

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°115

T H E S E

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en Pneumologie
par

Marie MARCQ
Née le 09 juin 1975 à Lille (59)

Présentée et soutenue publiquement
le 18 Juin 2004

**Pleurésies malignes révélatrices d'un cancer :
Étiologies et discussion des investigations paracliniques**

Président : Monsieur le Professeur Chailleux
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Celléri

Introduction

Les pleurésies malignes sont une cause fréquente d'épanchement pleural, représentant 45 % des étiologies des pleurésies (Hausheer. 1985). Leur fréquence de survenue augmente avec l'âge et elles sont la première cause d'épanchement pleural après 60 ans.

La littérature sur les pleurésies malignes est abondante, notamment sur la détermination de leurs étiologies : les cancers bronchiques, mammaires et les lymphomes étant les principaux sites primitifs retrouvés (Jonhston. 1985).

Les épanchements pleuraux métastatiques sont habituellement découverts dans le cadre d'une pathologie néoplasique connue évolutive et la pleurésie signe alors l'extension locale ou métastatique de la maladie.

Cependant, ils peuvent aussi révéler l'affection maligne.

Très peu d'études s'intéressent spécifiquement à ce groupe de pleurésies malignes, première manifestation du cancer, notamment leur fréquence par rapport au reste des pleurésies malignes et l'étiologie de leur site primitif comparativement aux pleurésies entrant dans le cadre d'une localisation métastatique d'un carcinome déjà connu et évolutif.

Dans notre pratique clinique de pneumologie, l'impression est donnée d'être fréquemment confronté à des patients atteints de pleurésie maligne et pour qui l'épanchement pleural constitue le premier symptôme d'une maladie cancéreuse jusqu'alors inconnue. La fréquence des différentes étiologies retrouvées au terme du bilan clinique et paraclinique semble différer de celle des pleurésies malignes compliquant une néoplasie connue, notamment la proportion des cancers bronchiques et mammaires.

Le but de notre travail est de définir la fréquence de ces pleurésies malignes rencontrées dans nos services de médecine du CHU de Nantes et de rechercher leurs étiologies principales, comparativement à celles survenant dans le cadre d'un cancer connu.

Ces étiologies mieux connues, notre deuxième objectif vise à définir les examens paracliniques les plus utiles pour l'exploration de ces pleurésies malignes révélant un cancer.

Dans une première partie, nous rappellerons d'abord grâce à une étude de la littérature quelques données concernant la physiopathologie, les étiologies, les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques des pleurésies malignes ainsi que le pronostic et les traitements engagés pour éviter leur récurrence. Ces rappels concernent les pleurésies malignes dans leur ensemble qu'elles entrent dans le cadre d'une complication d'un cancer connu ou qu'elles révèlent la néoplasie.

Nous analyserons ensuite plus en détail la population que nous avons retenue chez qui la pleurésie maligne est la première manifestation du cancer ainsi que les moyens pour déterminer leurs étiologies.

A. Rappels sur les pleurésies malignes

L'épanchement pleural malin se définit par l'envahissement de l'espace pleural par un liquide contenant des cellules néoplasiques.

La recherche de cellules malignes à l'examen cytologique du liquide pleural est réalisée depuis le milieu du XIX^{ème} siècle. En 1867, Lucke et Klebs ont rapporté pour la première fois l'existence de cellules néoplasiques dans un liquide d'épanchement pleural (Lucke *et al.*, 1867).

1. Physiopathologie

La survenue d'un épanchement pleural malin est fréquente lors de l'évolution d'un cancer.

Plusieurs mécanismes sont en cause dans la production des pleurésies malignes.

La physiopathogénie de la constitution d'un épanchement pleural est traditionnellement attribuée à un défaut de drainage lymphatique occasionné par l'envahissement tumoral des vaisseaux lymphatiques (Sahn, 1997).

La constitution d'un épanchement pleural malin peut également être due à l'envahissement direct local de la plèvre avec exfoliation de cellules malignes par une métastase, greffée sur la plèvre pariétale essentiellement à partir d'embolies vasculaires tumorales et s'étendant secondairement à la plèvre viscérale.

Une obstruction bronchique tumorale peut être à l'origine de pneumopathie ou d'atélectasie et mener à la constitution d'un épanchement exsudatif parapneumonique ou transsudatif.

Récemment, le rôle potentiel du vascular endothelial growth factor (VEGF) dans l'induction d'une hyperperméabilité vasculaire a été étudié (Yano *et al.*, 2000). Ce médiateur de l'angiogénèse, sécrété par les tumeurs, est retrouvé à fortes concentrations dans les liquides pleuraux malins. Il favorise l'augmentation de la perméabilité vasculaire et ainsi l'accumulation de liquide dans la plèvre (Zebrowski *et al.*, 1999).

2. Etiologies et incidence

Toute prolifération tumorale maligne, qu'il s'agisse de carcinome, lymphome, sarcome, mélanome, tumeur germinale ou mésothéliome, peut métastaser à la plèvre.

L'origine et la fréquence des cancers à l'origine de pleurésies malignes varient selon les études et concernent l'ensemble des pleurésies malignes sans distinction si elles surviennent ou non dans le cadre d'une maladie cancéreuse déjà connue.

La survenue d'un épanchement pleural malin est une complication relativement fréquente au cours des maladies cancéreuses. Dans l'analyse de séries d'études autopsiques, la fréquence des pleurésies malignes parmi les patients décédés et atteints de maladie cancéreuse est de l'ordre de 16 % (Rodriguez *et al.*, 1989).

Les cancers bronchiques, mammaires et les lymphomes sont les causes principales d'épanchement pleural malin comptant pour au moins 65% des épanchements métastatiques (Jonhston, 1985). Le cancer bronchique est le plus fréquemment retrouvé comme première cause d'épanchement malin. Le cancer du sein apparaît le plus souvent comme le deuxième pourvoyeur de pleurésie maligne. Dans quelques études cependant, sa fréquence dépasse celle des cancers bronchiques. Les données de 9 séries de la littérature regroupant 1783 cas (tableau 1) montrent ainsi une origine pulmonaire dans plus d'un tiers des cas (36%) suivie par le cancer du sein qui représente 25% des pleurésies métastatiques (Sahn, 1998).

Tableau 1 Etiologie des pleurésies malignes (n = 1783)*

Tumeur	Nombre	Pourcentage
Poumon	641	36
Sein	449	25
Lymphome	187	10
Ovaire	88	5
Estomac	42	2
Primitif inconnu	129	7

*d'après les données fournies de 9 séries de patients : Sahn SA : In Fishman JA (ed) : Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, ed 3. McGraw-Hill, NY, 1998, p 1429 ;

Après le cancer bronchique et le cancer du sein, la fréquence des autres néoplasies à l'origine de pleurésies malignes diminue. Les lymphomes, et principalement les lymphomes non

hodgkiniens, représentent environ 10% à 20% des étiologies, les cancers de l'ovaire et de l'estomac 5% ou moins des causes (Sahn. 1988). Le mésothéliome pleural malin représente 5 à 10 % des causes de pleurésies malignes. Son incidence actuelle est en augmentation avec une grande variation. Elle est particulièrement élevée dans les zones industrielles ayant utilisé l'amiante. Dans 7 à 13 % des cas, l'étiologie du cancer est inconnue lors du diagnostic d'épanchement pleural malin (Sahn. 1998).

On relève une plus grande fréquence de survenue de pleurésie maligne chez la femme : deux tiers des pleurésies malignes. L'étude menée par Chernow compte ainsi 61 femmes contre 35 hommes (Chernow *et al.*, 1977). C'est l'importance de la fréquence de survenue des pleurésies métastatiques dans les cancers du sein et de la sphère génitale qui explique cette différence de sexe ratio. Dans cette même étude, l'âge moyen au diagnostic est de 58 ans (de 31 à 80 ans).

Chez l'homme, le cancer bronchique est la première cause de pleurésie maligne (45%). Chez la femme, le cancer du sein représente 37% des pleurésies malignes et les cancers de l'appareil génital 20%, le cancer bronchique n'étant la cause que de 15% des pleurésies métastatiques (Johnston. 1985).

3. Pronostic

La pleurésie maligne est une complication grave de la maladie cancéreuse et signe généralement un mauvais pronostic de survie car survenant chez des patients à un stade avancé de la maladie cancéreuse.

La survie, à partir du diagnostic, est en moyenne de 3 à 6 mois avec une mortalité de 54% à 1 mois et de 84% à 6 mois (Van de Molengraft *et al.*, 1989 ; Chernow *et al.*, 1977). Les patients dont le cancer primitif est d'origine bronchique ou digestive ont les délais de survie les plus médiocres (Van de Molengraft *et al.*, 1989).

Des survies plus prolongées sont observées dans les néoplasies mammaires en cas de réponse à la chimiothérapie et/ou à l'hormonothérapie, en moyenne de 6 à 13 mois à partir du diagnostic (Raju *et al.*, 1981). Elle dépend également des localisations métastatiques associées : lorsque l'épanchement est l'unique site métastatique, la survie est évaluée à 48 mois, alors qu'en présence d'autres localisations secondaires, la survie est réduite à environ 12 mois (Poe *et al.*, 1983).

4. Diagnostic

a. Clinique

La présentation clinique diffère selon que la pleurésie est révélatrice d'une néoplasie ou qu'elle survient lors de la phase pré terminale de la maladie.

Habituellement, les signes cliniques retrouvés sont ceux d'une pleurésie insidieuse, chronique et récidivante. Le symptôme le plus fréquent est la dyspnée qui survient dans 50 à 75% des cas. Elle est progressive en rapport avec l'abondance du liquide mais peut être liée à l'obstruction d'une grosse bronche ou d'une lymphangite carcinomateuse associée. Une toux sèche peut l'accompagner surtout en cas d'épanchement abondant. Environ 25% des patients développent des douleurs thoraciques qui peuvent être le signe d'un envahissement de la plèvre pariétale, des côtes ou de la paroi.

Une altération de l'état général avec amaigrissement est fréquente, surtout chez les patients parvenus à un stade avancé de la maladie.

Presque 20% des patients sont asymptomatiques à la découverte de l'épanchement pleural qui est

suspecté alors à l'examen physique ou à l'étude de la radiographie pulmonaire. Dans l'étude de Chernow, presque un quart des 96 patients atteints de pleurésie métastatique n'a aucun symptôme clinique. Chez presque 50% de ces patients, l'épanchement pleural est révélateur de la néoplasie (Chernow *et al.*, 1977). L'examen clinique peut déceler également des signes cliniques en rapport avec la néoplasie primitive.

b. Méthodes diagnostiques

Radiologie

La radiographie thoracique (RT) retrouve une opacité d'allure pleurale et permet de juger de l'abondance du liquide. Chez 75% des patients, l'épanchement pleural est de moyenne à grande abondance (Chernow *et al.*, 1977). Environ 10% de ces épanchements sont minimes (inférieurs à 500ml) et moins de 15% sont massifs. En cas de cancer bronchique, l'épanchement est le plus souvent homolatéral au cancer primitif alors que chez les patients atteints d'autres néoplasies, il n'y a pas de localisation préférentielle à cet épanchement et les pleurésies bilatérales sont fréquentes.

Lors de pleurésies malignes métastatiques de cancer du sein, l'épanchement est homolatéral à la tumeur mammaire d'origine dans 60% des cas, controlatéral dans 25 % des cas et bilatéral dans 15% des cas (Goldsmith *et al.*, 1967).

Cytologie et Biopsie pleurale

Caractéristiques cellulaires et biochimiques du liquide pleural

Cellularité

La ponction pleurale confirme le diagnostic d'épanchement liquidien par la mise en évidence d'un liquide sérofibrineux, sérohémorragique ou franchement hémorragique. La formule cytologique est le plus souvent panachée.

Protéines

Il s'agit le plus souvent d'un exsudat mais un transsudat n'élimine pas le diagnostic de pleurésie néoplasique (Vargas *et al.*, 1996).

Glycopleurie et pH

Dans environ un tiers des cas, la glycopleurie est basse, inférieure à 60 mg/l, et est considérée comme un signe d'envahissement métastatique étendu et revêt un intérêt pronostic.

La détermination du pH semble intéressante : un pH bas inférieur à 7,30 est souvent corrélé à une glycopleurie basse. Il signe également un envahissement étendu de la plèvre et serait donc de mauvais pronostic (Sahn. 1998 ; Heffner *et al.*, 2000). Ces données restent controversées : certains auteurs n'ayant pas trouvé de valeur pronostic significative des taux de glycopleurie et de pH pleural (Burrows *et al.*, 2000).

Une valeur basse du pH pleural ($\text{pH} < 7.30$) est selon certains auteurs un facteur prédictif d'échec d'une pleurodèse (Sahn. 1988, Sanchez 1993). Cependant pour d'autres, un pH pleural bas n'a pas de grande valeur prédictive de l'échec (Heffner *et al.*, 2000).

Il faut dans l'attente d'autres études, rester très prudent sur son utilisation dans la sélection des patients pour un geste de symphyse pleurale.

Diagnostic de malignité

Le diagnostic de pleurésie carcinomateuse est affirmé devant la présence de cellules malignes dans le liquide pleural ou dans un prélèvement tissulaire pleural.

cytologie

L'examen cytologique du liquide pleural est une méthode simple, sensible et très spécifique pour affirmer le diagnostic de pleurésie maligne.

Les cellules cancéreuses sont parfois rares mais peuvent aussi composer, associées aux érythrocytes

l'essentiel de la cellularité du liquide (Clarkson. 1964).

La rentabilité moyenne de la cytologie est évaluée à 42% dans l'étude de Boutin (Boutin. 1981) et de 62 à 90 % dans d'autres études plus récentes (Fenton *et al.*, 1995 ; Antony *et al.*, 2000). Ce taux s'élève en cas de réalisation d'un deuxième examen cytologique de liquide pleural. La sensibilité de la cytologie est fonction de l'origine du cancer primitif et de l'étendue des lésions (Migueres. 1981). Elle est très élevée de 74 à 94% pour les cancers digestifs, ovariens et mammaires, assez rentable autour de 50% pour les cancers utérins. Elle est plus faible dans le mésothéliome, notée seulement à 24% dans l'étude de Boutin (Boutin. 1993).

Biopsie Pleurale

La biopsie pleurale peut être faite par voie transcutanée ou sous contrôle de la vue par thoracoscopie.

Les biopsies à l'aveugle de la plèvre pariétale, pratiquées au lit du malade sous anesthésie locale, ont une rentabilité qui varie de 36 à 80 %, en moyenne 61% (Migueres. 1981).

Leur sensibilité est inférieure à celle de la cytologie du fait du caractère le plus souvent localisé des métastases pleurales à certaines zones de la plèvre. Avec la cytologie, le taux de rendement s'élève un peu, compris entre 40 et 70%.

La réalisation de biopsies pleurales par thoracoscopie médicale ou vidéo-assistée est la méthode de référence : sa sensibilité diagnostique, quand plusieurs biopsies ont pu être réalisées, est très forte autour de 95 % en cas de pleurésies malignes (Boutin *et al.*, 1996).

En plus de son rôle diagnostique, la thoracoscopie a également un intérêt pronostic par visualisation de l'étendue de la maladie cancéreuse. A l'examen, les métastases pleurales peuvent être observées sur le feuillet pariétal ou viscéral de la plèvre mais prédominent généralement au début sur la plèvre viscérale.

Elle est d'autant plus indiquée qu'elle permet de réaliser un geste de symphyse pleurale pour éviter la récurrence de l'épanchement.

L'indication rapide d'une thoracoscopie à visée diagnostique est donc souvent le choix le plus prudent à décider chez un patient présentant un épanchement pleural exsudatif, sans critère pour une origine infectieuse, et dont l'examen cytologique est négatif (Fenton *et al.*, 1995).

Thoracotomie

Elle n'est indiquée dans le diagnostic de pleurésie métastatique que lorsque la thoracoscopie est impossible ou a été un échec.

Par rapport à la thoracoscopie, sa rentabilité diagnostique est souvent inférieure avec un plus fort taux de mortalité et de morbidité (Ryan *et al.*, 1981).

Diagnostic histopathologique des métastases pleurales

Critères morphologiques

Une fois le diagnostic de malignité établi, l'analyse morphologique à fort grossissement essaie de préciser le type histologique des métastases par la recherche d'une éventuelle différenciation.

Ce sont les carcinomes qui envahissent le plus fréquemment la plèvre dont la différenciation peut être malpighienne, glandulaire ou neuroendocrine. Parmi eux, l'adénocarcinome est le type histologique le plus fréquemment retrouvé qui peut être d'origine pulmonaire, mammaire, ovarien ou gastrique. Les cancers malpighiens sont rares, souvent d'origine ORL, pulmonaire ou du col utérin. Les sarcomes sont plus exceptionnellement retrouvés au niveau pleural.

Cependant, les critères morphologiques permettant d'affirmer l'origine tissulaire des métastases sont souvent mis en défaut et il est nécessaire de s'aider en plus de l'étude immunohistochimique.

Immunohistochimie

L'immunohisto et cytochimie tient une place importante dans le diagnostic des tumeurs pleurales.

Elle utilise des anticorps spécifiques et sensibles du tissu d'origine et permet dans quelques cas le diagnostic positif et la définition de l'origine du cancer.

Elle est le plus souvent réalisée sur des cellules tumorales incluses dans un bloc après fixation, plus

rarement sur étalement cellulaire dont la réalisation et l'interprétation est difficile.

Le choix des anticorps utilisé varie en fonction du problème diagnostic.

La présence de thyroglobuline est en faveur d'un carcinome thyroïdien, l'antigène spécifique de prostate (PSA) et la phosphatase acide en faveur d'un carcinome prostatique. Le TTF1 (thyroid specific transcriptase factor-1) est un marqueur spécifique des carcinomes thyroïdiens et des adénocarcinomes primitifs bronchiques (positif dans 25 % à 75%), et à un moindre degré, les récepteurs aux oestrogènes et à la progestérone qui s'expriment dans les carcinomes mammaires (Thivolet. 1999).

Les données morphologiques de l'analyse histologique parfois aidées de l'immunohistochimie permettent souvent de reconnaître la nature néoplasique de la pleurésie mais sont fréquemment insuffisantes pour déterminer l'origine primitive du cancer. Les données épidémiologiques : incidence relative du cancer en fonction de l'âge, notion de facteurs de risques et d'exposition professionnelle ainsi que la confrontation radio-clinique est alors primordiale pour la détermination du site du cancer.

5. Traitement

Le choix du traitement d'une pleurésie maligne tient compte du cancer d'origine, de l'état général du patient, des symptômes présentés et de l'espérance de vie estimée.

Le traitement peut comporter deux volets associés ou non : un traitement local consistant en une symphyse pleurale et un traitement général.

Plusieurs attitudes de prise en charge sont possibles. Il est choisi le plus souvent de ne pas traiter les patients asymptomatiques. Cependant, l'évolution est souvent marquée par une progression de l'épanchement.

Des moyens thérapeutiques doivent être entrepris pour éviter ces récurrences d'autant plus si le patient est symptomatique, souffrant notamment de dyspnée ou de douleurs thoraciques dues à l'épanchement.

La technique de drainage isolé est peu efficace (Fentiman 1987; Hausheer. 1985). La récurrence est élevée et précoce survenant chez 97% des patients dans les 30 jours (Goff *et al.*, 1993). Cependant, chez les patients dont l'espérance de vie est courte à cause d'un mauvais état général car arrivés à un stade avancé de la maladie métastatique cancéreuse, la réalisation de ponctions pleurales répétées en externe semble souvent préférable à une pleurodèse par drain thoracique qui nécessite une hospitalisation.

La réalisation précoce d'un geste de symphyse pleurale est par contre le plus souvent envisagée chez les patients symptomatiques et dont le pronostic immédiat n'est pas engagé. Avant sa réalisation, il est important de vérifier que l'évacuation pleurale améliore la dyspnée et que le poumon s'est correctement réexpansé après une première évacuation pleurale.

Plusieurs méthodes de symphyse pleurale ont été évaluées. La radiothérapie externe conventionnelle est inefficace sur la plèvre. Par contre, elle peut être bénéfique en cas d'atteinte ganglionnaire médiastinale notamment chez les patients atteints de cancer à petites cellules ou de lymphomes (Sahn. 1987).

La pleurectomie, opération chirurgicale lourde, a une rentabilité proche de 100% mais est associée à une morbidité significative de 23% et une mortalité de 18% (Fry *et al.*, 1995). Cette mesure thérapeutique est souvent limitée aux patients en bon état général, avec une longue espérance de vie estimée et chez qui des tentatives de pleurodèse par moyens chimiques ont échoué.

La pleurodèse chimique constitue le traitement de choix. Elle vise à obtenir une symphyse entre la plèvre viscérale et pariétale pour empêcher la réaccumulation de liquide, par instillation entre les deux feuillets pleuraux d'un produit sclérosant. Plusieurs de ces agents dont certains anti-néoplasiques ont été utilisés avec un succès variable. Les plus utilisés sont le talc, les tétracyclines et la bléomycine.

L'utilisation du talc a montré un taux de succès de 81 à 100% et semble obtenir de meilleurs résultats que l'utilisation de la bléomycine ou des tétracyclines (Hartman *et al.*, 1993). La technique de choix est le talcage par thoracoscopie. Une méthode aussi rentable et moins coûteuse pour le contrôle d'un épanchement pleural est le drainage par drain thoracique et instillation intra-pleural de talc.

La réalisation d'un traitement spécifique ne peut être envisagée que chez une minorité de patients : principalement ceux, en bon état général, atteints de néoplasies du sein, de cancers bronchiques ou de lymphomes, qui peuvent tirer le plus de bénéfices au moins temporairement d'un traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie.

B. But du travail

Les connaissances sur la pleurésie malignes sont importantes et les études menées nombreuses. Cependant peu d'entre-elles se sont intéressées spécifiquement au groupe des pleurésies malignes qui révèlent le cancer, notamment s'il existe des caractéristiques étiologiques, cliniques ou paracliniques particulières.

Le but du travail et notre objectif principal est donc de relever la fréquence de ces pleurésies malignes révélant le cancer, survenues au CHU de Nantes, parmi l'ensemble des pleurésies malignes et d'en dégager leurs étiologies principales.

Pour ce, nous avons effectué une étude rétrospective des pleurésies malignes diagnostiquées de janvier 1999 à décembre 2001 chez 209 patients et dégagé celles qui ont révélé la maladie néoplasique afin d'étudier leur fréquence et leurs étiologies principales comparativement aux pleurésies malignes métastatiques d'un cancer déjà connu. L'inclusion des patients atteints de pleurésie maligne dans le groupe des pleurésies révélant le cancer ainsi que la détermination du site primitif du cancer est déduit à partir de l'analyse des données histopathologiques du matériel pleural confrontées aux données anamnésiques, cliniques et paracliniques.

Nous avons également analysé dans ce groupe de patients le type de présentation clinico-radiologique, l'étude cytopathologique de la pleurésie et le pronostic de ces cancers ainsi que le bilan paraclinique engagé à la recherche de la néoplasie primitive et les traitements proposés.

Notre objectif secondaire est d'essayer de déterminer les examens paracliniques les plus contributifs à réaliser chez ces patients dont la pleurésie maligne est la première manifestation du cancer.

Méthodologie

Il s'agit d'une étude rétrospective couvrant la période du 1^{er} janvier 1999 au 31 décembre 2001 qui porte sur les patients atteints de pleurésies malignes nouvellement diagnostiquées.

Le recueil de tous les nouveaux cas de pleurésie est réalisé à partir du fichier des prélèvements de liquide pleural du laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital G&R Laënnec.

Le diagnostic de pleurésie maligne est porté par l'équipe d'anatomopathologistes de l'hôpital G&R Laënnec à partir d'un prélèvement de liquide pleural ou de biopsies de plèvre.

Les critères d'inclusion dans notre échantillon sont les suivants :

présence d'une pleurésie maligne confirmée par l'analyse du liquide pleural ou de biopsies de plèvre.

présence d'un dossier clinique répertorié dans les services hospitaliers du CHU de Nantes : Hôtel Dieu, hôpital G&R Laënnec, hôpital Gauducheau ou hôpital Bellier.

Les données suivantes sont recueillies à partir de l'analyse des dossiers cliniques.

Nom, Prénom

Sexe

Age

Histologie du liquide pleural

Antécédent de cancer connu en rapport avec la pleurésie actuelle

Origine primitive du cancer responsable de la pleurésie maligne

C'est la confrontation de l'ensemble des éléments du dossier clinique, de l'étude histologique du liquide pleural et des biopsies de plèvre comparée quand elles existent à des pièces histologiques antérieures, des éléments de l'anamnèse et des renseignements radio-cliniques qui va permettre de déterminer si la pleurésie révèle une maladie cancéreuse (groupe A) ou si la pleurésie est métastatique d'un cancer déjà connu (groupe B).

Les étiologies des pleurésies malignes des deux groupes de patients ont été comparées ainsi que les données concernant l'âge et le sexe ratio. Le test statistique utilisé est le test du khi2.

Les patients du groupe A chez qui la pleurésie maligne découverte constitue la manifestation première et initiale d'une néoplasie jusqu'alors inconnue constituent notre groupe d'intérêt et des données supplémentaires ont été recherchées :

Symptomatologie clinique

durée des symptômes avant l'hospitalisation en nombre de jours

dyspnée

toux

douleur thoracique

altération de l'état général (présence d'un des symptômes : asthénie, amaigrissement, anorexie)

Radiologie

épanchement pleural.

. coté de l'épanchement : droit, gauche ou bilatéral.

. abondance : minime, abondant ou massif

Présence à la radiographie pulmonaire ou à l'étude tomодensitométrique du thorax d'opacités parenchymateuses et leur type.

. nodules

. masses

. syndrome interstitiel

Bilan paraclinique

Examens complémentaires réalisés pour la recherche du cancer primitif

tomodensitométrie thoracique
fibroscopie bronchique
échographie abdominale
tomodensitométrie de l'abdomen
autres

Contribution des examens complémentaires engagés à la découverte du site primitif du cancer.

Il est noté si les examens paracliniques engagés cités ci-dessous ont permis de déterminer l'origine du cancer.

tomodensitométrie thoracique
échographie abdominale et/ou tomodensitométrie abdominale
fibroscopie bronchique

traitements engagés chez les patients

réalisation d'un talcage pleural par drain ou thoracoscopie.
réalisation d'une chimiothérapie ou hormonothérapie

survie

L'estimation de la probabilité cumulée de survie des patients, en nombre de jours, à partir de la date du diagnostic histologique de la pleurésie maligne, est étudiée par la courbe de survie de Kaplan-Meier avec des intervalles de confiance à 95% pour chaque temps correspondant à un événement (décès ou censure). Pour la comparaison des courbes de survie, un test du Logrank est utilisé avec un seuil de significativité de 0,05.

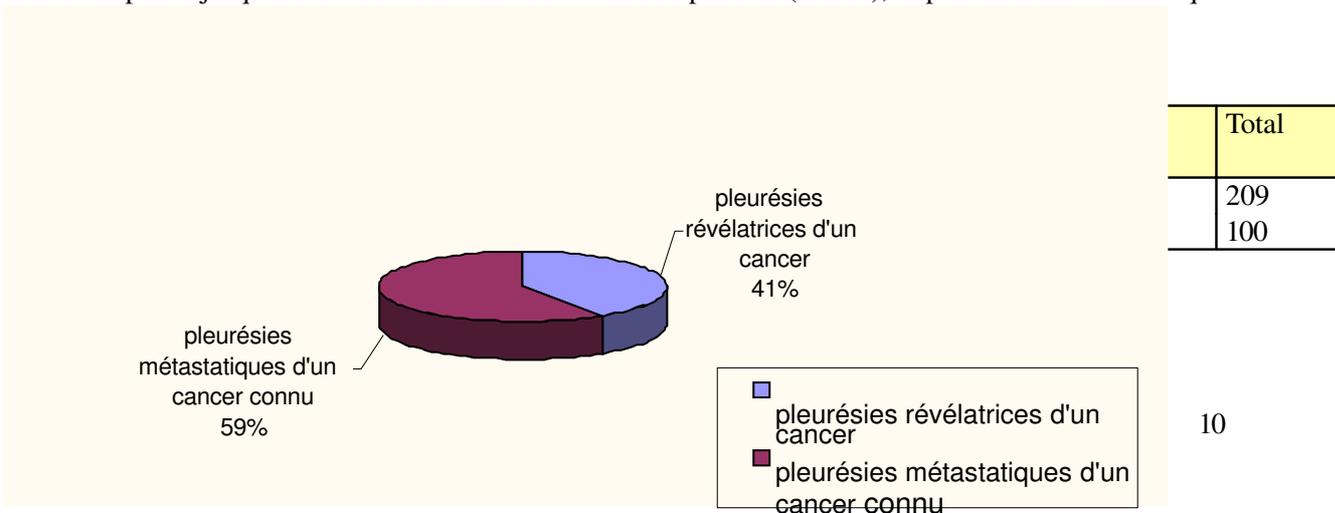
Résultats

A. Pleurésies malignes : données principales

Durant la période d'étude, le diagnostic de pleurésie maligne est porté chez 209 patients à partir de l'analyse du liquide pleural complété pour 30 patients par l'étude histologique de biopsies de plèvres (à l'aiguille ou par thoracoscopie).

1. Répartition numérique des deux groupes de pleurésies

Après étude des résultats cytologiques du liquide pleural confrontée à l'analyse du dossier clinique, la pleurésie maligne pour 85 de ces patients (40.7%) s'intègre dans le cadre d'une pleurésie révélatrice d'une néoplasie jusqu'alors inconnue. Pour les 124 autres patients (59.3%), la pleurésie est métastatique



Répartition selon le sexe

2. Répartition selon le sexe

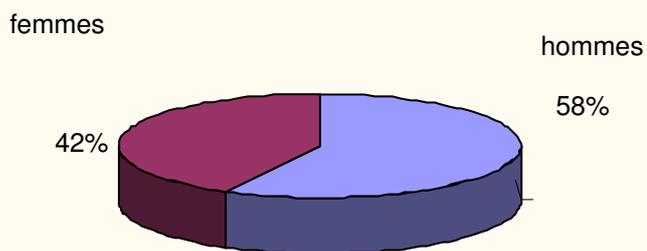
Dans le groupe des pleurésies révélatrices de néoplasie, on compte 49 hommes pour 36 femmes (sexe ratio :1.36).

Dans celui des pleurésies métastatiques d'un cancer déjà connu, on recense 87 femmes pour 37 hommes (sexe ratio : 0.42).

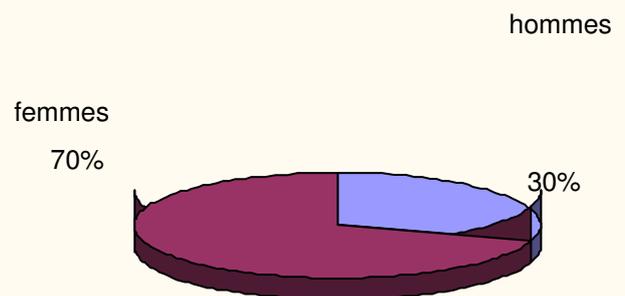
La différence de sexe ratio entre les deux groupes est significative ($p < 0,001$).

	Groupe A Nombre (%)	Groupe B Nombre (%)	Total Nombre (%)
Hommes	49 (57,6%)	37 (29,8%)	86 (41,1%)
Femmes	36 (42,3%)	87 (70,1%)	123 (58,9)

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Pleurésies métastatiques d'un cancer connu



3. Age moyen

Ensemble des pleurésies malignes.

L'âge moyen des 209 patients étudiés est de 61.9 ans. Il est de 64.8 ans chez les hommes et de 59.3 ans chez les femmes avec une différence significative ($p=0.007$).

L'âge moyen varie en fonction du site primitif responsable de la pleurésie :

Organe	Age moyen
Sein	54.8
Poumon	61.2
Mésothéliome	68.2
Lymphomes	67.3
Inconnu	77.3
Ovaires/péritoine	63.9
Autres	59.1

Selon type de pleurésie maligne

L'âge moyen des patients du groupe A est de 67,7 années, significativement plus élevé que chez les patients du groupe B où l'âge moyen est de 57,2 ans ($p<0.001$).

La répartition de l'âge en fonction du sexe et les étendues des âges sont exposées dans le tableau sous-jacent .

	Groupe A	Groupe B
Age moyen (années)	67,5	57,4
Etendue	47 à 98 ans	21 à 90 ans
Hommes	68,7	60
Femmes	66,5	56,1

Le site primitif du cancer chez le patient le plus jeune du groupe A est le cancer bronchique et l'origine est inconnue pour le patient le plus âgé.

La pleurésie est métastatique d'un ostéosarcome chez le plus jeune patient du groupe B et chez la patiente la plus âgée , elle signe l'extension d'un cancer mammaire.

4. type histologique

Elle est fournie après analyse du liquide pleural par les anatomopathologistes parfois aidée de l'analyse des biopsies de plèvre.

L'analyse des étiologies des pleurésies malignes montre une large prédominance des carcinomes et principalement de l'adénocarcinome, fréquence particulièrement élevée dans le groupe des pleurésies métastatiques secondaires révélatrices de la néoplasie.

Aucun carcinome épidermoïde n'est retrouvé dans le groupe des pleurésies révélatrices d'un cancer.

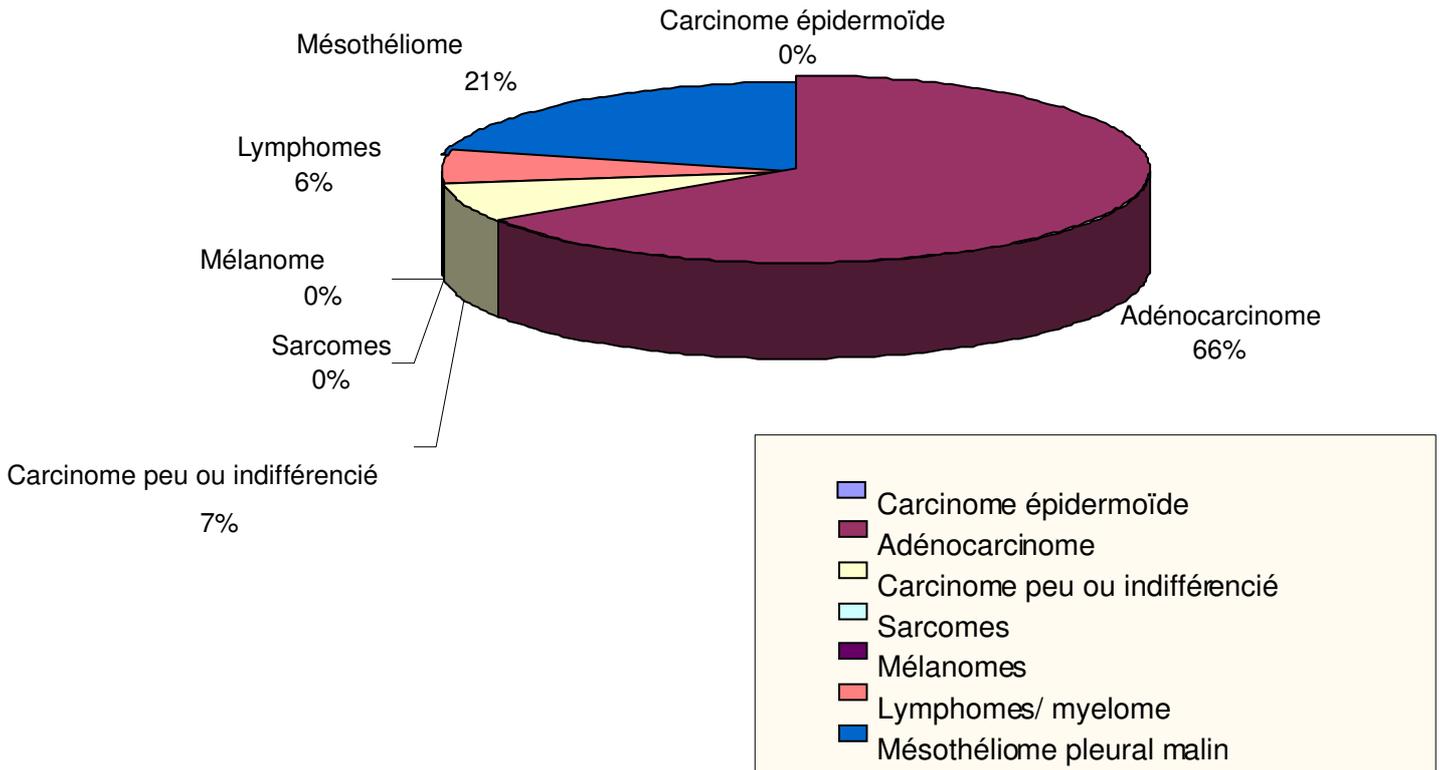
Pleurésies malignes primitives et secondaires

	Groupe A Nombre (%)	Groupe B Nombre (%)
Carcinomes :	62 (72.9%)	104 (83.9%)
Carcinome épidermoïde	0 (0%)	11 (8.9%)
Adénocarcinome	56 (65.9%)	88 (71%)

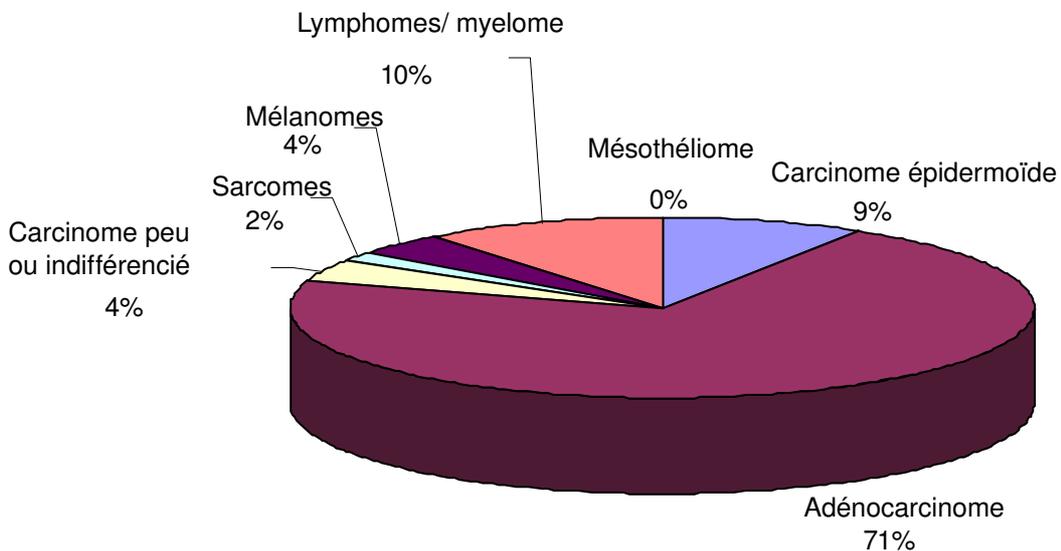
Carcinome peu ou indifférencié	6 (7%)	5 (4%)
Autres :	23 (27.1%)	20 (16.1%)
Sarcomes	0 (0%)	2 (1.6%)
Mélanomes	0 (0%)	5 (4%)
Lymphomes/ myelome	5 (5.9%)	13 (10.5%)
Mésothéliome	18 (21.2%)	0 (0%)

Histologie des pleurésies malignes

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Pleurésies malignes métastatiques d'un cancer connu



Pleurésies malignes uniquement secondaires (mésothéliome pleural exclu)

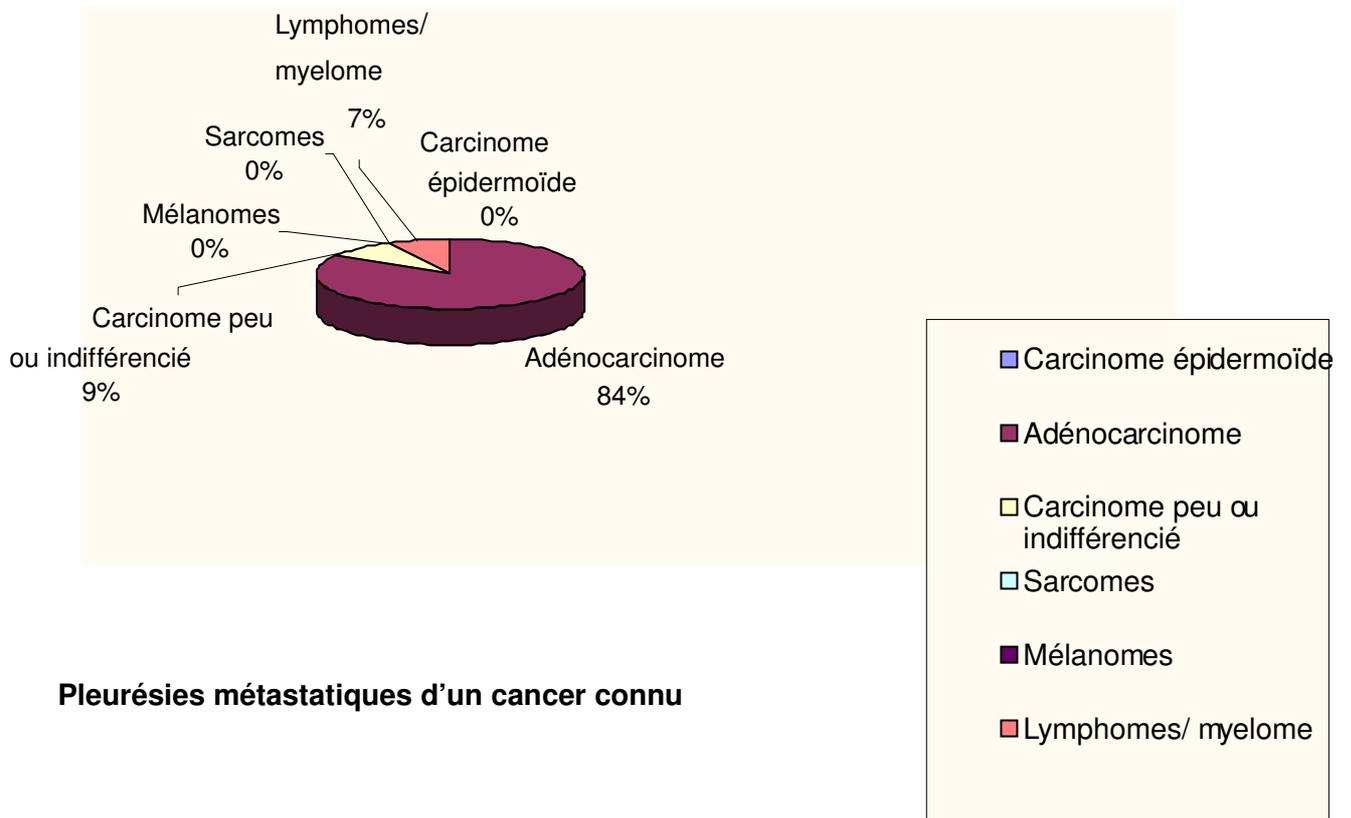
	Groupe A Nombre (%)	Groupe B Nombre (%)
Carcinomes :	62 (92.5%)	104 (83.9%)
Carcinome épidermoïde	0 (0%)	11 (8.9%)
Adénocarcinome	56 (83.5%)	88 (71%)
Carcinome peu ou indifférencié	6 (8.9%)	5 (4%)
Autres :	5 (7.4%)	20 (16.1%)
Sarcomes	0 (0%)	2 (1.6%)
Mélanomes	0 (0%)	5 (4%)
Lymphomes/ myélome	5 (7.4%)	13 (10.5%)

Lorsque seule l'histologie des pleurésies malignes est analysée, il est retrouvé d'avantage d'adénocarcinomes (83,5%) dans le groupe des pleurésies révélatrices que parmi celui des pleurésies métastatiques d'un cancer connu (71%).

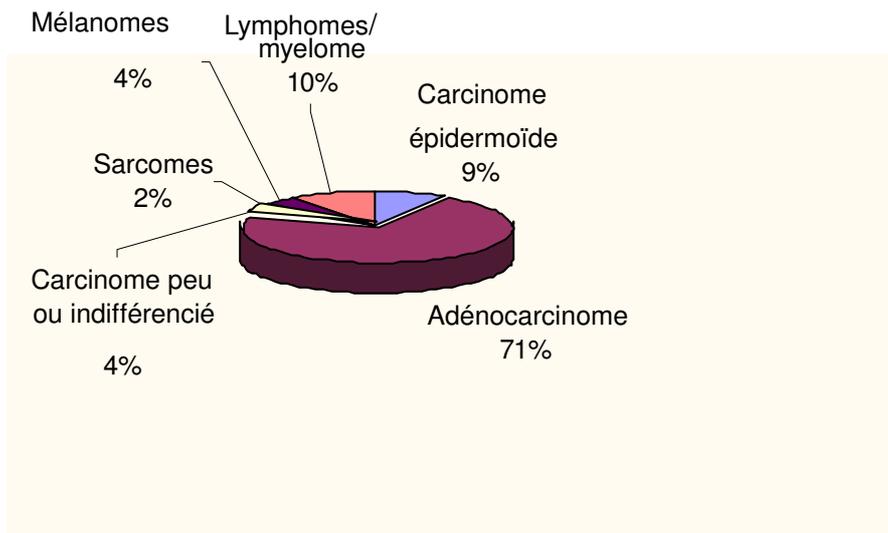
Histologie des pleurésies malignes secondaires

(Mésothéliome pleural malin exclu)

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Pleurésies métastatiques d'un cancer connu



5. Etiologies des pleurésies malignes

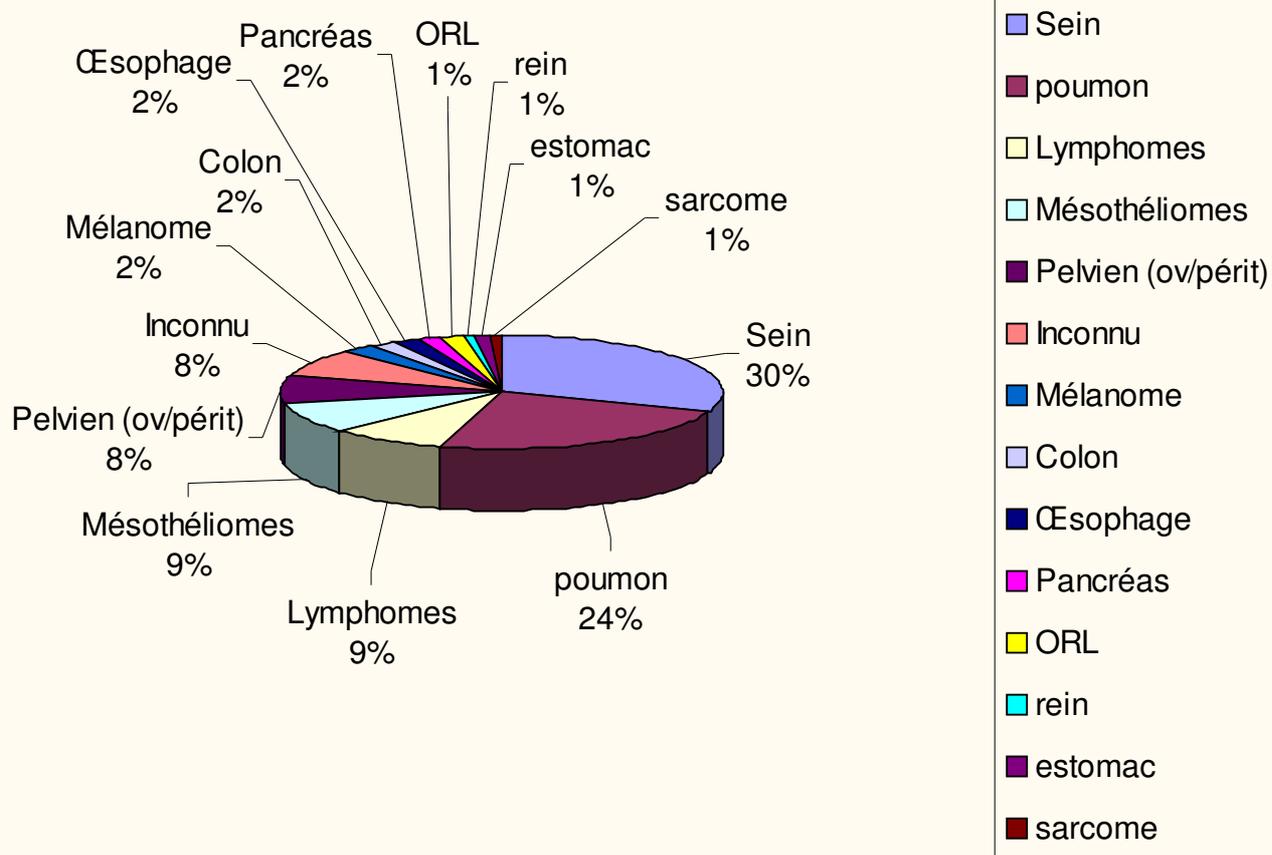
a. Ensemble des pleurésies malignes

Cancer primitif	Ensemble des pleurésies malignes	
	Nombre	%
Sein	64	30.6
poumon	49	23.4
Lymphomes	18	8.6
Mésothéliomes	18	8.6
Pelvien (ov/périt)	17	8.2
Inconnu	16	7.7
Mélanome	5	2.4
Colon	4	1.9
Œsophage	4	1.9
Pancréas	4	1.9
ORL	3	1.4
rein	2	0.96
estomac	2	0.96
sarcome	2	0.96
Voies biliaires	1	0.5
TOTAL	209	100

Le cancer primitif le plus fréquemment retrouvé parmi l'ensemble des pleurésies malignes est le cancer du sein qui représente 30.6% de l'ensemble des étiologies suivi par le cancer bronchique (23.4%). Les principales autres maladies néoplasiques sont par ordre décroissant, à égalité les lymphomes (8.6%) et le mésothéliome pleural malin (8.6%), les cancers pelviens et les cancers d'origine inconnue (7.7%). Les autres cancers représentent moins de 3% des étiologies des pleurésies malignes.

Répartition des étiologies des pleurésies malignes selon le sexe

Étiologies des pleurésies malignes			
Ensemble des pleurésies	Hommes	fémmes	Valeur P
Cancer primitif	(209 patients)		
poumon	31	18	P<0,001
Mésotéliome pleural malin	11	7	P=0,068
lymphome	10	8	P=0,19
inconnu	14	2	P<0,001
autres	20	7	P<0,001



Parmi les patients atteints de pleurésie maligne métastatique d'un cancer bronchique, la proportion d'hommes est significativement plus importante ($p < 0.001$) par rapport au groupe des patients dont l'origine de la pleurésie n'a pu être déterminée.

Il n'existe pas de différence significative dans la proportion d'hommes et de femmes, parmi les patients atteints de mésotéliome pleural malin ou ceux atteints de lymphomes.

b. Comparaison des étiologies des pleurésies révélatrices de cancer à celles des

pleurésies métastatiques d'un cancer connu

ensemble hommes et femmes

ensemble des pleurésies malignes primitives et secondaires

<i>Cancer primitif</i>	<i>Pleurésie révélatrice d'un cancer</i>		Pleurésie métastatique d'un cancer connu		Valeur <i>p</i>
	Nombre	%	Nombre	%	
Poumon	36.5		14.5		<i>p</i> <0.001
Mésothéliome	18	21.2	0		<i>p</i> <0.001
Inconnu	15	17.6	71	0.8	<i>p</i> <0.001
Pelviens	10	11.7	7	5.6	<i>p</i> =0.108
Lymphome	5.9		10.5		<i>p</i> =0.242
Sein	2	2.3	62	50	<i>p</i> <0.001
Autres :	4	4.7	18.5		<i>p</i> =0.003
Rein	2.3		0		
Colon	1.2		3	2.4	
Voies biliaires	1	1.2	0		
ORL	0		3	2.4	
Œsophage	0		4	3.2	
Estomac	0		2	1.6	
Sarcome	0		2	1.6	
Pancréas	0		4	3.2	
Mélanome	0		5	4.0	

Parmi les pleurésies révélatrices du cancer, le cancer bronchique est l'étiologie la plus fréquemment retrouvée (36.5%-31 patients) suivie par le mésothéliome pleural malin (21.2% - 18 patients), les cancers de site primitif inconnu (20%-17 patients) puis les cancers pelviens (11,7% -10 patients). Les carcinomes de primitif inconnu sont représentés par les cancers dont l'origine n'a pas pu être déterminée sur la période de suivi.

Lorsque le cancer entre dans le cadre d'une pleurésie maligne métastatique d'un cancer connu, le sein est le site néoplasique primitif le plus fréquemment retrouvé (50% des étiologies) suivi par le cancer bronchique (14.5%) et les lymphomes (10.5%).

Les cancers bronchiques et le mésothéliome pleural malin sont statistiquement plus fréquents dans le groupe de patients dont la pleurésie révèle le cancer (*p*<0.001).

La fréquence des autres cancers est faible : les lymphomes représentent 5,8% (5 patients) des étiologies, les cancers du rein et du sein 2,3% (2 patients) des causes chacun, le cancer du colon ainsi que des voies biliaires respectivement 1,1% (1 patient).

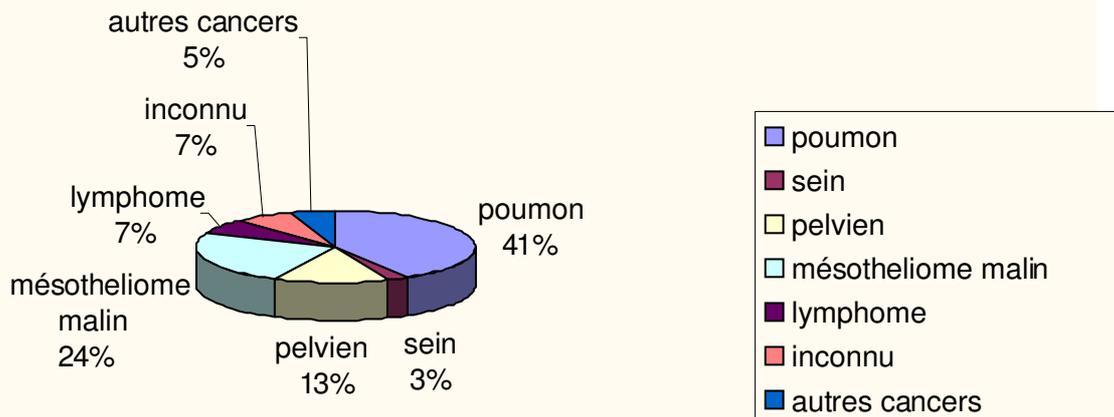
Les cancers du sein sont statistiquement nettement plus fréquents dans le groupe de patients chez qui la pleurésie est métastatique d'un cancer déjà connu (*p*<0.001).

Les lymphomes et les cancers de l'ovaire n'ont pas de prépondérance dans l'un des deux groupes.

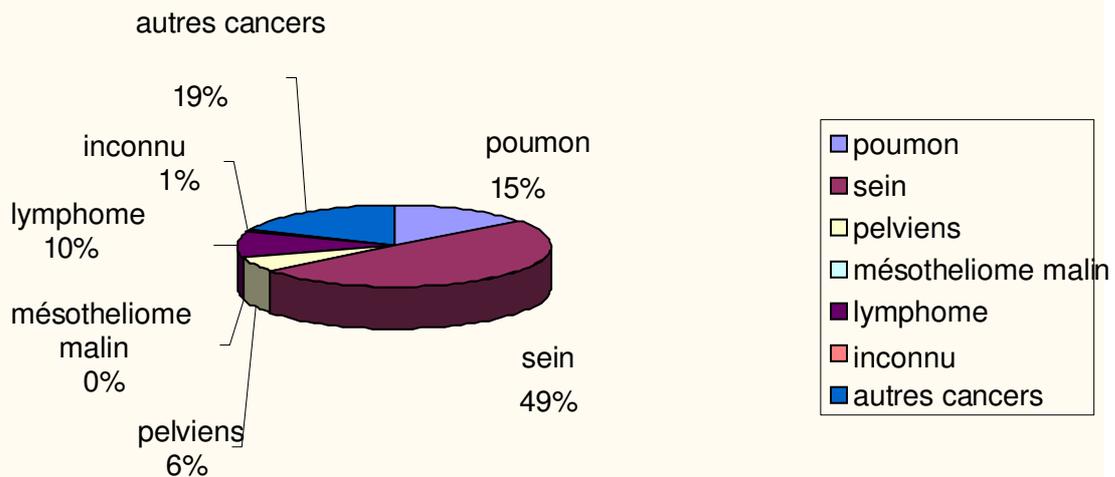
Dans notre étude, aucun cancer de la prostate ne s'est révélé durant cette période sous la forme d'une pleurésie maligne ni même aucun cancer ORL, oesophagien, gastrique, pancréatique, mélanome ou sarcome.

Etiologies des pleurésies malignes

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Pleurésies métastatiques d'un cancer connu



pleurésies malignes secondaires (mésothéliome pleural exclu)

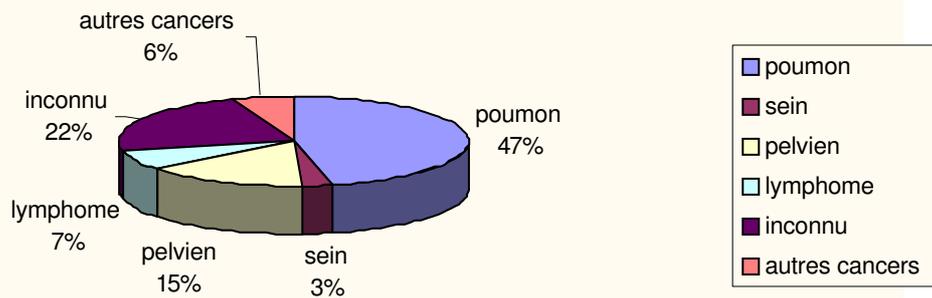
Les pleurésies malignes secondaires métastatiques d'un carcinome bronchique prédominent encore plus nettement dans le groupe des épanchements pleuraux révélateurs de cancer, représentant presque la moitié des étiologies des pleurésies malignes.

Cancer primitif	<i>Pleurésie révélatrice d'un cancer</i>		Pleurésie métastatique d'un cancer connu	
	Nombre	%	Nombre	%
Poumon	31	46.2	18	14.5
Inconnu	15	22.4	1	0.8
Pelvien	10	14.9	7	5.6
Lymphome	5	7.4	13	10.5
Sein	2	2.98	62	50
Autres cancers:	4	4.5	23	18.5
Rein	2	2.98	0	
Colon	1	1.5	3	2.4
Voies biliaires	1	1.5	0	
ORL	0		3	2.4
Œsophage	0		4	3.2
Estomac	0		2	1.6
Sarcome	0		2	1.6
Pancréas	0		4	3.2
Mélanome	0		5	4.0

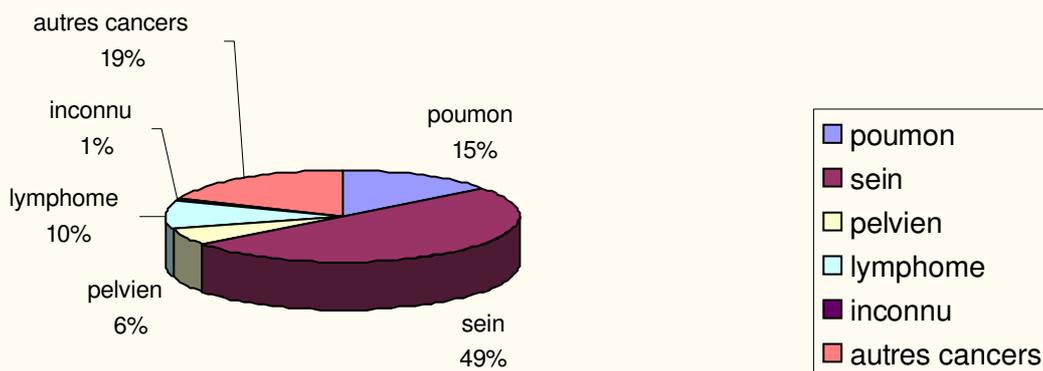
Etiologies des pleurésies malignes secondaires

(Mésothéliome pleural malin exclu)

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Pleurésies métastatiques d'un cancer connu



Répartition des étiologies en fonction du sexe

Chez l'homme

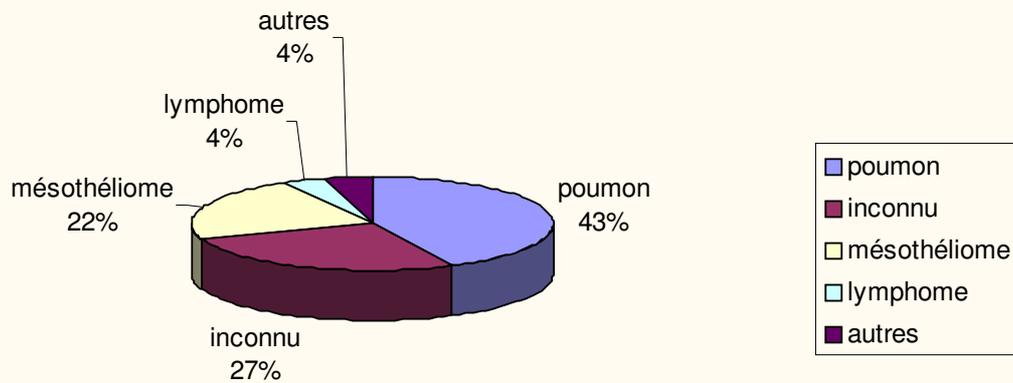
Pleurésies malignes primitives et secondaires

cancer primitif	Hommes		Hommes	
	Pleurésie révélatrice d'un cancer		Pleurésie métastatique d'un cancer connu	
	Nbre	%	Nbre	%
poumon	21	42,8	10	27,02
inconnu	13	26,5	1	2,7
Mésothéliome malin	11	22,5	0	0
rein	2	4,1	0	0
lymphome	2	4,1	8	21,6
sein	0	0	0	0
pelvien (ov / périt)	0	0	0	0
colon	0	0	3	8,1
ORL	0	0	3	8,1
Œsophage	0	0	4	10,8
estomac	0	0	1	2,7
sarcome	0	0	2	5,4
pancréas	0	0	2	5,4
mélanome	0	0	3	8,1
TOTAL	49	100	37	100

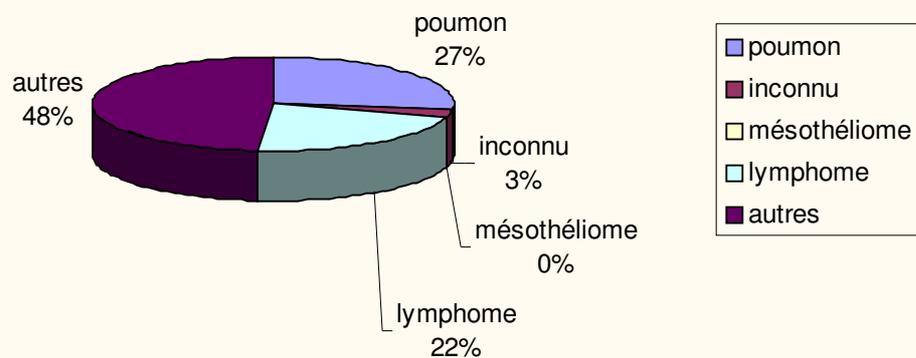
Chez les hommes, le cancer bronchique est responsable de 42,8% (21 patients) des pleurésies malignes révélatrices de cancer suivi des cancers de primitif inconnu (26,5%-15 patients) puis du mésothéliome pleural malin (22,4%-11 patients). Les autres cancers sont en cause dans moins de 5% des cas.

Etiologies des pleurésies malignes chez l'homme

Pleurésies malignes révélatrices d'un cancer



Pleurésies métastatiques d'un cancer connu



Pleurésies malignes secondaires (mésothéliome pleural exclu)

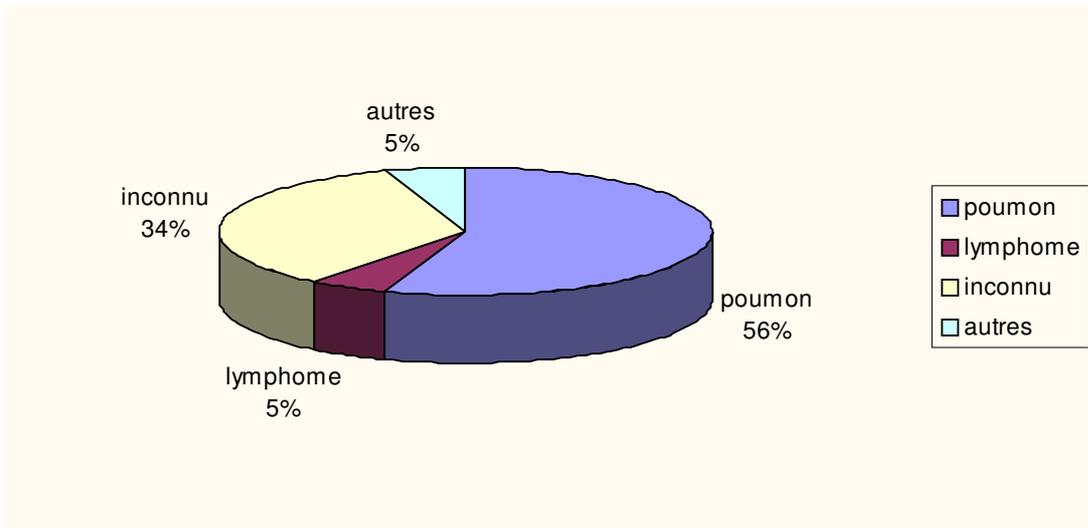
cancer primitif	Hommes		Hommes	
	Pleurésie révélatrice d'un cancer		Pleurésie métastatique d'un cancer connu	
	Nbre	%	Nbre	%
poumon	21	55.2	10	27,02
inconnu	13	34.2	1	2,7
rein	2	5.2	0	0
lymphome	2	5.2	8	21,6
sein	0	0	0	0
pelvien (ov / périt)	0	0	0	0
colon	0	0	3	8,1
voies biliaires	0	0	0	0
ORL	0	0	3	8,1
Œsophage	0	0	4	10,8
estomac	0	0	1	2,7
sarcome	0	0	2	5,4
pancréas	0	0	2	5,4
mélanome	0	0	3	8,1
TOTAL	49	100	37	100

Une fois exclu le mésothéliome pleural malin, plus de la moitié des pleurésies malignes survenant chez des patients sans cancer évolutif connu révèle un cancer bronchique. Plus d'un tiers des étiologies de ces pleurésies malignes révélatrices de cancer n'a pas pu être connu sur la période de suivi.

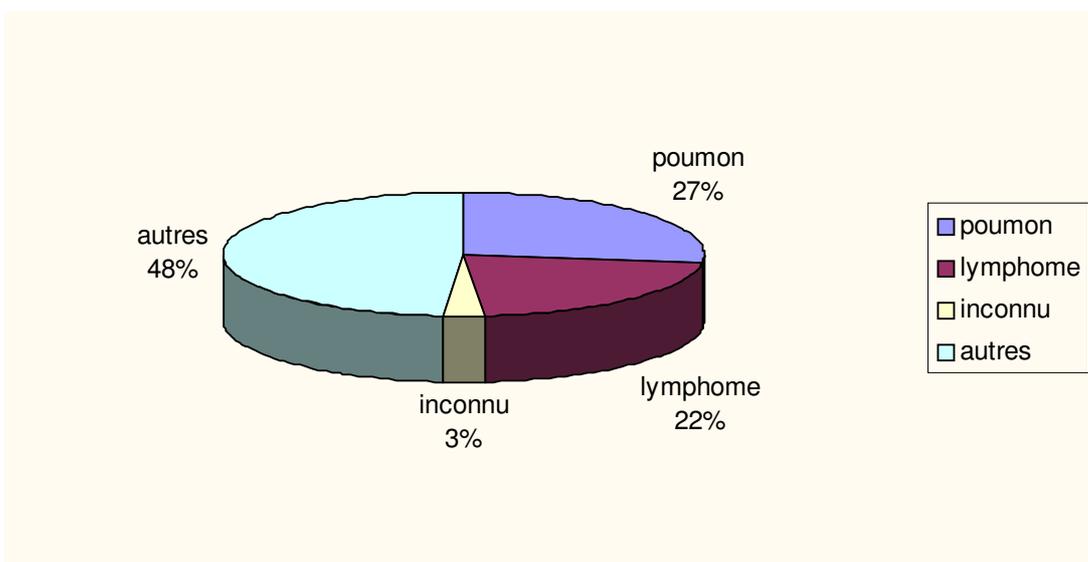
Etiologies des pleurésies malignes secondaires chez l'homme

(Mésothéliome pleural malin exclu)

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Pleurésies métastatiques d'un cancer connu



Chez la femme

Pleurésies malignes primitives et secondaires

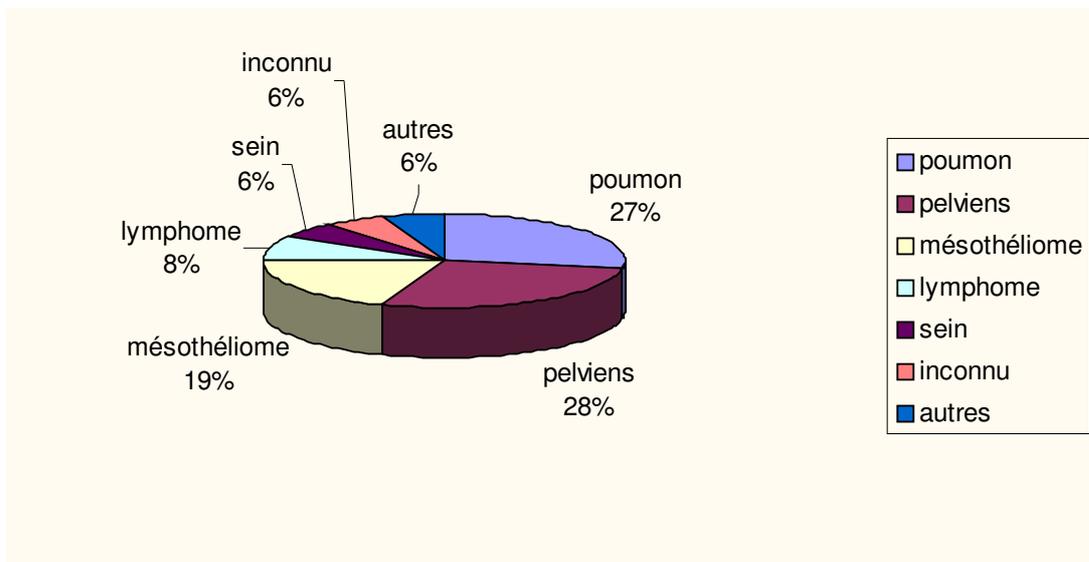
cancer primitif	Femmes		Femmes	
	Pleurésie révélatrice d'un cancer		Pleurésie métastatique d'un cancer connu	
	Nbre	%	Nbre	%
poumon	10	27,7	8	9,2
pelvien (ov / périt)	10	27,7	7	8,0
Méso	7	19,4	0	0
lymphome	3	8,3	5	5,7
sein	2	5,5	62	71,2
inconnu	2	5,5	0	0
colon	1	2,7	0	0
voies biliaires	1	2,7	0	0
rein	0	0	0	0
ORL	0	0	0	0
(Esophage	0	0	0	0
estomac	0	0	1	1,1
sarcome	0	0	0	0
pancréas	0	0	2	2,3
mélanome	0	0	2	2,3
TOTAL	36	100	87	100

Chez la femme, les deux premières causes de pleurésie maligne révélatrice de maladie cancéreuse est le carcinome de l'ovaire (27,7%-10 patientes) et le cancer du poumon (27,7%-8 patients) suivies par le mésothéliome pleural malin (19.4%-7 patientes). Les lymphomes représentent 8,3% des causes (3 patientes).

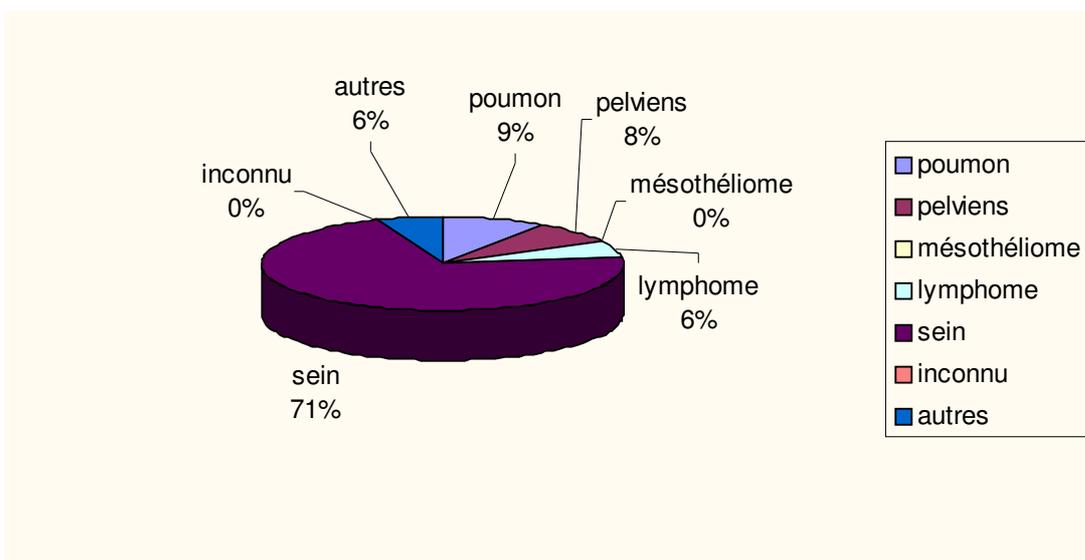
Chez seulement deux patientes, la pleurésie maligne a révélé un cancer du sein.

Etiologies des pleurésies malignes chez la femme

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Pleurésies métastatiques d'un cancer connu



Pleurésies malignes secondaires (mésothéliome pleural exclu)

Parmi les pleurésies uniquement secondaires révélatrices d'une néoplasie chez la femme, presque 70 % d'entre-elles sont le fait du cancer bronchique ou des cancers pelviens qui représentent chacun un tiers des étiologies.

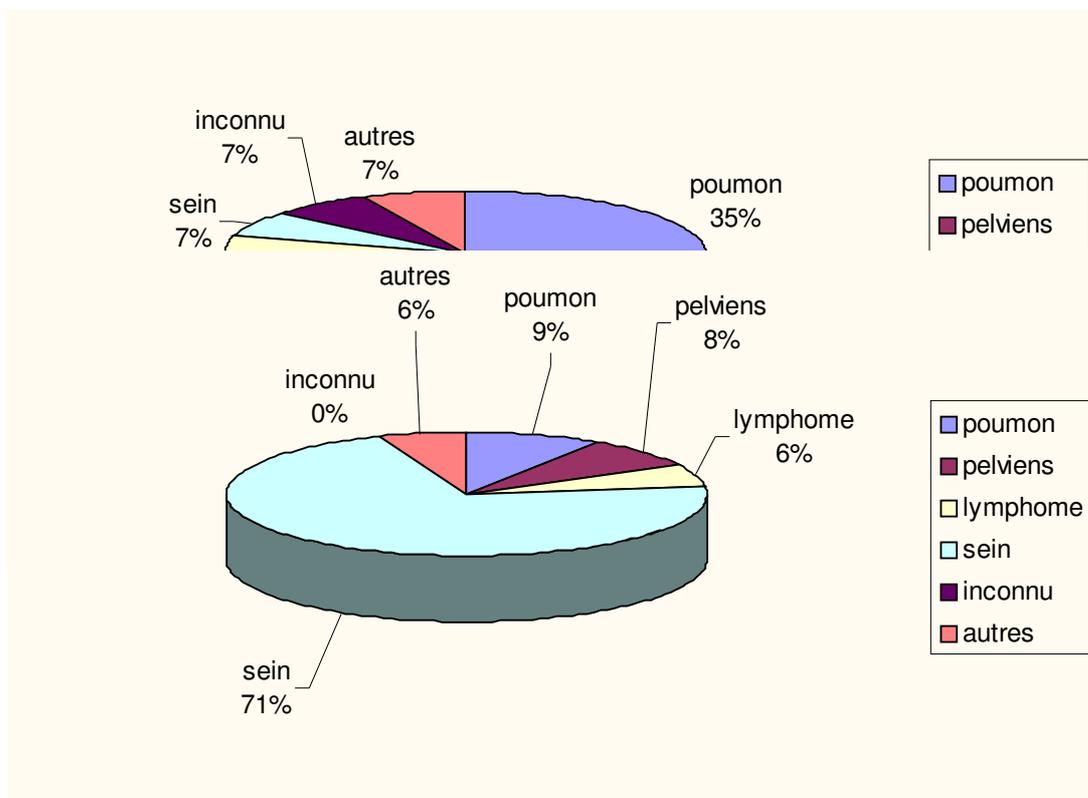
cancer primitif	Femmes		Femmes	
	Pleurésie révélatrice d'un cancer		Pleurésie métastatique d'un cancer connu	
	Nbre	%	Nbre	%
poumon	10	34,5	8	9,2
pelvien (ov / périt)	10	34,5	7	8,0
lymphome	3	10,3	5	5,7
sein	2	6,5	62	71,2
inconnu	2	6,9	0	0
colon	1	3,5	0	0
voies biliaires	1	3,5	0	0
rein	0	0	0	0
ORL	0	0	0	0
(Esophage	0	0	0	0
estomac	0	0	1	1,1
sarcome	0	0	0	0
pancréas	0	0	2	2,3
mélanome	0	0	2	2,3
TOTAL	36	100	87	100

B. Pleurésies révélatrices de néoplasies : données complémentaires

Pleurésies malignes secondaires chez la femme

1. Aspects cliniques

Pleurésies révélatrices d'un cancer



Durée moyenne des symptômes avant le diagnostic (jours) (parmi 71 patients)	51,8 jours
Symptômes cliniques	Nombre de patients (%)
Dyspnée (nombre de patients)	58 (68,2%)
Douleur thoracique	24 (28,2%)
Toux	35 (41,2%)
Altération de l'état général	59 (69,4%)

2. Radiologie

a. Epanchement liquidien

Coté

La localisation de la pleurésie est droite chez 42 des patients (49.5%), gauche chez 31 patients (36.4%) et bilatérale chez 12 patients (14.1%).

	droit	gauche	Bilatéral
Nombre (%)	42 (49.5%)	31 (36.4%)	12 (14.1%)

Abondance

	minime	moyen	Massif
Nombre de patients (%)	4 (4.7%)	78 (91.7%)	3 (3.5%)

La pleurésie maligne est le plus souvent de moyenne abondance chez la majorité des patients (91.7%).

b. Opacités parenchymateuses

Répartition en fonction de la présence d'une opacité à l'analyse radiographique (radiographie pulmonaire ou tomodensitométrie thoracique)

Des anomalies parenchymateuses sont relevées chez 48 patients (56,4%).

	Avec opacité	Sans opacité
Nombre de patients (%)	37 (43.5%)	48 (56.4%)

Type d'opacité retrouvée

	nodules	masses	Syndrome interstitiel
Nombre	24 (50%)	17 (35.4%)	14 (29.1%)

Les anomalies constatées sont représentées le plus fréquemment par des nodules pulmonaires (50%), des masses pulmonaires (35.4%) et des images de lymphangite (29,1%).

3. Bilan paraclinique

a. types d'examens réalisés pour la recherche du cancer primitif

	TDM thoracique	Fibroscopie bronchique	Echographie abdominale	TDM abdominale	Autres
Nombre (%)	72 (84.7%)	28 (32.9%)	44 (51.7%)	32 (37.6%)	28 (32.9%)

Tous les patients ont bénéficié d'une radiographie pulmonaire, complétée chez 72 d'entre eux (84.7%) par une tomodensitométrie thoracique. Une fibroscopie bronchique a été effectuée chez 28 d'entre eux (32,9%), une échographie abdominale chez 44 patients (51,7%), une tomodensitométrie abdominale chez 32 patients (37,6%).

D'autres examens complémentaires ont été réalisés chez 28 des 85 patients (32,5%) : principalement un scanner cérébral pour 16 patients (18,1%), une mammographie chez 8 des 34 patientes (23,5%), une scintigraphie osseuse pour 9 patients (10,58%), une fibroscopie oesogastrique chez 5 patients (5,88%), une coloscopie pour 3 patients (3,52%), une échographie thyroïdienne chez 2 patients (2,35%) et un patient a bénéficié d'un lavement baryté (1,17%).

b. rentabilité des examens paracliniques engagés

	Radio pulmonaire et/ou TDM thoracique	Fibroscopie bronchique	Echographie abdominale et/ou TDM abdominale
Nbre d'examens réalisés	72	28	74
Rentabilité de ces examens (%)	26 (36%)	7 (25%)	11 (14%)

Les examens paracliniques ayant permis le diagnostic étiologique du cancer sont d'abord la radiologie du thorax : radiographie pulmonaire et scanner thoracique suivi de la fibroscopie bronchique et de l'échographie abdominale et/ou scanner abdominal.

L'examen radiologique du thorax (radiographie pulmonaire ou scanner thoracique) est anormal et en faveur d'un cancer bronchique ou d'un mésothéliome pleural malin chez 26 des 72 patients chez lesquels ces examens ont été réalisés. La fibroscopie bronchique réalisée chez 28 patients a permis le diagnostic de cancer bronchique chez sept patients et l'imagerie abdominale est rentable chez 11 des 74 patients chez qui elle a été engagée.

4. Traitements engagés

	Talc	Chimio ou hormonothérapie
Nombre (%)	45 (52.9%)	32 (37.6%)

Un traitement par talcage pleural a été effectué chez plus de la moitié des patients (45 patients-52,9%). Une chimiothérapie ou une hormonothérapie a été engagée chez 32 patients (37,6%).

5. Survie

La survie moyenne dans le groupe des patients dont la pleurésie maligne révèle le cancer est de 198 jours (courbe 1). La probabilité de survie des patients à 1 an est de 37.3% (intervalle de confiance : 26.9 à 49%).

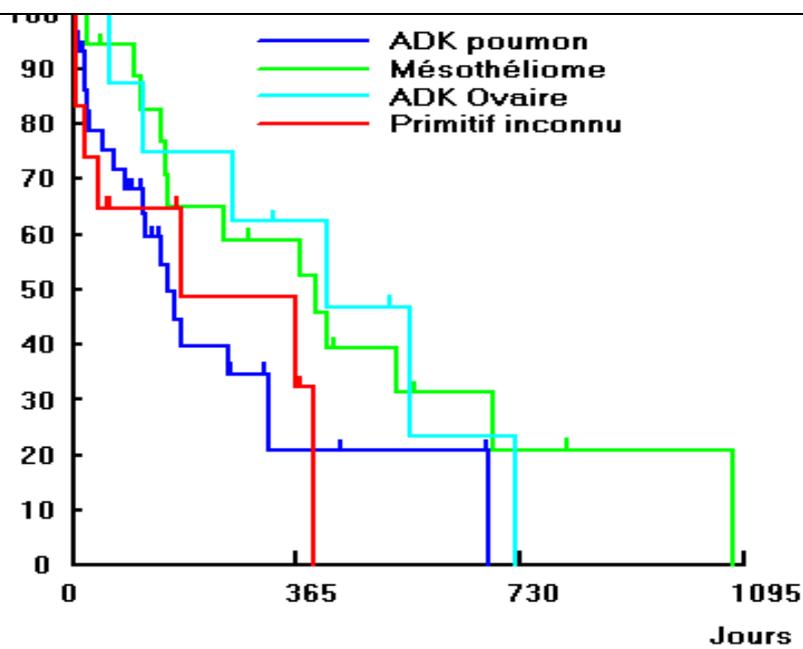
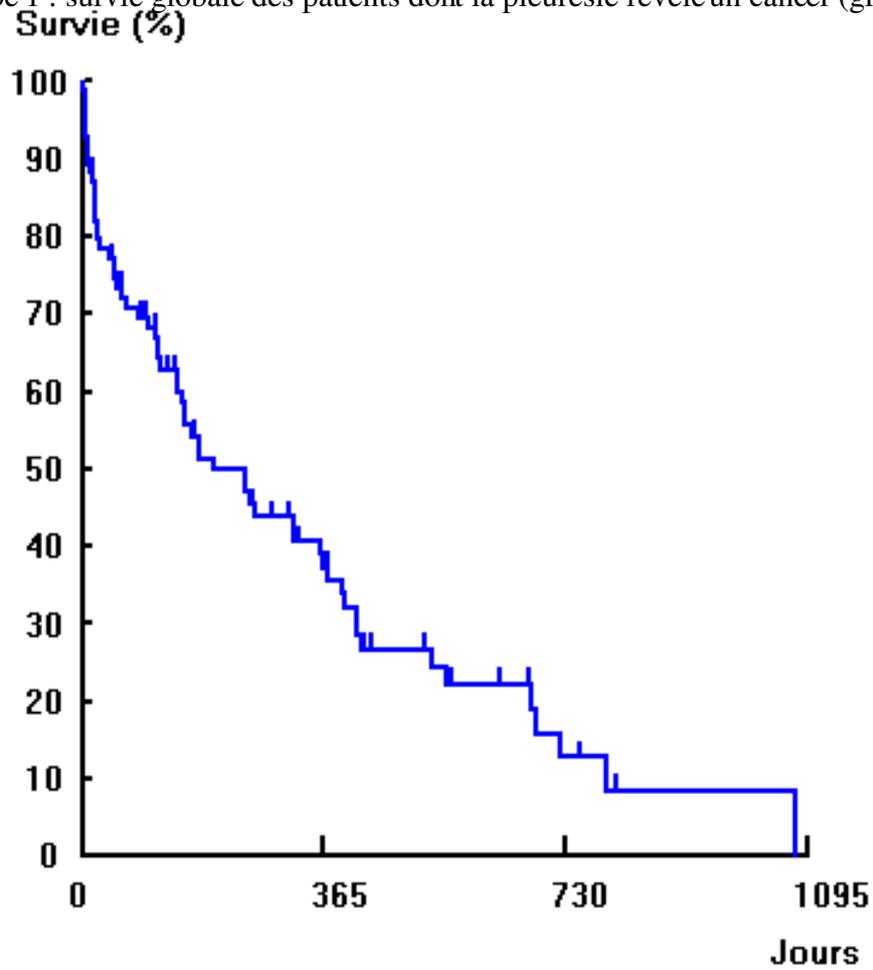
Les patients dont la pleurésie maligne est en rapport avec un cancer bronchique ou un mésothéliome pleural malin ont les survies moyennes les plus courtes, respectivement de 20.8% et de 52.5% à 1 an (courbe 2).

Ceux dont la pleurésie maligne a révélé un cancer de l'ovaire ont la survie moyenne la plus longue.

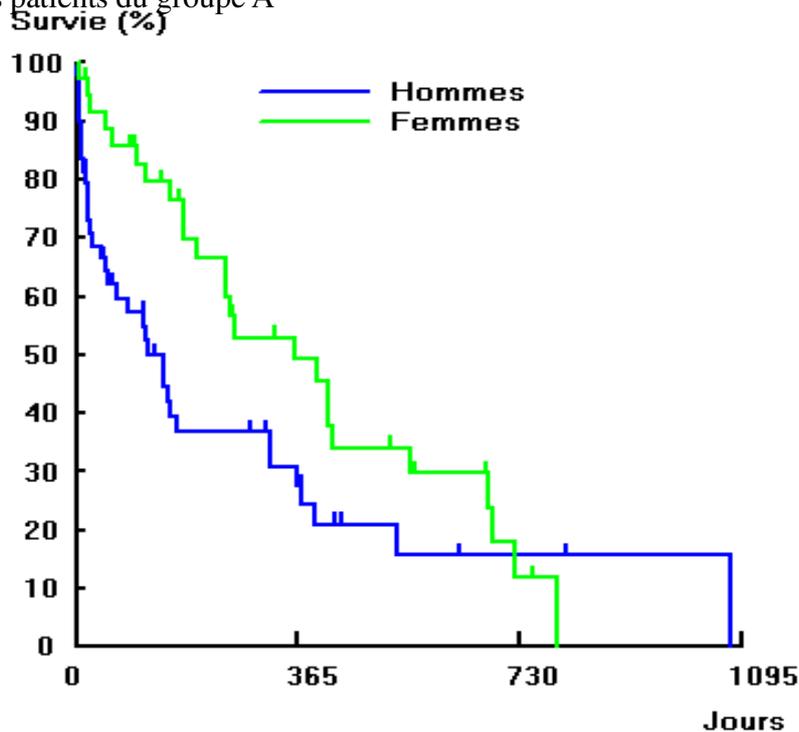
Il n'existe pas de différence significative entre la survie des patients atteints de mésothéliome pleural malin et celle des patients atteints de pleurésie maligne d'autre origine (bronchique, ovarienne ou de primitif inconnu) ($p=0.125$). La différence de survie entre les patients atteints de pleurésies secondaires à un cancer bronchique et ceux atteints de mésothéliome pleural malin est cependant proche de la significativité, en défaveur du cancer bronchique ($p=0.06$).

Les hommes semblent avoir une durée de survie plus courte (significativité non calculée) : leur probabilité de survie à 1 an est de 27,6% et celle des femmes de 49.7%.

Courbe 1 : survie globale des patients dont la pleurésie révèle un cancer (groupe A).



Courbe 2.— Survie globale en fonction de l'étiologie de la pleurésie maligne des patients du groupe A



Courbe 3.— survie globale des patients du groupe A en fonction du sexe.

Discussion

Beaucoup d'études se sont intéressées aux pleurésies malignes. Les causes les plus habituellement retrouvées sont les cancers bronchiques, le cancer du sein et les lymphomes malins.

Parmi ces pleurésies, beaucoup sont une complication métastatique d'un cancer connu mais certaines pleurésies révèlent un cancer.

Rarement est distingué, parmi l'ensemble des pleurésies malignes, plus spécifiquement le groupe des pleurésies révélatrices d'un cancer, l'étude de leur fréquence ainsi que l'existence de caractéristiques étiologiques particulières.

Ce travail a pour but d'évaluer précisément la fréquence et les sites primitifs néoplasiques de ces pleurésies malignes, comparativement aux pleurésies métastatiques d'un cancer connu et évolutif.

Les pleurésies révélatrices d'un cancer :

Fréquence

Dans notre étude, la proportion des pleurésies révélatrices de cancer, par rapport à l'ensemble des pleurésies malignes, est importante. Elles représentent 40,7% des pleurésies malignes.

Monte s'est intéressé, comme dans notre étude, aux épanchements pleuraux malins comme première manifestation du cancer. Chez 18 des 126 patients (14%) de cette étude, réalisée entre les années 1981 et 1984, la pleurésie est révélatrice du cancer (Monte *et al.*, 1987). Dans l'étude de Chernow, à propos de 96 patients atteints de pleurésie carcinomateuse, l'épanchement révèle le cancer chez 46% des patients (Chernow *et al.*, 1977). La plupart des autres études ne distinguent pas si la pleurésie révèle le cancer ou est une localisation métastatique d'un cancer connu.

étiologies

Dans notre étude, le cancer bronchique est la cause la plus fréquente, chez l'homme comme chez la femme, de pleurésie maligne révélatrice d'un cancer (36,47%). L'adénocarcinome est le type histologique de cancer bronchique le plus souvent rencontré (93,5%). Son siège broncho-pulmonaire souvent périphérique explique une plus grande fréquence d'envahissement de la plèvre.

Dans l'étude de Monte, la néoplasie la plus fréquemment révélée par un épanchement pleural malin est aussi le cancer bronchique (12 des 18 patients : 66,6%). Il est la première cause de cancer révélée par une pleurésie chez l'homme (9 des 12 patients : 75%), comme chez la femme (3 des 6 patientes : 50%).

Le cancer bronchique est en proportion plus fréquemment retrouvé parmi les causes de pleurésies révélatrices du cancer (36,5%) que parmi celles de pleurésies métastatiques d'un cancer connu (14,5%). Dans l'histoire naturelle de ce cancer, la plèvre est le plus souvent le premier site de diffusion expliquant la fréquence et la précocité de survenue d'épanchement pleural malin, alors que dans d'autres cancers notamment sous-diaphragmatiques, le foie est habituellement le premier site de dissémination, la plèvre n'étant envahie que secondairement (Meyer. 1966).

Parmi l'ensemble des pleurésies malignes, le cancer du sein est la première cause retrouvée d'épanchement pleural malin 30,6%. Il devance le cancer bronchique (23,4%) et représente la moitié des causes de pleurésies métastatiques de cancers connus (50%). Bien que souvent deuxième cause de pleurésies malignes, il n'est pas rare que sa fréquence dépasse celle du cancer du poumon (Sahn. 1988). Dans l'étude de Sears, réalisée entre les années 1982 et 1984, le cancer du sein est la première cause d'épanchement pleural malin (24%) suivi par le cancer du poumon (19%) (Sears *et al.*, 1987). Le taux d'incidence du cancer bronchique dans les pays anglo-saxons comme l'Amérique du Nord et le Royaume-Uni est plus élevé qu'en France, pouvant expliquer une plus grande fréquence dans les études venant d'outre-atlantique des pleurésies malignes attribuées à ce cancer proportionnellement au cancer du sein.

Cette plus large proportion du cancer du sein peut être également expliquée par une plus grande incidence de cancer du sein dans la population étudiée. Dans notre étude, le recrutement des patients inclut non seulement les patients hospitalisés dans les services de pneumologie ou de médecine interne mais aussi ceux pris en charge au centre anti-cancéreux qui compte une large population de patientes atteintes de cancer du sein.

Cependant, alors que le cancer du sein est parmi l'ensemble des pleurésies malignes la première cause retrouvée, chez seulement deux patientes la pleurésie maligne révèle un cancer mammaire (2,3%). Pour l'une d'elles, le cancer du sein est cliniquement évident à la palpation, la patiente ayant négligé les symptômes depuis plusieurs mois. Pour l'autre patiente, il n'est pas retrouvé de signe patent clinique de tumeur mammaire mais la maladie est également à un stade avancé au moment du diagnostic de la pleurésie avec présence de volumineuses adénopathies axillaires et de multiples localisations secondaires hépatiques.

Chez toutes les autres patientes atteintes de pleurésie maligne, le cancer du sein est connu antérieurement à la survenue de la pleurésie.

De même, aucune pleurésie maligne n'a révélé dans l'étude de Monte un cancer du sein alors qu'il représente dans cette étude également la cause la plus fréquente d'épanchement néoplasique (48 des 91 causes d'épanchement pleural soit 52,7%).

Le plus souvent, le cancer du sein est donc diagnostiqué avant la survenue d'une pleurésie maligne, l'épanchement pleural malin étant une complication tardive de la maladie.

Le mésothéliome pleural malin est la deuxième cause de cancer chez l'homme se révélant le plus fréquemment par une pleurésie maligne. Sa responsabilité est également importante chez la femme, représentant la troisième cause de pleurésie révélatrice de cancer. L'incidence de cette pathologie

pleurale est en augmentation depuis 40 ans du fait de l'utilisation de l'amiante depuis le début du XX^{ème} siècle et de la très longue latence entre l'exposition et l'apparition de la pathologie tumorale (30 à 40 ans). A l'augmentation de la fréquence de cette néoplasie pleurale primitive, s'ajoute pour notre étude un effet centre : la proximité des chantiers navals de Saint-Nazaire fait de notre région, un site à forte prévalence en mésothéliome pleural malin, le taux d'incidence en Loire-Atlantique étant de 19.4 par million d'habitants, dont le mode de découverte de loin le plus fréquent est l'épanchement pleural.

Les cancers pelviens sont chez la femme la première cause de cancer révélée par une pleurésie maligne, à égalité avec le cancer bronchique. Les cancers de l'ovaire sont également dans l'étude de Monte retrouvés comme la deuxième cause de cancer responsable de pleurésie (2 des 6 patientes).

Dans notre étude, nous avons associé dans ce groupe de cancers pelviens non seulement les cancers de l'ovaire mais aussi les carcinomes péritonéaux qui sont le plus souvent métastatiques de cancers gynécologiques ou digestifs. Dans notre étude, il s'agit pour tous les cas de patientes. Celles-ci présentent pour quelques une d'entre-elles associée à la carcinome péritonéale des lésions tumorales pelviennes qui sont le plus souvent sur les données du scanner reliées à une origine ovarienne. L'adénocarcinome est le type histologique de la pleurésie maligne retrouvé dans tous les cas. On ne peut exclure cependant que certaines patientes présentent une pathologie tumorale primitive du péritoine de type carcinome séreux péritonéal primitif (CSPP). Toutes les patientes n'ont pu bénéficier de chirurgie pelvienne ne permettant pas d'obtenir un diagnostic de certitude.

Le site primitif du cancer, au moment du diagnostic du pleurésie maligne, n'est pas connu pour 15 des patients (17,6%). Ce pourcentage est important. L'analyse histologique du matériel pleural montre pour les 15 cas un type carcinomateux dont pour 12 de ces pleurésies (80% des cas) une différenciation de type adénocarcinome. Ces pleurésies, dont le site primitif n'a pu être déterminé malgré la confrontation histologique, clinique et paraclinique, n'entrent pas cependant toutes dans le cadre des pleurésies malignes de primitifs inconnus. Cette entité représente selon étude de la littérature environ 7% des pleurésies néoplasiques secondaires et se définit par le développement d'un carcinome pour lequel les examens cliniques, radiologiques et endoscopiques ne permettent pas lors du diagnostic de déceler la tumeur primitive à l'origine de la métastase.

Pour beaucoup de nos patients en effet, des investigations complémentaires approfondies n'ont pu être menées principalement du fait d'un état général précaire du patient et d'une durée de survie souvent limitée à quelques jours : presque la moitié d'entre-eux (46.6%) est décédée dans les 20 jours suivant le diagnostic de pleurésie maligne.

Le pourcentage de pleurésies malignes révélant le cancer dont le site primitif est inconnu est plus important chez les hommes (13 cas : 26,5 %) que chez les femmes (2 cas : 5,5 %), suggérant qu'une partie de ces pleurésies malignes est probablement la manifestation pleurale de cancers bronchiques d'avantage que de cancers du sein ou de l'ovaire.

Aucune pleurésie n'a révélé un cancer oeso-gastrique et dans un seul cas, un cancer du colon a été découvert. Il est possible que parmi les causes de pleurésies de site indéterminé, certaines soient attribuées à un cancer digestif. A noter cependant que parmi l'ensemble des pleurésies malignes, ces cancers représentent 5,2% des causes, pourcentage moyen retrouvé dans la plupart des études sur les pleurésies malignes. Les cancers des voies digestives semblent donc assez rarement révélés par une pleurésie maligne.

Les lymphomes malins ne représentent que 5,9% des causes de néoplasie révélées par une pleurésie, alors qu'ils représentent 10,5% des pleurésies métastatiques d'un cancer hématologique connu. Cette différence n'est cependant pas significative. Les lymphomes semblent cependant moins souvent révélés par une pleurésie maligne et plus fréquemment responsables d'épanchement au cours de la pathologie hématologique alors connue et diagnostiquée.

Sex-ratio

La proportion d'hommes est plus importante dans le groupe des pleurésies révélatrices du cancer (sexe ratio à 1,36). Dans l'étude de Monte, cette proportion est encore plus élevée (sexe ratio à 2). Une plus grande prévalence du cancer bronchique chez l'homme peut expliquer cette différence. Cette tendance tend actuellement à s'atténuer avec une progression du cancer du poumon chez la femme et il est possible que le sexe ratio s'équilibre dans les années à venir. Par contre un sexe ratio largement en faveur des femmes est habituellement retrouvé dans les études sur les pleurésies malignes toutes circonstances de survenue confondues. Notre étude également retrouve un sexe ratio de 2,3 en faveur des femmes dans le groupe des pleurésies métastatiques d'un cancer connu, reflétant la responsabilité prépondérante des cancers mammaires et des voies génitales dans ce groupe de pleurésies malignes.

L'âge des patients dans le groupe des pleurésies malignes métastatiques d'un cancer connu est moins élevé que dans celui des pleurésies malignes révélant un cancer, rapporté à la plus large proportion de cancers du sein dans le premier groupe, cancer qui se déclare à un âge plus précoce notamment par rapport aux cancers bronchiques.

Signes cliniques

La grande majorité des patients dont la pleurésie a révélé un cancer est symptomatique. Les signes cliniques les plus fréquemment rencontrés, la dyspnée, la toux, l'altération de l'état général, sont non spécifiques.

Les douleurs thoraciques ne sont présentes que chez un quart des patients malgré la grande fréquence d'envahissement de la plèvre dans les pleurésies malignes. Une fréquence modérée de douleurs thoraciques (26% des cas) est retrouvée également dans l'étude de Chernow (Chernow *et al.*, 1977).

Signes radiologiques

La majorité des épanchements pleuraux malins est de moyenne abondance. Les épanchements minimes ou massifs sont rares.

L'examen radiologique du thorax a permis en plus de la quantification de l'abondance de l'épanchement pleural, la découverte fréquente d'anomalies thoraciques (56,4%), le plus souvent à type de nodules mais aussi de masses ou de syndrome interstitiel, attribuées soit à la localisation primitive du cancer soit à une diffusion métastatique. Dans l'étude de Chernow, des signes radiologiques en faveur de métastases pulmonaires sont retrouvés assez fréquemment, dans 31 % des cas. La tomodensitométrie thoracique est plus sensible que la radiographie de thorax pour la recherche d'anomalies parenchymateuses ou médiastinales. Une étude a analysé les tomodensitométries de 86 patients atteints de pleurésie métastatique et a retrouvé des adénopathies médiastinales dans 43% des cas contre 12% à l'analyse de la radiographie pulmonaire et une lymphangite carcinomateuse dans 7% des cas. Des images de masses, nodules ou infiltrats sont retrouvés à l'analyse dans 53% des tomodensitométries thoraciques réalisées dans l'étude d'O'Donovan (O'Donovan *et al.*, 1994).

Traitement de symphyse pleurale

Le traitement des pleurésies malignes symptomatiques passe par l'évacuation pleurale et la réalisation si possible d'un geste de symphyse pleurale le plus souvent par talcage par drain ou par thoracoscopie.

Un drainage pleural avec talcage a été réalisé chez plus de la moitié de nos patients (52,9%), le plus souvent par drain thoracique, fréquemment lors de la même hospitalisation ayant permis le diagnostic de pleurésie maligne. La réalisation d'une évacuation pleurale avec geste de symphyse pleurale est indiquée particulièrement chez les patients symptomatiques et dans notre série, la dyspnée est présente chez 68,2% des patients.

Pronostic

Les patients dont le cancer s'est révélé par une pleurésie maligne sont fréquemment à un stade avancé de la maladie : la durée moyenne de survie est courte de 6.6 mois. Elle est proche et comparable à celle des pleurésies malignes tout venant retrouvée dans d'autres études. Dans l'étude de Monte où l'épanchement est la première manifestation du cancer, la survie est de 9,6 mois (Monte *et al.*, 1987).

Le pronostic de survie diffère selon le site du cancer. Les patients atteints de cancer bronchique ont la survie moyenne la plus courte inférieure à celle des pleurésies malignes primitives dues au mésothéliome pleural malin.

Les patients dont la survie est la plus courte sont également dans l'étude de Fred ceux atteints de pleurésies métastatiques de cancer bronchique (4.6 mois). Des durées de survie courtes, allant de 3 à 7.8 mois, sont retrouvées dans d'autres études chez des patients atteints de pleurésies malignes métastatiques de cancer bronchique (Van de molengraft *et al.*, 1987 ; Monte *et al.*, 1987). Dans l'étude de Chernow, la survie de cette même catégorie de patients est encore plus faible de 1,9 mois.

Des études récentes montrent que les cancers bronchiques avec épanchement pleural ont un plus mauvais pronostic par rapport à ceux de même stade sans épanchement pleural. Dans l'étude de Sugiura, la survie des cancers bronchiques de stade IIIb avec épanchement pleural est de 7,5 mois, significativement inférieure à celle des stades IIIb sans épanchement pleural (15,3 mois) et proche des stades IV (5.5 mois) (Sugiura *et al.*, 1997).

La présence d'un épanchement pleural semble être un facteur pronostic significatif indépendant de mauvais pronostic de survie chez les patients atteints de cancer bronchique.

Bilan paraclinique et pleurésies malignes

Le diagnostic de pleurésie maligne chez un patient soulève pour le clinicien plusieurs interrogations et tout d'abord la localisation du site primitif, ce qui mène à la réflexion sur le bilan paraclinique à réaliser. En effet, si la détermination de l'origine de la pleurésie lorsqu'elle entre comme manifestation métastatique d'un cancer connu est souvent aisée par comparaison des lames histologiques, en cas d'absence d'antécédents de cancer, il est souvent difficile de pouvoir identifier la tumeur d'origine sur l'aspect histologique seul du matériel pleural. Parfois l'immunohistochimie peut aider au diagnostic de mésothéliome malin ou, notamment en cas de positivité du marqueur TTF1, de tumeur bronchique primitive.

Ainsi comme pour la plupart des patients de notre étude, l'analyse de l'examen clinique et des examens complémentaires est indispensable pour déterminer l'étiologie de la pleurésie maligne.

Les investigations menées chez nos patients ont été fréquentes fonction de l'état clinique du patient et des choix du clinicien.

Les patients ont bénéficié, en plus d'une radiographie pulmonaire, le plus fréquemment de la réalisation d'un scanner thoracique (84,7%). Cet examen a souvent été rentable dans le bilan des pleurésies malignes permettant la découverte du site primitif de la pleurésie chez 36 % des patients chez lesquels il a été effectué.

Après le scanner thoracique, l'examen paraclinique ayant permis le plus fréquemment le diagnostic étiologique de la pleurésie maligne est la fibroscopie bronchique réalisée chez un tiers des patients (32,9%) et qui permet la découverte du cancer bronchique chez un quart de ces patients. Une imagerie de l'abdomen, par échographie ou scanner, est fréquemment réalisée chez plus d'un patient sur deux (51,7%) mais n'a permis de retrouver le site primitif que chez 14 % des patients.

D'autres examens ont été fréquemment réalisés (32,9% des patients), principalement le scanner cérébral, la mammographie (33,5% des femmes) et la scintigraphie osseuse.

Cependant, au vu du pronostic limité de ces patients, on peut s'interroger sur l'intérêt de la connaissance du site primitif et de l'engagement de bilans paracliniques.

Actuellement, il n'existe pas de strictes recommandations dans la décision et le choix des examens

paracliniques à réaliser dans le but d'identifier la tumeur primitive chez un patient atteint de pleurésie maligne. Aucune étude n'a clairement évalué si la détermination du site primitif apporte un bénéfice de survie chez le patient.

Plusieurs auteurs, parfois anciens, recommandent dans l'exploration d'une pleurésie maligne, outre un examen clinique complet comprenant chez l'homme, la palpation des testicules et un toucher rectal, et chez la femme la palpation des seins et les touchers pelviens, la réalisation systématique d'un scanner thoracique et abdominal, un dosage des PSA et une échographie prostatique chez l'homme et chez la femme, une mammographie et une scanner pelvien ou une échographie pelvienne (Johnston *et al.*, 1985). La recommandation de prescription de ces mêmes examens paracliniques a été de nouveau réitérée lors du séminaire cancer 2003 organisé par la Société de Pneumologie de Langue Française (Brechot *et al.*, 2004).

Chez les cliniciens, deux attitudes peuvent être rencontrées dans l'exploration d'une pleurésie maligne. Certains n'engagent que peu ou pas d'examen complémentaires, attitude motivée sur la constatation qu'en pratique, en dehors de quelques étiologies particulières, la mise en évidence ou non de la tumeur primitive a peu d'influence sur le traitement proposé et le pronostic du patient. Ainsi, pour presque deux tiers des patients de notre étude (62.4%), la découverte du site primitif de la néoplasie n'a pas fait engager de traitements spécifiques. Des soins de confort seuls, associés parfois à un geste de symphyse pleurale, sont poursuivis, motivés souvent par l'état général précaire du patient ne permettant pas d'engager de traitements particuliers.

Le clinicien peut faire également le choix, dans l'exploration d'une pleurésie maligne, de la prescription d'un bilan paraclinique large et au besoin invasif, effectué dans le but de mettre à tout prix en évidence la tumeur primitive. Cette attitude se justifie si elle permet par la connaissance du site du cancer l'engagement d'un traitement spécifique. Cette recherche peut comprendre des examens désagréables pour le patient et présente un coût pour le système de soins. Un bénéfice pour le patient, si ce n'est en terme de prolongation de la survie, au moins en amélioration de la qualité de vie, doit pouvoir être obtenu.

Les études ont montré que chez les patients dont l'état général est conservé (performans status ≥ 2), la réalisation d'une chimiothérapie notamment dans les cancers de l'ovaire, du sein et dans le cancer bronchique (surtout neuroendocrine à petites cellules) permet, si ce n'est souvent une augmentation de la durée de survie, au moins un meilleur soulagement des symptômes comparativement aux soins de confort seuls.

Dans notre étude une proportion significative des patients (37.6%) a bénéficié au décours du diagnostic et du bilan de la pleurésie d'un traitement par chimiothérapie ou hormonothérapie et pour quelques-uns d'une chirurgie.

Ces patients ont donc bénéficié des investigations réalisées à la recherche du site primitif néoplasique.

Il semble donc important d'engager, au moins pour les patients en bon état général, des examens à la recherche du site primitif de la néoplasie.

La connaissance par notre étude de la fréquence relative des sites néoplasiques primitifs des pleurésies révélant un cancer peut nous permettre de mieux orienter le choix des investigations à mener.

Les étiologies les plus fréquentes sont à rechercher en priorité, ainsi que celles pour lesquelles existent des thérapeutiques particulières. Les cancers bronchiques, le mésothéliome pleural malin et les cancers pelviens sont donc à rechercher en priorité.

Au vu de notre étude, une démarche diagnostique paraclinique devant une pleurésie maligne sans antécédent connu de cancer peut être proposée.

L'approche diagnostique de la cause cancéreuse d'une pleurésie doit d'abord comprendre l'étude minutieuse de l'anamnèse, des habitudes de vie (tabagisme et exposition à l'amiante) complétée par un bon examen clinique.

Les examens paracliniques à décider pour ces patients en bon état général doivent inclure la réalisation d'un scanner thoracique surtout en présence d'anomalies à la radiographie pulmonaire, à la recherche d'un cancer bronchique ou d'un mésothéliome malin. La fibroscopie bronchique est fortement indiquée en cas d'hémoptysies associées, d'opacités parenchymateuses pulmonaires ou d'atélectasie au vu de la fréquence des cancers bronchiques (Antony *et al.*, 2000 ;Poe *et al.*, 1994). Par contre sa rentabilité est

faible en l'absence de lésions parenchymateuses ou médiastinales à la radiographie pulmonaire ou en cas de scanner thoracique normal (Feinsilver *et al.*, 1986 ; Bonnefoi *et al.*, 1996).

Chez la femme, le bilan doit être poursuivi, en absence de cause thoracique retrouvée, par une imagerie de l'abdomen (tomodensitométrie abdominale ou échographie abdominale) à la recherche d'un cancer pelvien.

L'utilisation de la TEP est croissante notamment dans le bilan d'extension des cancers bronchiques. Son intérêt dans l'exploration des pleurésies malignes peut être soulevé.

Le choix de la réalisation d'autres examens doit dépendre de l'analyse de l'examen clinique.

La réalisation systématique d'autres examens plus coûteux ou invasifs comme la fibroscopie gastrique, la coloscopie ou le lavement baryté ne semble pas être recommandée vue la faible responsabilité de ces cancers dans la survenue de pleurésie maligne. Elle doit par contre être envisagée si le patient présente des symptômes évocateurs. De même la rentabilité de la réalisation systématique d'une mammographie est faible. Les pleurésies malignes, premières manifestations d'un cancer du sein occulte, sont rares. Dans les très rares cas où la pleurésie maligne révèle un cancer du sein, la néoplasie est très souvent à un stade avancé et la tumeur du sein alors fréquemment palpable. Chez l'homme, l'intérêt d'une échographie prostatique ou d'un dosage des PSA est quasi nul.

Seuls quelques examens paracliniques sont donc nécessaires après le diagnostic de pleurésie maligne porté chez un patient sans antécédent de cancer connu : la radiographie pulmonaire et le scanner du thorax complété en cas d'anomalies par une fibroscopie bronchique et chez la femme, doit s'associer la réalisation, en cas de négativité de ces premiers examens, d'une échographie ou d'un scanner abdominal. La réalisation d'autres examens est discutée.

Conclusion

La proportion, parmi l'ensemble des épanchements pleuraux malins, de pleurésie révélant un cancer est importante. Les cancers alors retrouvés sont principalement le cancer bronchique, le cancer de l'ovaire et dans les régions à forte incidence le mésothéliome pleural malin. Assez fréquemment, l'étiologie de la pleurésie n'est pas déterminée, souvent du fait de l'état précaire et de la durée de survie courte du patient ne permettant pas l'engagement d'examen complémentaires. Rarement, une pleurésie maligne révèle un cancer mammaire ou digestif et encore plus exceptionnellement un cancer de la prostate.

Comme pour l'ensemble des pleurésies malignes, la survie des patients dont la pleurésie révèle le cancer est courte.

Un bilan complémentaire à la recherche du site primitif est à engager chez les patients en bon état général, à la recherche des étiologies les plus fréquentes et pour lesquelles existe un traitement spécifique.

Un nombre limité d'examen, réalisés après un interrogatoire et un examen clinique complet, est suffisant. Un scanner thoracique, une fibroscopie bronchique en cas d'anomalies thoraciques et une imagerie de l'abdomen chez la femme sont les examen les plus rentables à la découverte du site primitif et à envisager de première intention.

Ces résultats sur la fréquence des cancers responsables de pleurésie maligne, première manifestation du cancer, devront être confirmés par les données d'autres études ainsi que ceux sur le choix des investigations paracliniques à mener chez ces patients, choix qui pourra être mieux évalué notamment par la réalisation d'études randomisées.

Références

- Antony VB, Loddenkemper R, Astoul P, et al. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care med* 2000 ; 162 : 1987-2001.
- Bohuslavizzki KH, Klutman S, Kröger S et al. FDG PET detection of unknown primary tumors. *J Nucl Med* 2000 ;41 :816-22.
- Bonnefoi H, Smith IE. How should cancer presenting as a malignant pleural effusion be managed. *Br J Cancer* 1996 Sep;74(5):832-5.
- Boutin C. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*, 1981, 124:588-592.
- Boutin,C.. Diagnostic and thérapeutic thoracoscopy. *Tuber lung Dis* 1993; 74:225-39.
- Boutin C, Viallat J-R. Pathologie pleurale. In: *Pneumologie*, Aubier M, Fournier M, Pariente R, *Medecine-Sciences*, Flammarion, Paris, 1996, 443-73.
- Bréchet JM, Biron E. Les cancers secondaires de la plèvre. *Rev Mal Respir* 2004 ;21 :182-4.
- Burrows CM, Mathews WC, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions : an assessment of the prognostic values of physiologic, morphologic, and quality of life measures of extent of disease. *Chest* 2000 Jan,117(1):73-8.
- Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63:695-702.
- Clarkson B. relationship between cell type, glucose concentration, and response to treatment in neoplastic effusions. *Cancer* 1964;17:914-928.
- Fentiman IS. Diagnostic and treatment of malignant pleural effusion. *Cancer treat rev*, 1987, 14:107-118.
- Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg* 1995; 170:69-74.
- Feinsilver SH, Barrow AA, Braman SS: Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusions of unknown origin. *Chest* 1986 oct 90(4):516-18.
- Fry WA, Khandekar JD: Parietal pleurectomy for malignant effusion. *Ann Surg Oncol* 1995 Mar 2(2):160-4.
- Goff BA, Mueller PR, Muntz HG, Rice LW. Small chest-tube drainage followed by bleomycin sclerosis for malignant pleural effusion. *Obstet Gynecol*. 1993;81:993-996.
- Goldsmith HS, Bailey HD, Callahan EL, Beattie E. Pulmonary lymphangitic metastases from breast carcinoma. *Arch Surg* 1967;94:483-488.
- Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, et al: Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tétracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *Journal of Thoracic Surgery* 105:743, 1993.
- Hausheer FH, . Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Semin Oncol*, 1985, 12:54-75.

Hausheer FH. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusions. *Cancer and Metastasis reviews*, 1987;6:23-40.

Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. *Chest* 2000; 117:87-95.

Johnston WW. The malignant pleural effusions. A review of cytopathologic diagnosis of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56:905-9.

Johnston WW. The malignant pleural effusion. *Cancer treat rev*, 1987, 14:905-909.

Lucke A, Klebs E: Beitrag zur ovariectomie und zur Kenntnis der abdominalgeschwulste. *Arch Pathol Anat* 1867;41:1-15.

Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax*. 1966 Sep;21(5):437-43.

Miguères J. Place de la ponction-biopsie. *Poumon-cœur* 1981,37 :29-34.

Monte SA, Ehya H, Lang WR. Positive effusion cytology as the initial presentation of malignancy. *Acta Cytol.* 1987 ;31 :448-452.

O'Donovan PB, Eng P : Pleural changes in malignant pleural effusions : appearance on computed tomography. *Cleve Clin J Med* 1994, 61 :127-131.

Poe RH, Qazi R, Israel RH, et al : Survival of patients with pleural involvement by breast carcinoma. *Am J Clin Oncol* 6 :523, 1983.

Poe RH, Levy PC, Israel RH, Ortiz CR, Kallay MC. Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. A study in patients with idiopathic pleural effusions. *Chest* 1994 ;105 :1663-7.

Raju RN, Kardinal CG : Pleural effusions in breast cancer. An analysis of 122 cases. *Cancer* 1981 Dec 1 ;48(11) :2524-7.

Rodriguez-Panadero F, Borderas Naranjo F, Lopez-Mejias J. Pleural metastatic tumours and effusions : frequency and pathogenic mechanisms in a post-mortem series. *Eur Resp J* 1989 ; 2 :366-69.

Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NG : The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause of thoracotomy. *Mayo Clin Proc* 1981, 56 :145-149.

Van de Molengraft FJJM, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy associated effusions. *Acta Cytol.* 1989 ;33 :911-916.

Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med* 1987 ;9 :43-53.

Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH-diagnostic, prognostic and therapeutic implications in malignancy. *Ann Intern Med* 1988 ;108 :345-349.

Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur resp J.* 1997 Aug, 10(8) :1907-13.

Sahn SA : The pleura. State of the art. *American Review of Respiratory Disease* 138 :184, 1988.

Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. *Clin Chest Med* 1998 ; 19 :351-61.

Sanchez-Armengol A, Rodriguez-Panadero F. Survival and talc pleurodesis in metastatic pleural carcinoma revisited: report of 125 cases. *Chest* 1993;104:1317-1319.

Sears D, Hajdu SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol.* 1987;31(2):85-97.

Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K : prognostic value of pleural effusion in patients with non small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 1997 Jan;3(1):47-50.

Thivolet-Béjui F. Cytopathologie pleurale : diagnostic des tumeurs primitives et métastatiques. *Ann. Pathol.*,1999, 19,n°5, p387-393.

Vargas FS, Teixeira LR. Pleural malignancies. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 1996 ;2 :335-340.

Van de Molengraft FJ, Vooijs GP. Survival of patients with malignancy associated effusions. *Acta Cytol* 1989 Nov-Dec;33(6):911-6.

Yano S, Herbst RS, Shinohara H. Treatment for malignant pleural effusion of human lung adenocarcinoma by inhibition of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase phosphorylation. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 :957-65.

Zebrowski BK, Yano S, Liu W, Shaheen RM, Hicklin DJ, Putnam JB Jr, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor levels and induction of permeability in malignant pleural effusions. *Clin Cancer Res.* 1999 Nov;5(11):3364-8.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

Titre de thèse : pleurésies malignes révélatrices d'un cancer : étiologies et investigations paracliniques.

RESUME

Introduction : Les études s'intéressant aux pleurésies malignes sont nombreuses, les causes habituellement retrouvées : les cancers bronchiques, mammaires et les lymphomes malins. Beaucoup signent une complication métastatique d'un cancer connu mais certaines révèlent un cancer. Le but de cette étude est l'évaluation de la fréquence des étiologies. L'objectif secondaire est d'évaluer les investigations paracliniques utiles à la recherche du cancer primitif.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude rétrospective à partir du fichier des pleurésies malignes répertoriées par le service d'anatomo-pathologie du CHU de Nantes durant la période de janvier 1999 à décembre 2001. L'analyse des éléments anamnésiques, histologiques, cliniques et paracliniques permet de définir deux groupes : les pleurésies métastatiques d'un cancer connu et celles qui révèlent un cancer. Une recherche des étiologies est menée. La présentation clinico-radiologique, les examens paracliniques engagés, la survie ainsi que les traitements menés chez les patients dont la pleurésie est la première manifestation du cancer sont analysés.

Résultats : La pleurésie est révélatrice du cancer chez 85 patients sur 209 (40.7%). Les causes les plus fréquentes sont le cancer bronchique (36,5%), le mésothéliome pleural malin (21,2%) et le cancer de l'ovaire (11,7 %). Le site primitif du cancer est inconnu chez 17,6 % des patients. Chez seulement 2 patientes sur 36, la pleurésie maligne a révélé un cancer du sein, alors qu'il est la première cause retrouvée parmi l'ensemble des pleurésies malignes, représentant 30.6% des étiologies. Aucune pleurésie n'a révélé un cancer de la prostate et dans un seul cas, un cancer du colon. Dans l'exploration de la pleurésie, la majorité des patients a bénéficié d'un scanner thoracique (84.7%), fréquemment d'une échographie ou d'un scanner abdominal (51.7%) et d'une fibroscopie bronchique (32.9%). D'autres examens ont été engagés chez un tiers des patients, notamment une mammographie chez 23.5% des patientes. La médiane de survie des patients est courte de 6,6 mois. Un traitement spécifique par chimio ou hormonothérapie est engagé chez 37.6% des patients. Un talcage pleural est effectué chez plus de la moitié des patients (52.9%).

Conclusion : Les pleurésies malignes révélatrices d'un cancer sont fréquentes. L'étude de leur étiologie par rapport à l'ensemble des pleurésies malignes montre une prépondérance des cancers bronchiques et en plus chez la femme du cancer de l'ovaire. La fréquence du mésothéliome pleural malin est importante dans notre région à forte incidence. Les pleurésies révèlent rarement un cancer du sein ou de la prostate. Ces résultats motivent la réalisation, pour ces pleurésies malignes révélatrices d'un cancer, d'un bilan paraclinique limité. Les examens à envisager sont un scanner thoracique, une fibroscopie bronchique, et chez la femme, une imagerie de l'abdomen.

MOTS CLES : pleurésie maligne, cancer, étiologies, investigations