs tumoraux dans le MM bien que limités à certains sous-types (épithélial et biphasique). SMRP est élevé chez 71% des patients avec un MM mais également dans le cancer ovarien. La sensibilité et la spécificité de l'osteopontin sont de 84,6 % et 88,4% respectivement ce qui est prometteur [2]. Ces marqueurs encore sujets de recherche ne sont pas effectués de routine.

Une gastroscopie et colonoscopie permettent d'exclure une néoplasie gastrique ou colique.

L'analyse cytologique du liquide d'ascite, souvent non conclusive et d'un faible rendement, est d'une utilité diagnostic limitée [1]. La différenciation entre prolifération bénigne ou maligne des cellules mésothéliales peut être difficile. La cytologie ne permet pas d'établir l'invasion stromale dans le péritoine ou les viscères sous-jacents, le paramètre définissant la malignité [8]. Une biopsie à l'aiguille guidée par CT ou par laparoscopie (examen diagnostic de choix), effectuée avec une extrême précaution en raison du risque de dissémination tumorale sur le trajet de biopsie, est souvent nécessaire afin d'établir le diagnostic histologique et immunohistochimique de certitude. Macroscopiquement, le MM péritonéal est caractérisé par des milliers de nodules tumoraux de taille et de consistance variables diffusément disséminés à travers la cavité péritonéale. Ces lésions peuvent aller de nodules diffus subcentimétriques à de grandes masses nodulaires qui s'étendent en feuillets et confluent pour former des plaques et des masses, remplaçant l'omentum, encerclant

circonférentiellement l'intestin et envahissant les organes solides, le mésentère et le diaphragme [5]. Lorsque ces tumeurs, parfois avec une consistance gélatineuse, selon le contenu en acide hyaluronique, progressent, elles interrompent les lymphatiques péritonéaux et produisent un liquide exsudatif résultant en ascite.

L'examen microscopique permet de distinguer 3 sous-types histologiques : épithélial, sarcomatoïde, et biphasique. Le sous-type épithélial, le plus fréquent, peut former quatre différentes variantes histologiques : tubulaire, papillaire, diffus et deciduoïde (cytoplasme éosinophile abondant) [2,15]. Les cellules ressemblent à des cellules mésothéliales normales plates ou cuboïdes avec un noyau monotone, les figures mitotiques sont peu fréquentes. Le sous-type sarcomatoïde, caractérisé par des atypies cytologiques sévères et une importante activité mitotique, a un agencement fasciculaire et storiforme diffus. Le sous-type biphasique est composé d'éléments épithélioïdes et sarcomatoïdes avec des atypies cytologiques modérées à sévères. La distinction entre ces différents sous-types a une valeur pronostic, les tumeurs avec une composante sarcomatoïde ayant le pronostic le plus sombre [1,2].

Aucun marqueur immunohistochimique n'est spécifique pour le MM mais certains permettent de le différencier de tumeurs plus fréquentes comme un adénocarcinome métastatique, un carcinome séreux primaire péritonéal ou un sarcome des tissus mous avec parfois une apparence histologique similaire. Le MM péritonéal est positif pour les marqueurs histologiques suivants : EMA, calretinine, WT-1, cytokeratin 5/6, anti-mesothelial cell antibody-1, thrombomodulin et mesothelin et négatifs pour les autres marqueurs d'adénocarcinome incluant CEA, LeuMi, Ber-Ep4, B72.3, Bg8, et MOC-31 [1,2,16].

Traitement

En présence d'une pathologie rare et hétérogène dans son comportement clinique et au pronostic variable, avec des essais cliniques de petite taille et des études randomisées difficiles à obtenir, il n'existe pas de consensus dans le traitement du MM péritonéal. Actuellement, les méthodes les plus courantes incluent la chirurgie palliative, la chimiothérapie, la chimiothérapie intrapéritonéale et la chirurgie de cytoréduction avec chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire.

La chirurgie de cytoréduction combinée à une chimiothérapie intrapéritonéale périopératoire se révèle actuellement le traitement de choix pour des patients sélectionnés (volume tumoral

limité, sans évidence d'extension extrapéritonéale, un bon status de performance et une maladie résiduelle minimale après cytoréduction chirurgicale complète (dépôts < 2-2,5 mm)) [5]. La chimiothérapie périopératoire implique une chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique (cisplatine et doxorubicine administrés pendant 90 min à 46°) suivie d'une chimiothérapie postopératoire précoce (paclitaxel). L'effet hyperthermique permet d'augmenter l'effet cytotoxique de la chimiothérapie et d'en améliorer la profondeur de pénétration tissulaire [2,8].

Une étude [11] a suivi 70 patients traités par chirurgie de cytoréduction, chimiothérapie intrapéritonéale et chimiothérapie précoce postopératoire et obtenu une survie médiane de 58 mois et un taux de survie à 1, 3 et 5 ans de 82%, 57% et 49% respectivement. Les facteurs pronostics identifiés dans une analyse univariée furent la qualité de la cytoréduction, l'histologie (épithélial plus favorable que sarcomatoïde), le taux de mitoses, les découvertes radiographiques sur le CT préopératoire et le sexe féminin. Le seul facteur associé indépendamment avec une amélioration de la survie dans une analyse multivariée était la taille des noyaux cellulaires [12].

Pour les patients non candidats à une résection chirurgicale préalable, la chimiothérapie systémique reste le traitement de choix. Une combinaison de pemetrexed et cisplatine a été associée avec une survie médiane de 13 mois [13] . La plupart des essais chimiothérapeutiques ont été conduits chez des patients avec MM pleuraux. Bien que les MM péritonéaux soient différents dans l'expression des gènes et la physiopathologie, l'efficacité de la chimiothérapie semble similaire dans les deux conditions.

Conclusion

Face à un patient présentant une ascite inaugurale sans signe d'hépatopathie, il convient de suspecter un processus néoplasique péritonéal particulièrement si une perte de poids est associée. Le caractère non spécifique des symptômes retarde souvent considérablement le diagnostic. Le temps moyen entre le début des symptômes et le diagnostic est de 122 jours avec une pathologie souvent déjà dramatiquement avancée au moment du diagnostic. L'imagerie par CT est nécessaire afin de préciser l'étendue des lésions et les possibilités de résection chirurgicale mais l'histopathologie et l'immunohistochimie restent le plus souvent indispensables pour établir un diagnostic définitif.

Pour revenir à notre patient, une anamnèse ciblée n'a pas permis de mettre en évidence d'exposition à l'amiante. L'étendue des lésions en nombre et en taille impliquant l'ensemble de la cavité abdominale a écarté initialement une approche chirurgicale. Une chimiothérapie systémique palliative comprenant cinq cures de cisplatine 75 mg/m² / pemetrexed 500 mg/m² suivies de trois cures de pemetrexed seul a été initiée en première intention permettant une stabilisation clinique après cinq mois de traitement. Le patient a pu par la suite bénéficier d'une péritonectomie partielle (subdiaphragmatique, petit bassin, méso de l'intestin grêle et du côlon) avec chimiothérapie intrapéritonéale hypertherme (doxorubicine et cisplatine à 42° durant 90 minutes) assurant un bon debulking mais non une résection complète. Vu la forte probabilité d'une récurrence clinique, une monochimiothérapie postopératoire de pemetrexed a été proposée permettant à ce jour de maintenir la rémission clinique.

Remerciements :

Nous remercions vivement le Dr S. Romy chef de clinique du service de Chirurgie viscérale du CHUV pour la mise à disposition des photographies peropératoires ainsi que le Dr S. Schaefer médecin assistant à l'Institut de Pathologie du CHUV pour les images histopathologiques.

Bibliographies

1. Alessio Brida, MD, Ilaria Padoan, MD, Roberto Mencarelli, MD, Mauro Frego, MD: Peritoneal Mesothelioma: a Review. *Medscape General Medicine*. 2007; 9(2):32.
2. Terence C. Chua, BScMed (Hons), Tristan D. Yan, BSc (Med), MBBS, PhD, David L. Morris, MD, PhD. Peritoneal mesothelioma: current understanding and management. *Surgical Biology for the clinician*. *Can J Surg*, Vol 52, No. 1, February 2009.
3. P. Boffetta. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Annals of Oncology* 18: 985-990, 2007.
4. SEER Cancer Statistics Review – Mesothelioma. http://seer.cancer.gov/csr/1995_2007/results_merged/sect_17_mesothelioma.pdf (accessed on 8-23-2010)
5. H Richard Alexander, Jr, MD : Malignant peritoneal mesothelioma. Uptodate : last literature review for version 18.2 : mai 2010

6. Spirtas R, Heineman EF, Bernstein L, et al. Malignant mesothelioma: attributable risk of asbestos exposure. *Occup Environ Med.* 1994 Dec; 51(12): 804-11
 7. Ramael M, Nagels J, Heylen H, De Schepper S. et al: Detection of SV40 like viral DNA and viral antigens in malignant pleural mesothelioma. *Eur Respir J* 1999 Dec; 14(6): 1381-6
 8. R. Hassan, R. Alexander, K. Antman, P. Boffetta et al: Current treatment options and biology of peritoneal mesothelioma: meeting summary of the first NIH peritoneal mesothelioma conference. *Annals of Oncology* 17: 1615-1619, February 2006
 9. Acherman YI, Welch LS, Bromley CM, Sugarbaker PH. Clinical presentation of peritoneal mesothelioma. *Tumori.* May-June 2003; 89(3): 269-73
 10. Mahmut Kebapci, Eser Vardareli, Baki Adapinar et al. CT findings and serum CA 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma: report of 11 new cases and review of the literature. *Eur Radiol* (February 2003) 13: 2620-2626
 11. T.D. Yan, G. Edwards, R. Alderman, H. Sugarbaker et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma- a prospective study of 70 consecutive cases. *Annals of Surgical Oncology* 14(2) :515-525, 2006
 12. T.D. Yan, E.A. Brun, C.A. Cerruto et al. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Sur Oncol* 2007 ; 14 :41
 13. Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma : outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 2005 ;7:40
 14. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Circulating CA 125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2007 ; 14:500-8
 15. Baker PM, Clement PB, Young RH. Malignant peritoneal mesothelioma in women : a study of 75 cases with emphasis on their morphologic spectrum and differential diagnosis. *Am J Clin Pathol.* 2005 ;123 :724-737
 16. Takeshima Y, Amatya VJ, Kushitani K, Inai K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 2008 ; 130 :771
- De Pangher Manzini V, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M, Mali. Malignant peritoneal mesothelioma : a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol.* 2009 Jul 27.

