LA FIBROSE RÉTROPÉRITONÉALE IDIOPATHIQUE : à propos de sept cas

F. Ben Fredj Ismail (1), N. Tilouche (1), O. Ben Abdallah (1), I. Hasni (2), B. Mrad (1), C. Laouani Kechrid (1)

RESUME : La fibrose rétropéritonéale (FRP) est une maladie rare et fibrosante du tissu rétropéritonéal. Elle se caractérise par un grand polymorphisme clinico-biologique et l'absence de consensus thérapeutique, particulièrement pour la forme idiopathique qui est la plus fréquente. Nous rapportons une série rétrospective de sept cas de fibrose rétropéritonéale idiopathique colligés sur une période de dix ans. Il s'agissait de quatre hommes et trois femmes dont l'âge moyen était de 58 ans. La circonstance de découverte la plus fréquente était une douleur lombaire. Un syndrome inflammatoire biologique était présent dans quatre cas, de même qu'une insuffisance rénale. Le diagnostic a été posé par la tomodensitométrie abdominopelvienne et/ou l'examen histologique. L'enquête étiologique fut négative dans tous les cas. L'évolution fut favorable cliniquement et biologiquement chez six patients sous corticoïdes, malgré la persistance radiologique de la fibrose chez deux d'entre eux. Un patient de 62 ans fut perdu de vue avant tout traitement. Une fibrose rétropéritonéale justifie une enquête étiologique systématique avant de retenir l'origine idiopathique qui reste de bon pronostic malgré l'absence de consensus thérapeutique.

Mots-clés : *Fibrose rétropéritonéale - FRP idiopathique - Corticothérapie - Tamoxifène*

Primary retroperitoneal fibrosis : a report on 7 cases

SUMMARY : Retroperitoneal fibrosis is a rare fibrosing disease of the retroperitoneal tissue characterized by a significant clinico-biological polymorphism. No codified treatment exists, particularly for the primary type which is the most frequent. We retrospectively report on 7 cases of primary retroperitoneal fibrosis seen over a period of 10 years. There were 4 men and 3 women (mean age : 58 years).The most common presenting symptom was lumbar pain. A biological inflammatory syndrome and a renal insufficiency were found in 4 cases. The diagnosis was confirmed by abdominal CT scan and/or histology. Etiological investigations remained negative. The evolution was generally favourable under corticosteroids. Retroperitoneal fibrosis requires a careful etiological investigation before it is considered primary. Prognosis is good in spite of the absence of a well codified treatment.

Keywords : *Retroperitoneal fibrosis - Primary RPF-Corticosteroids - Tamoxifene*

Introduction

La fibrose rétropéritonéale (FRP) est une maladie rare, inflammatoire et fibrosante du tissu rétropéritonéal péri-aortique avec engainement des uretères et des organes adjacents entraînant une uropathie obstructive. Son mécanisme physiopathologique est mal connu. Elle se caractérise par un grand polymorphisme clinico-biologique et par l'absence de consensus thérapeutique, particulièrement pour la forme idiopathique qui est la plus fréquente. A partir d'une série de sept cas de FRP idiopathique et d'une revue de la littérature, nous rappelons cette affection rare en Médecine interne et précisons ses particularités cliniques, paracliniques, pronostiques et thérapeutiques.

Patients et méthodes

Nous rapportons une étude rétrospective descriptive de sept dossiers de patients chez qui une FRP idiopathique a été diagnostiquée sur base de données tomodensitométriques et/ou anatomopathologiques. Ces cas furent colligés dans un service de Médecine interne, sur une période de dix ans.

Résultats

Il s'agissait de quatre hommes et trois femmes dont l'âge moyen était de 58 ans (38-71 ans). Les circonstances de découverte consistaient en des douleurs lombaires dans la majorité des cas. Une altération de l'état général était retrouvée dans deux cas (tableau I). Un syndrome inflammatoire biologique et une insuffisance rénale étaient observés dans quatre cas. L'échographie abdominale montrait une dilatation pyélocalicielle d'importance variable chez nos sept patients (tableau II). Le diagnostic de FRP fut posé soit par la tomodensitométrie (TDM) abdominopelvienne laquelle montrait un manchon rétropéritonéal correspondant à la fibrose chez six patients, soit par l'examen histologique réalisé en peropératoire pour pyélotomie chez deux patients (fig. 1, 2, 3). L'examen histologique montrait une fibrose avec remaniement inflammatoire non spécifique de la graisse rétropéritonéale sans granulome. L'urographie intraveineuse et l'imagerie par résonance magnétique n'étaient pratiquées que chez un seul patient et montraient, respectivement, une dilatation pyélocalicielle gauche en amont d'un obstacle urétéral gauche et un petit rein droit avec fibrose rétropéritonéale engainant les uretères, l'aorte et la veine cave inférieure (fig. 4). L'enquête étiolo-

(1) Service de Médecine Interne, Hôpital Sahloul, Sousse, Tunisie.
(2) Service de Radiologie, Hôpital Sahloul, Sousse, Tunisie.

Tableau I. Aspects cliniques

Signes cliniques et circonstances de découverte	N° des cas de notre série
Colique néphrétique unilatérale	1
Douleur abdominale diffuse	2
Hématurie	3
Lombalgie unilatérale	4 et 5
Lombalgie bilatérale	6 et 7
Asthénie, anorexie et amaigrissement	2 et 4
Découverte peropératoire	1 et 3
Fièvre, varicocèle, hydrocèle, douleur testiculaire, oedème des membres inférieurs, thrombose veineuse des membres inférieurs, ischémie des membres inférieurs, diarrhée, constipation, infection urinaire, insuffisance rénale, anurie, polyurie	aucun

Tableau II. Aspects échographiques et acte thérapeutique

Cas	Echographie abdominopelvienne
N° 1	Préopératoire : lithiase rénale coralliforme obstructive droite (⟶ > Pyélotomie droite et montée de sonde JJ).
N° 2	Dilatation pyélocalicielle gauche et petit rein droit (⟶ > Montée de sonde JJ).
N° 3	Peropératoire : dilatation pyélocalicielle gauche modérée (⟶ > Pyélotomie gauche).
N° 4	Rein droit unique hypertrophié, agénésie du rein gauche, dilatation cavitaire droite en amont d'une fibrose rétropéritonéale engainant l'uretère droit (⟶ > Montée de sonde JJ)
N° 5	Fibrose rétropéritonéale engainant l'uretère droit (⟶ > Montée de sonde JJ).
N° 6	Fibrose rétropéritonéale et lithiase droite (⟶ > Montée de sonde JJ).
N° 7	Fibrose rétropéritonéale et urétérohydronéphrose droite (⟶ > Montée de sonde JJ).

gique fut négative chez tous les patients. En effet, aucune prise médicamenteuse n'était incriminée et la recherche d'une néoplasie et d'une infection, particulièrement tuberculeuse, fut négative dans tous les cas. Aucune pathologie autoimmune n'était associée à la FRP chez nos sept patients. Cependant, chez une dame de 71 ans, nous avons retrouvé l'association entre une fibrose rétropéritonéale entraînant des lombalgies droites et confirmée par la tomodensitométrie, et un myélome multiple à IgG kappa évoqué devant une hypergammaglobulinémie monoclonale à 31g/l (sur une électrophorèse des protides demandée dans le cadre du bilan inflammatoire), et confirmé par dosage pondéral des immunoglobulines avec immunoélectrophorèse et myélogramme (41% de plasmocytes dystrophiques). La patiente n'avait présenté ni douleurs osseuses, ni anémie, ni insuffisance rénale, ni hypercalcémie.

Figure 1. Tomodensitométrie abdominopelvienne : dilatation pyélocalicielle gauche modérée en amont d'une fibrose rétropéritonéale (aspect irrégulier et spiralé de la graisse périurétérale).

Figure 2. Tomodensitométrie abdominopelvienne : rein droit unique hypertrophié, dilatation cavitaire droite en amont d'une fibrose rétropéritonéale engainant l'uretère droit et agénésie du rein gauche.

Une corticothérapie par prednisone fut instaurée à la dose de 1 mg/kg/j chez quatre patients, à la dose de 0,5 mg/kg/j chez un patient et en bolus de solumédrol de 250 mg/j pendant trois jours chez un autre. Le septième malade fut perdu de vue avant toute corticothérapie. La durée moyenne de corticothérapie fut de 19 mois (extrêmes : 12 et 36 mois). L'évolution fut marquée par la disparition des signes cliniques et du syndrome inflammatoire biologique avec correction de la fonction rénale chez tous les patients traités (tableau III).

Discussion

La fibrose rétropéritonéale (FRP) a été individualisée par Ormond en 1960 (1). Elle est rare et caractérisée par la présence de tissu rétropéritonéal périaortique constitué d'inflammation chronique et de fibrose, engainant les uretères et les organes adjacents (2). Son incidence est de 0,1/100.000. Elle est trois fois plus fréquente chez l'homme, avec un âge moyen au diagnostic compris entre 50 et 60 ans (2, 3). Elle peut s'observer chez l'enfant

Figure 3. Tomodensitométrie abdominopelvienne : fibrose rétropéritonéale engainant l'uretère droit.

Figure 4. Imagerie par résonance magnétique abdominopelvienne: petit rein droit et fibrose rétropéritonéale engainant les uretères, l'aorte et la veine cave inférieure.

(4). Elle est idiopathique dans deux tiers des cas, et secondaire dans un tiers des cas (2, 3). Il n'existe pas de prédisposition ethnique ou génétique (5).

Deux hypothèses physiopathologiques ont été proposées : 1) *l'hypothèse interne*, envisage un point de départ endovasculaire, au niveau d'une plaque d'athérome, dont la fissuration entraîne la libération de LDL oxydés et de céroïdes, et une forte réaction inflammatoire locale, à l'origine de la fibrose; 2) *l'hypothèse externe* implique, au contraire, au sein de l'adventice, une vascularite des *vasa vasorum*, à l'origine à la fois d'une athérosclérose avec formation d'anévrysme, et d'une fibrose périvasculaire périphérique, dans un cadre similaire à celui observé au cours des maladies systémiques (5).

La FRP secondaire peut avoir plusieurs étiologies : médicamenteuses (méthysergide, bêtabloquants, ergotamine…), infectieuses (tuberculose, histoplasmose), néoplasiques (tumeurs carcinoïdes, lymphomes, cancers du côlon, de la prostate, du poumon), postradiques, postopératoires (colectomie, lymphadénectomie, hystérectomie) ou d'autres origines (histiocytose, amylose, traumatisme…) (tableau IV) (2, 5, 6). La physiopathologie exacte est inconnue. Le mécanisme d'apparition de la fibrose peut être attribué à l'effet local de la tumeur elle-même. Pourtant, certaines tumeurs carcinoïdes peuvent induire une fibrose en l'absence de métastase rétropéritonéale, probablement par la libération de sérotonine. En outre, les dérivés de l'ergot de seigle, antagonistes sérotoninergiques, sont également responsables de formes secondaires. D'autres facteurs doivent donc intervenir. Une hypothèse est que la sérotonine régule la libération de cytokines et de facteurs profibrosants, comme le Transforming Growth Factor (TGF) ß, à l'origine de la réaction inflammatoire et fibrosante (7, 8). Chez nos sept patients, toute l'enquête étiologique était négative.

Tableau III. Aspects évolutifs de notre série

Cas	Evolution
N° 1	Clinique bonne/ TDM normale/ Ablation de la sonde JJ
N° 2	Clinique bonne/ TDM normale/ Ablation de la sonde JJ/ Créatinine normale
N° 3	Perdu de vue
N° 4	TDM : persistance de la fibrose rétropéritonéale/ Ablation de la sonde JJ/Créatinine normale
N° 5	Clinique bonne/ Ablation de la sonde JJ
N° 6	Clinique bonne/Echographie : persistance de la fibrose rétropéritonéale / Ablation de la sonde JJ
N° 7	Clinique bonne/ Créatinine normale/ Ablation de la sonde JJ

Les principaux symptômes ne sont pas spécifiques. Les signes systémiques, asthénie, amaigrissement et fièvre, sont en rapport avec le caractère inflammatoire de la maladie. Les manifestations localisées sont secondaires à la compression des structures rétropéritonéales par la masse fibreuse. Une douleur lombaire ou des flancs est la plus classique. Une hydrocèle témoigne de la compression des vaisseaux gonadiques. La compression des

Tableau IV. Les causes les plus fréquentes des fibroses rétropéritonéales secondaires

Médicaments	Bromocriptine, ergotamine, hydralazine, bêtabloquant, méthyldopa, antalgiques…
Néoplasies	Lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens, carcinomes, sarcomes…
Infections	Tuberculose, histoplasmose, actinomycose…
Radiothérapie	Pour néoplasie colique, pancréatique ou testiculaire…
Chirurgie	Lymphadénectomie, hystérectomie, colectomie…
Autres	Histiocytose, amylose, traumatisme…

veines et vaisseaux lymphatiques rétropéritonéaux peut entraîner des œdèmes des membres inférieurs, voire une thrombose veineuse profonde. Une diarrhée ou une constipation peuvent être constatées en cas d'entreprise du tube digestif. L'atteinte des uretères peut expliquer des signes fonctionnels et infections urinaires. À un stade avancé, l'obstruction des uretères peut conduire à une insuffisance rénale secondaire avec anurie (8). Le caractère spécifique des signes cliniques peut expliquer le diagnostic tardif, ce qui entraîne de fréquentes complications : obstruction urétérale dans 80 à 100 % des cas, avec risque d'insuffisance rénale (2, 5).

Du point de vue topographique, centrée sur l'aorte, la FRP s'étend du pédicule rénal au promontoire. Latéralement, elle recouvre partiellement ou complètement la veine cave inférieure et se propage au-delà des uretères jusqu'au contact des psoas. De là, la FRP peut s'étendre vers différents organes. Cette extension est une propagation du processus fibreux à partir de l'espace rétropéritonéal (graisse de Gerota). L'évolution de la FRP peut se faire vers le mésentère, le duodénum, le médiastin ou vers le pelvis (9).

Sur le plan biologique, il existe un syndrome inflammatoire dans plus de 80 % des cas, une insuffisance rénale et/ou une anémie inflammatoire (2, 10-12).

L'incidence et la signification clinique des anomalies immunologiques sont mal connues. L'anomalie la plus fréquente est la positivité des anticorps antinucléaires, observée dans 60 % des cas (2, 10).

En imagerie, l'échographie abdominopelvienne retrouve une masse iso- ou hypoéchogène, et une hydronéphrose. L'urographie intraveineuse montre une déviation médiane des uretères, une compression extrinsèque, et l'hydro-urétéronéphrose (5). La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique sont les meilleurs outils pour le diagnostic de FRP. Le scanner retrouve une masse de tissu fibreux de densité homogène, bien délimitée, engainant les gros vaisseaux et les uretères, et se rehaussant à l'injection de produit de contraste dans les stades précoces (2, 13, 14). Il révèle une zone tissulaire périvasculaire plus ou moins étendue et prenant le contraste après injection. Cette prise de contraste témoignerait du caractère précoce et «en poussée» de la plaque de fibrose (2, 8). L'imagerie par résonance magnétique retrouve un hyposignal en T1, un hypersignal en T2 dans les stades précoces, et un hyposignal dans les stades tardifs. Le signal est moins homogène dans les FRP secondaires (13, 14). La tomodensitométrie par émission de positons n'apparaît pas utile au diagnostic, mais peut avoir un intérêt dans le bilan étiologique et d'extension (15).

Deux points importants sont à considérer. Il peut d'abord exister une authentique FRP sans que l'imagerie visualise de plaque rétropéritonéale, seules les conséquences sur l'appareil urinaire sont alors visibles. En outre, il n'y a pas de différence formelle en imagerie entre la FRP d'origine bénigne et la FRP d'origine maligne.

La biopsie avec examen anatomopathologique reste le seul moyen d'établir le diagnostic de malignité (2, 8). L'histologie retrouve un infiltrat inflammatoire (prolifération lymphoplasmocytaire et monocytaire) associé à du tissu fibreux (travées de collagène avec des calcifications), en proportion variable suivant le stade précoce ou tardif (5). L'examen histologique pratiqué sur biopsie peropératoire chez deux de nos patients a montré une fibrose avec remaniement inflammatoire non spécifique de la graisse rétropéritonéale sans granulome.

La FRP peut être associée, de façon synchrone ou mitachrone avec des maladies autoimmunes, en particulier la thyroïdite autoimmune (5). Ceci ne fut pas observé dans notre série.

Chez un de nos patients, l'association à un myélome multiple a été notée. A ce jour, seules quatre observations similaires ont été rapportées. Dans aucun cas, comme dans notre observation, l'examen immuno-histochimique du tissu rétropéritonéal n'a pu être réalisé (16). L'association FRP et hémopathie maligne pourrait n'être que fortuite, mais les observations de lymphome malin faisant suite à un diagnostic initial de FRP suggèrent que cette maladie pourrait rentrer dans le cadre plus large des dyscrasies lymphocytaires et prédisposer à l'apparition de lymphomes malins de bas grade. Plus récemment, des études anatomopathologiques sur des biopsies de FRP idiopathique ont montré la présence de lymphocytes, de cellules plasmocytaires, d'histiocytes et de granulocytes, parfois associés à des follicules lymphocytaires à l'intérieur du tissu conjonctif fibreux. L'utilisation de plus en plus fréquente du PET-scan dans le bilan du myélome permettra de savoir, dans un futur proche, si l'association des deux affections est confirmée (16).

L'objectif du traitement de la FRP idiopathique est d'arrêter la progression de la réaction inflammatoire, de lever le syndrome obstructif et de prévenir la rechute de la maladie. Il repose sur la corticothérapie, dont la dose et la durée optimale sont mal précisées. Le traitement le plus fréquemment rapporté est la prednisone, à la dose de 0,5 à 1 mg/kg/j, pendant une durée moyenne de deux ans. Les immunosuppresseurs sont parfois utilisés, mais il n'existe pas d'études randomisées efficacité/tolérance *versus* corticothérapie. Le tamoxifène a montré son efficacité dans quelques séries de patients. Son mécanisme d'action est inconnu; *a priori* indépendant

des récepteurs hormonaux, il agirait plutôt par inhibition de la production des facteurs de croissance comme le Transforming Growth Factor β. La chirurgie, conservatrice le plus souvent, est parfois nécessaire (pose de sonde JJ, voire néphrostomie) (17). Le traitement chirurgical de la FRP peut être proposé d'emblée ou après corticothérapie. Il consiste en une urétérolyse avec une intra-péritonéalisation des uretères. Par ailleurs, une réimplantation urétéro-vésicale, voire une urétéro-iléoplastie, est souhaitable en cas d'extension pelvienne importante.

L'évolution en matière de FRP idiopathique est souvent favorable et l'insuffisance rénale chronique reste la principale complication (5). Elle peut évoluer vers la récidive, l'extension de la fibrose, la destruction rénale par obstruction urétérale, voire même la rupture du rein secondaire à cette fibrose (9, 18). Il n'existe pas de facteurs prédictifs de la réponse aux traitements. Le recul des séries publiées est souvent insuffisant, et le taux de rechute est difficile à évaluer. Il est estimé à 10 % après corticothérapie, et à 50 % après chirurgie seule (5). Il peut arriver à 75% après arrêt des corticoïdes selon d'autres auteurs (18).

L'analyse de la littérature des 20 dernières années montre que le traitement de la FRP idiopathique reste toujours empirique. Il n'y a pas de publication d'un niveau de preuve suffisant pour définir la stratégie thérapeutique optimale. Seuls des essais thérapeutiques prospectifs, dont aucun n'a été réalisé à ce jour, permettront d'établir la stratégie optimale de l'utilisation des différentes thérapeutiques médicales et chirurgicales de la FRP idiopathique. La mise en place de tels essais doit être précédée d'une réflexion sur les critères appropriés de réponse au traitement, et sur les modalités d'arrêt du traitement. L'objectif de telles études est d'établir le meilleur équilibre possible entre les bénéfices certains des traitements disponibles aujourd'hui, et leurs risques qui ne sont pas quantifiés (17).

Conclusion

La FRP est une maladie rare qu'il faut évoquer devant des signes cliniques compressifs rétropéritonéaux. En effet, un diagnostic précoce est essentiel dans cette maladie qui, sans traitement, évolue rapidement vers l'insuffisance rénale chronique. Une enquête étiologique à la recherche d'une cause néoplasique, iatrogène ou infectieuse doit être systématique. La forme idiopathique est la plus fréquente; elle reste de bon pronostic malgré une prise en charge thérapeutique non encore bien codifiée. De nouvelles études sont nécessaires pour établir les critères diagnostiques, bien différencier les FRP idiopathique et secondaire, mieux comprendre leur pathogénie, et clarifier le traitement, les dose et durée optimales de la corticothérapie, ainsi que le rôle des immunosuppresseurs et du tamoxifène.

Bibliographie

1. Ormond JK.— Idiopathic retroperitoneal fibrosis. An established clinical entity. *JAMA*, 1960, **17**, 1561-1568.
2. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C.— Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*, 2006, **367**, 241-251.
3. Jois RN, Gaffney K, Marshall T, Scott DGI.— Chronic periaortitis. *Rheumatol*, 2004, **43**, 1441-1446.
4. Snow BW, Carret RA.— Retroperitoneal fibrosis in children (eosinophilie and idiopathic). *Urology*, 1984, **23**, 569-572.
5. Blanc G, Girard N, Alexandre C, Vignon E.— Fibrose rétropéritonéale : une maladie vasculaire ou immunitaire responsable de lombalgie. *Rev Rhum*, 2007, **74**, 902-904.
6. Amrouche L, Gornet JM, Lascoux C, et al.— De la fibrose rétropéritonéale à la linite gastrique. *Rev Méd Int*, 2009, **30**, 443-445.
7. Modlin IM, Saphiro MD, Kidd M.— Carcinoid tumors and fibrosis : an association with no explanation. *Am J Gastroenterol*, 2004, **99**, 2466-2478.
8. Milcent K, Franchi-Abella S, Larrar S, et al.— Fibrose rétropéritonéale et lymphome chez un enfant de 15 ans. *Arch Péd*, 2008, **15**, 1756-1769.
9. Rabii R, Benjelloun M, Benlemlih A, et al.— La fibrose rétropéritonéale à extension pelvienne : à propos d'un cas. *Ann Urol*, 2003, **37**, 68-70.
10. Vaglio A, Corradi D, Manenti L, et al.— Evidence of autoimmunity in chronic periaortitis : a prospective study. *Am J Med*, 2003, **114**, 454-462.
11. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K.— Steroïd therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis : dose and duration. *J Urol*, 2002, **168**, 550-555.
12. Marcolongo R, Tavolini IM, Laveder F, et al.— Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis : a retrospective analysis of 26 cases. *Am J Med*, 2004, **116**, 194-197.
13. Vivas I, Nicolas AI, Velazquez P, et al.— Retroperitoneal fibrosis : typical and atypical manifestations. *Br J Radiol*, 2000, **73**, 214-222.
14. Kottra JJ, Dunnick NR.— Retroperitoneal fibrosis. *Radiol Clin North Am*, 1996, **43**, 1259-1275.
15. Salvarani C, Pipitone N, Versari A, et al.— Positron emission tomography (PET) : evaluation of chronic periaortitis. *Arthritis Rheum*, 2005, **53**, 298-303.
16. Sinapi I, Caers J, Connerotte T, et al.— Fibrose rétropéritonéale et myélome multiple : association fortuite ? *Rev Méd Int*, 2010, **31**, e4-e6.
17. Maillart E, Lauerière L, Kassis S, et al.— Peut-on proposer une prise en charge de la fibrose rétropéritonéale idiopathique validée par les données de la littérature ? *Rev Méd Int*, 2006, **27**, 854-857.
18. Van Bommel FH, Siemes C, Hak L, et al.— Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. *Am J Kid Dis*, 2007, **49**, 615-625.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. F. Ben Fredj Ismail, Service de Médecine Interne, Hôpital Sahloul, Sousse, Tunisie.
E-mail : bfi.fatma@yahoo.fr