

Cancer du col utérin et épanchement péricardique

Uterine cervical carcinoma and pericardial effusion

**B. Vokaer¹, J.-P. Machiels², F. Vansnick³, C. Castaigne⁴, F. Feoli⁵,
A. Dediste⁶ et J.-P. Sculier¹**

¹Unité de Soins Intensifs, Institut Jules Bordet, ²Département d'Oncologie médicale, Clinique universitaire Saint-Luc, ³Service de Radiologie, Institut Jules Bordet, ⁴Service PET-CT, IRIS, ⁵Service d'Anatomie Pathologique, Institut Jules Bordet, ⁶Service de Microbiologie, C.H.U. Saint-Pierre

RESUME

Une patiente de 64 ans est traitée par chimiothérapie pour un cancer du col utérin avec adénopathies abdominales et thoraciques connues. Elle est admise aux Soins Intensifs dans un contexte de fièvre et de tamponnade cardiaque secondaire à un volumineux épanchement péricardique. Aucun diagnostic précis ne sera apporté par l'analyse du liquide ou l'histologie du péricarde. Une mise au point complémentaire est réalisée et le diagnostic différentiel des épanchements péricardiques est discuté dans le contexte d'une affection néoplasique.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 439-44

ABSTRACT

A 64 year-woman has been treated by chemotherapy for a uterine cervical carcinoma with known pathological lymph nodes in the abdomen and in the thorax. She is admitted in our Intensive Care Unit for fever and cardiac tamponade attributed to a large pericardial effusion. No diagnostic could be concluded from the analysis of the liquid or the pericardial biopsy. Complementary investigations are performed and the differential diagnosis of pericardial effusion is discussed in the context of a neoplastic disease.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 439-44

Key words : *uterine cervical carcinoma, pericardial effusion*

PRESENTATION CLINIQUE (B. VOKAER)

Une patiente camerounaise de 64 ans, vivant en Belgique depuis un an, se présente au Service des Urgences pour une douleur thoracique d'apparition progressive dans le cadre d'une néoplasie du col utérin en généralisation ganglionnaire abdominale et thoracique. Cette tumeur cervicale a été diagnostiquée deux ans plus tôt et infiltrait le vagin, le rectum et les paramètres entraînant une hydronéphrose gauche (stade FIGO 3b). Aucune adénopathie n'a été détectée. Un traitement par radiothérapie externe et curiethérapie a permis une nette régression de la masse avec rémission de la maladie pendant un an. Ensuite, une exacerbation des douleurs pelviennes et une fièvre d'origine indéterminée conduisent à la réalisation d'un bilan. La tomographie par émission de positrons (TEP) détectent de multiples adénopathies rétropéritonéales, médiastinales et

susclaviculaires droites (Figure 1), tandis que la tumeur primitive du petit bassin ne montre aucun signe de récurrence. Le bilan osseux ne montre pas de métastase, l'échographie cardiaque et le fond d'œil sont normaux. L'intradermoréaction démontre une induration de 20 mm sans érythème. Une ponction-biopsie des ganglions thoraciques par écho-endoscopie sera non contributive en raison de la quantité insuffisante de matériel ganglionnaire obtenu. Finalement, la fièvre va se résoudre spontanément et une chimiothérapie à base de carboplatine et paclitaxel sera administrée pour un total de 7 cycles. L'évaluation par TEP (Figure 1) et TDM après 3 cycles démontre : 1) la disparition complète des foyers rétropéritonéaux ; 2) l'apparition de nouvelles adénopathies cervicales à droite ; 3) une situation mitigée au niveau médiastinal avec l'apparition de certains ganglions et la disparition d'autres. Par ailleurs, on observe une chute significative de l'ACE (antigène carcino-embryonnaire) et du CA 19-9 qui

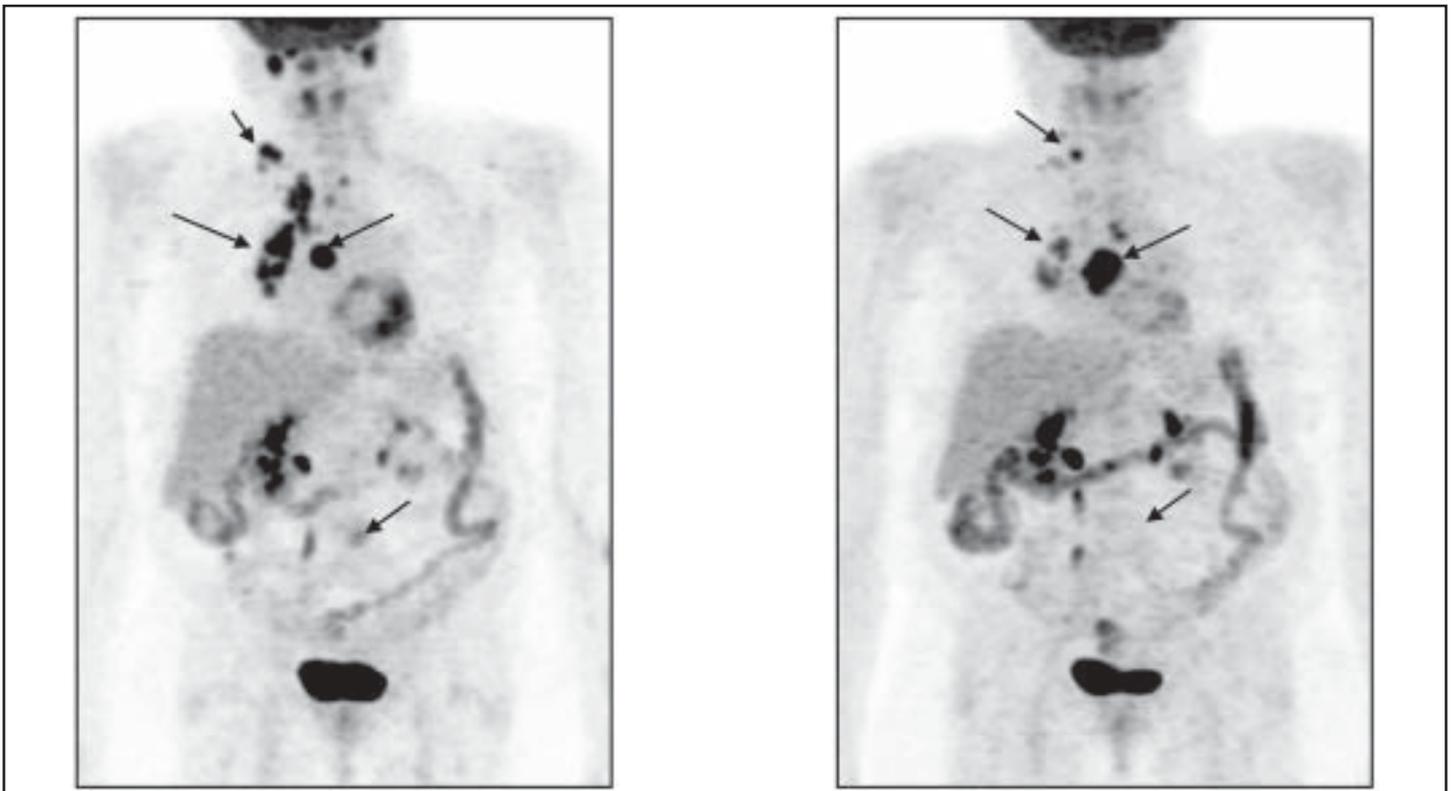


Figure 1 : Un an après stabilisation de la maladie (image de gauche), la tomographie par émission de positrons montre plusieurs hypercaptations ganglionnaires sus- et sous-diaphragmatiques. Après 3 et 7 cycles de chimiothérapie (image de droite), le foyer sous-diaphragmatique ainsi que certains foyers hilaires et para-trachéaux droits disparaissent. Par contre, de nouvelles captations sont apparues aux niveaux cervical droit et para-trachéal gauche et la lésion sous-carinaire a progressé en taille.

passent respectivement de 90 à 28 unités et de 4 à 2,8 unités. A la lumière de ces différents éléments, 4 cycles supplémentaires seront administrés sans changer les résultats.

Dans les antécédents, on note de l'hypertension artérielle, une embolie pulmonaire et une œsophagite à *Helicobacter pylori*. Ces deux derniers points ont été diagnostiqués, par hasard, lors des bilans de contrôle. Il n'existe pas d'habitude alcoolo-tabagique, ni d'allergie. Le traitement chronique de la patiente comporte la tinzaparine (175 U/kg/j), l'oméprazole (40 mg/j), le sulfate de morphine (2 x 10 mg/j) et la gabapentine (1.200 mg/j).

Depuis une semaine, la patiente décrit une douleur rétrosternale continue, augmentant à l'inspiration, n'irradiant pas et sans relation avec l'effort. Il existe une toux sèche depuis deux semaines ainsi qu'une dyspnée pour des efforts minimes. A l'examen, on note une température supérieure à 38 °C à plusieurs reprises. La tension artérielle est de 120/80 mmHg avec une chute de 10 mmHg en systolique lors de l'inspiration, les jugulaires sont turgescents et il existe un œdème des membres inférieurs. La palpation hépatique révèle un hypocondre droit sensible et la présence d'un reflux hépato-jugulaire sans hépatomégalie. On constate une adénopathie cervicale droite mobile et non douloureuse d'environ 2,5 cm.

Au niveau des examens complémentaires, la biologie indique notamment un syndrome inflammatoire important (Tableau). L'électrocardiogramme signe un

rythme sinusal normal tandis que la radiographie standard du thorax révèle une silhouette cardiaque nettement élargie en " bouteille de chianti " (Figure 2). L'échocardiographie confirme un volumineux épanchement péricardique qui perturbe l'hémodynamique. On procède alors au drainage chirurgical en urgence d'un liquide sérosanglant qui contient 6,1 g/dl de protéines, 91 mg/dl de glucose et 665 globules blancs/mm³ dont 82 % de lymphocytes.

Tableau : Résultats principaux de la biologie à l'admission.

	Valeurs mesurées	Valeurs normales
Hémoglobine (g/dl)	8,6	12-16
Volume corpusculaire moyen (fl)	72	80-100
Leucocytes (x 10 ³ /mm ³)	4.950	3,5-11
Polynucléaires neutrophiles (10 ³ /mm ³)	3.740	1,5-6,7
Fibrinogène (mg/dl)	667	200-400
GOT (UI/l)	33	2-47
GPT (UI/l)	39	6-34
gGT (UI/l)	105	5-36
Phosphatase alcaline (UI/l)	344	10-325
Bilirubine totale (mg/dl)	0,5	0,2-1,2
Protéine C-réactive (mg/l)	234	< 10

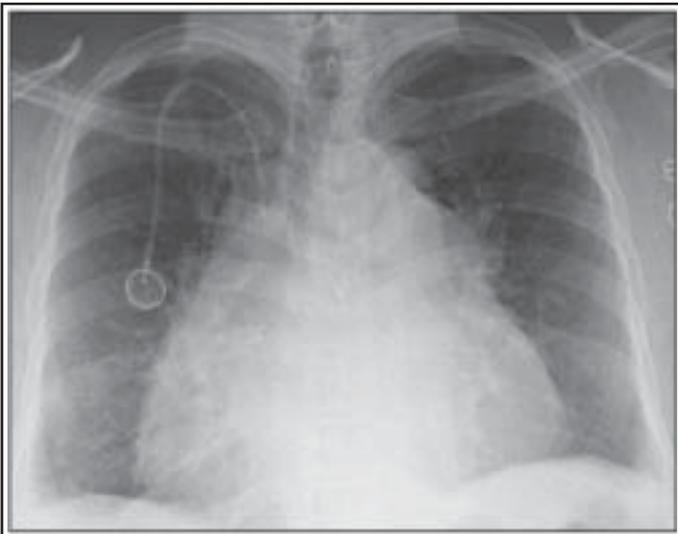


Figure 2 : Radiographie thoracique de face montrant un élargissement majeur de la silhouette cardiaque qui évoque l'aspect en " bouteille de chianti ".

Aucune cellule néoplasique n'est décelée. L'examen direct et la culture bactériologique de ce liquide reviennent négatifs pour les germes aérobies, anaérobies, les champignons, le cytomégalovirus et l'herpès simplex. Les recherches de mycobactéries par microscopie et par PCR se sont également révélées négatives. Les sérologies pour HBV, HCV, HIV, coxsackies, adénovirus et entérovirus sont négatives alors qu'elles suggèrent un contact ancien (IgG+, IgM) pour chlamydia, mycoplasma et toxoplasma. Le bilan auto-immun comprenant le dosage de l'ECA et la recherche de facteur rhumatoïde, du facteur antinucléaire et des ANCA s'est avéré non fructueux. Le péricarde est soumis à l'examen anatomo-pathologique qui note une réaction inflammatoire subaiguë non spécifique sans formation granulomateuse ni infiltration néoplasique. Des colorations par PAS et de Ziehl n'ont pas mis en évidence de micro-organisme pathogène. Enfin, la TDM du thorax réalisée après l'intervention chirurgicale démontre deux infiltrats discrets au niveau de l'apex pulmonaire droit avec des épanchements pleuraux bilatéraux prédominant à gauche (Figure 3). Un lavage alvéolaire reviendra négatif tant au niveau microbiologique (examen direct, PCR pour mycobactéries) que néoplasique.

La réalisation d'un examen complémentaire amène alors à donner le diagnostic.

RESULTATS DES EXAMENS D'IMAGERIE (F. VANSNICK, C. CASTAIGNE)

La radiographie standard du thorax montre l'apparition d'un élargissement majeur de la silhouette cardiaque en " bouteille de chianti " (Figure 2). La tomодensitométrie thoracique (Figure 3) révèle un infiltrat aspécifique de l'apex pulmonaire droit. On décele également plusieurs adénopathies médiastinales dont la plus volumineuse mesure 22 mm et se situe en sous-carinaire. D'autres se présentent au niveau du hile droit où la plus volumineuse est évaluée à 19 mm

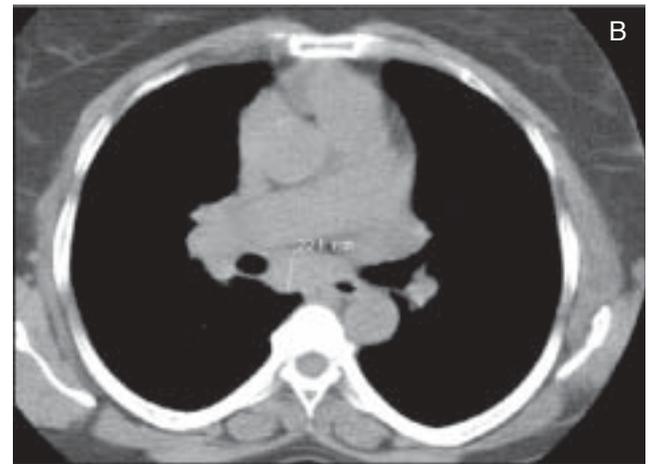
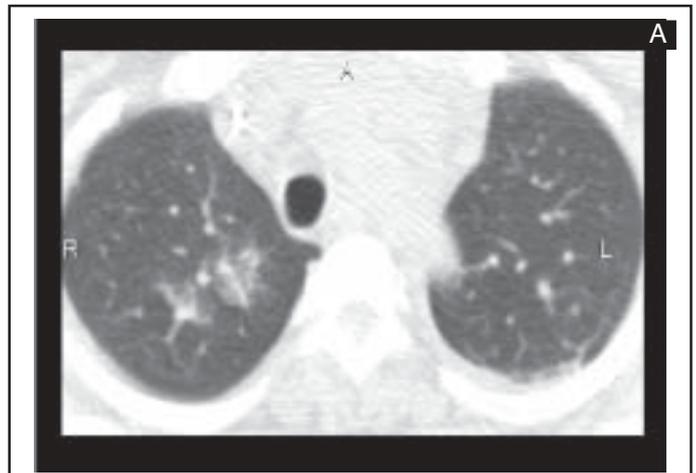


Figure 3 : A) La tomодensitométrie thoracique démontre un infiltrat au niveau de l'apex pulmonaire droit. B) On décele plusieurs adénopathies médiastinales dont la plus volumineuse mesure 22 mm et se situe en sous-carinaire.

de petit axe. Ces ganglions ont déjà été décrits sur l'examen tomодensitométrie du thorax réalisé après 7 cures de chimiothérapie. Aucune calcification n'est notée au niveau du parenchyme pulmonaire ni des adénopathies. Enfin, outre l'épaississement du péricarde, on note un volumineux épanchement pleural gauche avec atélectasie lobaire en regard (Figure 4).

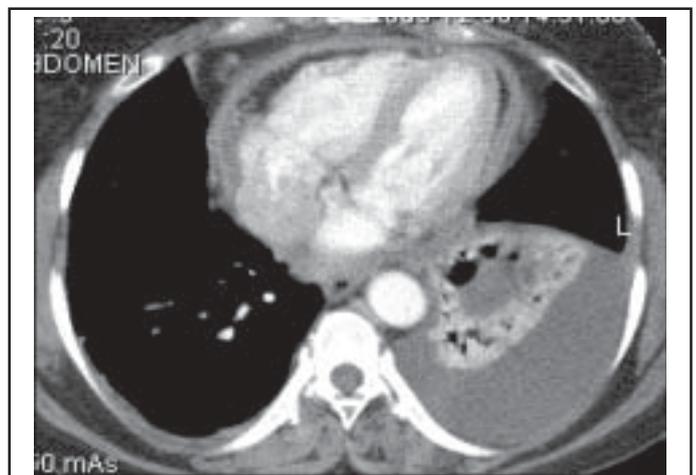


Figure 4 : Scanner thoracique montrant un épaississement du péricarde et un volumineux épanchement pleural gauche avec atélectasie lobaire en regard.

La tomographie du corps entier au F¹⁸-fluorodéoxyglucose (Figure 1) réalisée avant toute chimiothérapie montre de nombreux foyers ganglionnaires hypermétaboliques : para-aortiques gauches, sous-carinaire, hilaires droits, para-trachéaux droits et basi-cervicaux droits. Après 3 et 7 cycles de chimiothérapie, le foyer sous-diaphragmatique a disparu ainsi que certains foyers hilaires et para-trachéaux droits. Par contre, de nouvelles captations sont apparues aux niveaux cervical droit et para-trachéal gauche et la lésion sous-carinaire a nettement progressé en taille.

DISCUSSION CLINIQUE (J.-P. MACHIELS)

Nous sommes confrontés à une patiente camerounaise qui semble présenter une rechute ganglionnaire d'une néoplasie du col utérin. Une réponse dissociée a été observée après trois cures de chimiothérapie puisque certaines adénopathies ont disparu et d'autres sont apparues. Devant ce paradoxe clinique et l'apparition ultérieure d'une tamponnade péricardique, d'autres diagnostics que la néoplasie utérine doivent être évoqués.

L'apparition initiale de multiples adénopathies sus- et sous-diaphragmatiques suscite l'attention puisque le cancer du col semble localement stabilisé. Dans une série rétrospective¹, 34 % des patientes atteintes d'une néoplasie cervicale au stade III présentent des métastases à distance à 10 ans malgré un contrôle local de la maladie par la radiothérapie seule. Les sites métastatiques observés sont essentiellement les poumons (21 %), les os (16 %), la cavité abdominale (8 %), le foie (4 %). Des adénopathies métastatiques sont retrouvées dans 22 % des cas, principalement dans les régions para-aortiques inguinales et sus-claviculaires. A la lumière de ces éléments, il pourrait sembler raisonnable d'attribuer l'ensemble des adénopathies à la maladie néoplasique.

En ce qui concerne l'épanchement péricardique massif, les étiologies observées dans une série de 57 patients sont néoplasiques (23 %), infectieuses (14 %), radiques (14 %), connectivites (12 %) et urémiques (12 %)². 7 % des péricardites seront idiopathiques. Le diagnostic différentiel est à compléter en citant le myxœdème hypothyroïdien et le syndrome de Dressler post-infarctus ou chirurgical³.

La distinction entre transsudat et exsudat au niveau du péricarde est délicate. En effet, la signification clinique des dosages de protéines et de LDH, classiquement appliqués aux épanchements pleuraux et ascitiques, reste incertaine lorsqu'il s'agit d'une atteinte péricardique⁴. Dès lors, l'étude biochimique du liquide ne devrait pas intervenir comme élément déterminant dans le diagnostic.

L'envahissement néoplasique du péricarde reste la cause la plus importante de tamponnade chez le patient cancéreux⁵. Les principaux cancers

responsables de ce type d'évolution ont une origine pulmonaire (33 %), mammaire (25 %) ou hématologique (15 %). Par contre, la dissémination péricardique de la néoplasie du col utérin ne s'observe qu'exceptionnellement puisque moins de dix cas ont été décrits dans une revue publiée en 1990⁶. Chez cette patiente, aucune cellule néoplasique n'a été retrouvée dans le liquide péricardique et la biopsie du péricarde est exempte de toute infiltration cancéreuse. L'examen cytologique n'offre qu'une sensibilité de 50 à 90 % selon les études. Quant à la biopsie, sa sensibilité n'est que de 56 %. Elle chute à 20 % si elle est pratiquée à l'aveugle⁷. Notons encore que certains épanchements péricardiques résultent de l'obstruction lymphatique par les cellules cancéreuses sans envahissement du tissu proprement dit. La négativité de la cytologie et de l'examen anatomopathologique n'exclut donc pas le diagnostic d'envahissement péricardique secondaire à l'affection néoplasique.

Devant la triade clinique de fièvre, tamponnade et adénopathies médiastinales, d'autres types de cancers doivent être évoqués, en particulier les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens (B diffus à grande cellules, lymphoblastiques ou MALT vu le portage d'*Helicobacter pylori*).

Exceptionnellement, certains médicaments ont été décrits comme cause d'épanchement péricardique : clozapine⁸, anthracyclines, cyclophosphamide, cytarabine⁹, etc. Le paclitaxel pourrait également entraîner un épanchement péricardique par le truchement de la rétention hydrique qu'il génère mais aucun cas n'a été rapporté. Le carboplatine n'est pas répertorié comme cardiotoxique. Au chapitre des maladies inflammatoires, le diagnostic différentiel des péricardites s'oriente d'abord vers le lupus érythémateux disséminé, qui peut également s'accompagner d'adénopathies médiastinales et de fièvre. Cependant, la majorité des épanchements demeurent asymptomatiques et seulement 2,5 % s'accompagnent de tamponnade. L'absence de facteur anti-nucléaire et l'incongruité clinique ne plaident pas pour ce diagnostic. Il faut évoquer aussi la sarcoïdose, qui peut expliquer les lésions ganglionnaires et péricardiques¹⁰. Néanmoins l'unilatéralité de l'infiltrat pulmonaire et le dosage négatif de l'ECA ne sont pas en faveur de ce diagnostic. A titre indicatif, de nombreuses connectivites atteignent occasionnellement le péricarde : polyarthrite rhumatoïde et ses atteintes séreuses¹¹, la maladie de Still, le syndrome de Gougerot-Sjörger, la dermatomyosites, la périartérite noueuse³, etc.

Concernant le volet infectieux, une multitude de germes peuvent être responsables de péricardites avec tamponnade : les bactéries " classiques " (staphylocoques, streptocoques, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Neisseria*, *Borrelia*, etc.), les mycobactéries (tuberculosis, atypiques), les virus (coxsackies, echovirus, adenovirus, HSV, EBV, CMV, HIV, etc.), les champignons (*Nocardia*, histoplasmose, coccidioïmycose, blastomycose)³. A titre exemplatif, les

germes retrouvés dans une étude² ont été le cytomégalovirus (3 cas), *Mycoplasma pneumoniae* (2 cas), herpes simplex virus (1 cas), *Mycobacterium avium-intracellulare-complex* (1 cas) et *Mycobacterium chelonae* (1 cas). En Afrique sub-saharienne, la tuberculose reste l'étiologie de péricardite la plus fréquente. Cette observation est en partie due à la co-infection par le virus du SIDA¹². Chez une patiente camerounaise HIV négative avec une intradermo-réaction positive pour la tuberculine, le premier diagnostic reste une infection par les mycobactéries et en particulier pour *M. tuberculosis*. L'immunodépression secondaire à 7 cycles de chimiothérapie a probablement permis une réactivation d'une tuberculose latente. La négativité des examens microbiologiques pratiqués sur le liquide péricardique n'exclut pas ce diagnostic : l'examen direct de l'épanchement à la recherche de *M. tuberculosis* est faussement négatif dans 0 à 42 % des cas et les cultures ne sont positives que dans 50 à 70 % des cas. La biopsie péricardique est encore moins sensible, n'offrant le diagnostic que dans 10 à 64 % des cas¹². La détection par PCR du bacille de Koch dans l'épanchement n'est également pas optimale puisque sa sensibilité varie entre 15 à 75 % selon les études et monte au mieux à 80 % lorsque le test par PCR est réalisé sur le tissu péricardique. Par ailleurs, le taux non négligeable de faux positifs tend à prouver l'inutilité de la PCR en routine^{13,14}. Devant ce tableau clinique, une biopsie ganglionnaire cervicale doit être envisagée pour confirmer le diagnostic de tuberculose.

DIAGNOSTIC ET EVOLUTION (F. FEOLI, A DEDISTE)

Une biopsie ganglionnaire cervicale a été réalisée et révèle de larges plages de nécrose éosinophile à distribution géographique (Figure 5). Il existe une infiltration inflammatoire granulomateuse (Figure 6) avec de nombreux histiocytes, organisée en une couche épithélioïde et, par endroits, des cellules géantes multinucléées. Le diagnostic différentiel évoque plusieurs infections : tuberculose, maladie de la griffe du chat, ou d'autres comme l'histoplasmosse. Les colorations spéciales (Ziehl, Gram, P.A.S.) n'ont pas mis de germes en évidence.

La biopsie du péricarde a été revue et montre une fibrose importante parsemée de plages de tissu fibrinoïde. De nombreux polynucléaires neutrophiles, lymphocytes et macrophages infiltrent diffusément le tissu de manière non organisée. Le diagnostic histologique correspond à une péricardite séro-fibrineuse. Cet aspect aspécifique peut être rencontré dans l'urémie, les infections bactériennes aiguës ou tuberculeuses, les infections du myocarde ou les pathologies rhumatismales auto-immunes.

La recherche par PCR sur le ganglion du bacille de Koch et des autres mycobactéries atypiques est revenue négative.

Sur base de ces éléments, une quadrithérapie antituberculeuse (isoniazide, pyrazinamide, rifampicine,

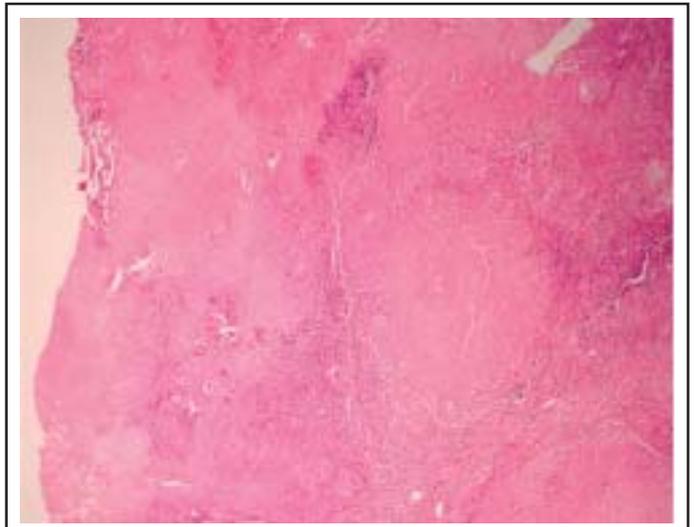


Figure 5 : L'adénopathie cervicale révèle de larges plages de nécrose éosinophile à distribution géographique entourées d'un infiltrat inflammatoire.

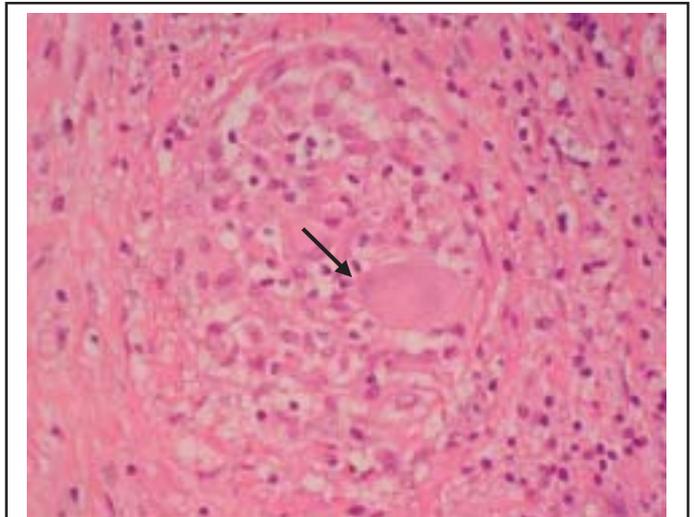


Figure 6 : Formation granulomateuse où de nombreux histiocytes s'organisent en une couche épithélioïde. Il existe une cellule géante multinucléée (flèche) (coloration hématoxiline-éosine ; grossi 40 x).

éthambutol) a été instaurée et a permis une régression rapide de la fièvre et du syndrome inflammatoire. Au bout de 7 semaines, la culture en milieu spécifique montrera la présence de *Mycobacterium tuberculosis* au niveau de l'adénopathie. Un contrôle par TDM thoracique réalisé après trois mois de traitement va confirmer la disparition complète de la condensation du sommet pulmonaire droit, des adénopathies médiastinales et de l'épaississement péricardique.

La recherche du bacille de Koch est délicate. Sa détection par l'examen direct nécessite un *inoculum* riche en mycobactéries ($> 10^4$ colonies/ml), source de nombreux " faux négatifs " en clinique. A l'heure actuelle, la culture en milieu spécifique reste le " test de référence " puisqu'elle permet une détection de 10^1 à 10^2 organismes viables par ml. Les échantillons doivent être incubés jusqu'à 10 semaines en raison du temps important de division cellulaire (15-20 heures).

De plus en plus, les méthodes d'amplification nucléique par polymérisation en chaîne (PCR) sont utilisées en clinique pour détecter les mycobactéries. Pourtant, on considère que leur sensibilité n'est appréciable que lorsque 500 à 1.000 germes sont présents par ml d'échantillon. De plus, ces méthodes ne sont actuellement validées que pour les prélèvements respiratoires et non pour un épanchement péricardique. A titre d'exemple, l'expérience du C.H.U. Saint-Pierre a montré une sensibilité de 69 % et de 98 % pour des concentrations respectivement de plus de 10² et 10³ colonies/ml. On comprend dès lors le haut taux de " faux négatifs " de ce type d'analyse. Par contre, la haute spécificité (98 %) de la PCR pour *Mycobacterium tuberculosis* justifie pleinement son usage en routine lorsqu'il s'agit d'identifier une mycobactérie déjà décelée¹⁵.

CONCLUSION

Cette patiente camerounaise de 64 ans a présenté une infection tuberculeuse active atteignant les ganglions cervico-thoraciques, le poumon droit et le péricarde provoquant une tamponnade cardiaque. Lors du diagnostic de tuberculose, la néoplasie du col utérin ne présente aucun signe de récurrence. L'implication des 7 cycles de chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel dans la résurgence d'une tuberculose latente est possible.

BIBLIOGRAPHIE

1. Fagundes H, Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA : Distant metastases after irradiation alone in carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992 ; 24 : 197-204
2. Corey GR, Campbell PT, Van Trigt P *et al.* : Etiology of large pericardial effusions. *Am J Med* 1993 ; 95 : 209-13
3. Troughton RW, Asher CR, Klein AL : Pericarditis. *Lancet* 2004 ; 363 : 717-27
4. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD *et al.* : Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary. The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004 ; 25 : 587-610

5. Posner MR, Cohen GI, Skarin AT : Pericardial disease in patients with cancer. The differentiation of malignant from idiopathic and radiation-induced pericarditis. *Am J Med* 1981 ; 71 : 407-13
6. Hancock EW : Neoplastic pericardial disease. *Cardiol Clin* 1990 ; 8 : 673-82
7. Wilkes JD, Fidias P, Vaickus L, Perez RP : Malignancy-related pericardial effusion. 127 cases from the Roswell Park Cancer Institute. *Cancer* 1995 ; 76 : 1377-87
8. Bhatti MA, Zander J, Reeve E : Clozapine-induced pericarditis, pericardial tamponade, polyserositis, and rash. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 : 1490-1
9. Woods T, Vidarsson B, Mosher D, Stein JH : Transient effusive-constrictive pericarditis due to chemotherapy. *Clin Cardiol* 1999 ; 22 : 316-8
10. Shiff AD, Blatt CJ, Colp C : Recurrent pericardial effusion secondary to sarcoidosis of the pericardium. *N Engl J Med* 1969 ; 281 : 141-3
11. McRorie ER, Wright RA, Errington ML, Luqmani RA : Rheumatoid constrictive pericarditis. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 100-3
12. Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF : Tuberculous pericarditis. *Circulation* 2005 ; 112 : 3608-16
13. Godfrey-Faussett P, Wilkins EG, Khoo S, Stoker N : Tuberculous pericarditis confirmed by DNA amplification. *Lancet* 1991 ; 337 : 176-7
14. Lee JH, Lee CW, Lee SG *et al.* : Comparison of polymerase chain reaction with adenosine deaminase activity in pericardial fluid for the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Am J Med* 2002 ; 113 : 519-21

Correspondance et tirés à part :

B. VOKAER
 Institut Jules Bordet
 Unité des Soins Intensifs
 Rue Héger-Bordet 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : bvokaer@ulb.ac.be

Travail reçu le 31 octobre 2006 ; accepté dans sa version définitive le 26 avril 2007.