

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

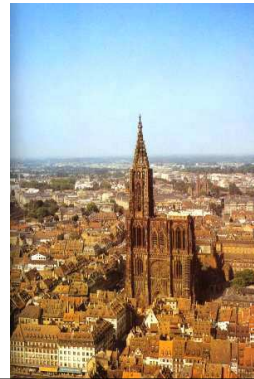


Les Hôpitaux  
Universitaires  
de STRASBOURG

## Fibrose rétropéritonéale : mise au point

Jérôme Olgne  
Service de Néphrologie – Transplantation  
Département de Pathologie  
CHU Strasbourg

**CUEN CCA**  
**Courchevel 29/03/2012**



### Généralités

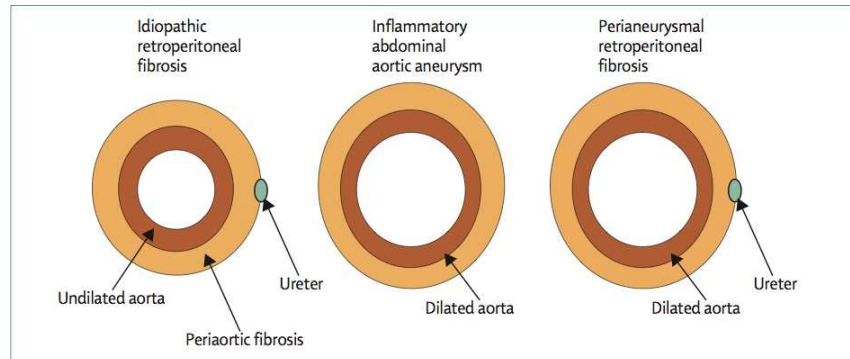
► **M<sup>ie</sup> inflammatoire rare :**

- Prévalence : 1,38/100 000 hab
- Incidence : 1/1 000 000 pers/an
- Ration H/F : 1,6 à 3/1
- Âge au dg : 55-65 ans
- Pas de critères diagnostiques



- **Décrite / Albaran en 1905 :** tissu fibro-inflammatoire remplaçant tissu adipeux rétropéritonéal, enchassant l'aorte, les artères iliaques et souvent les uretères, parfois VCI

## FRP – Péri-aortite chronique



- ▶ Caractéristiques histopathologiques similaires
- ▶ Inflammation adventitielle et péri-adventitielle
- ▶ Amincissement de la média
- ▶ Athérosclérose avancée

Éléments  
communs

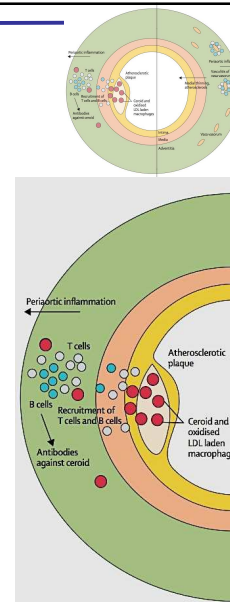
Retroperitoneal fibrosis, Vaglio A, Lancet 2006

CUEN CCA Courchevel– 29/03/2012

3

## Physiopathologie : 1ère hypothèse

- ▶ Réaction locale exagérée aux céroïdes et LDL oxydés retrouvés dans les plaques d'athérosclérose AA
  - Média amincie / rompue => présentation des céroïdes + LDL par macrophages >>> LT/LB
  - Réponse inflammatoire se perpétue
- ▶ Arg<sup>ts</sup>:
  - IgG détectables accolés aux céroïdes extracellulaires
  - Macrophages riches en céroïdes dans adventice + ggl<sup>o</sup> à prox
  - LT et LB ds média + adventice => inflammation
  - Transcrits des gènes de l'IFN, IL-1, -4, -2 et son R<sup>r</sup>, à ht tx ds paroi Ao
  - Ac anti-céroïdes et anti-LDL oxydés + fréquents ds sérums patients atteints de péri-aortite chronique



Retroperitoneal fibrosis, Vaglio A, Lancet 2006

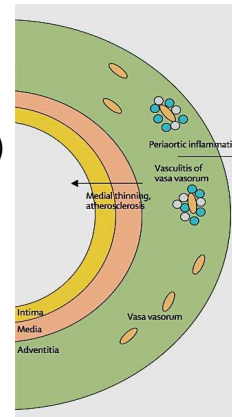
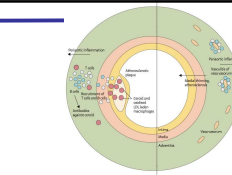
CUEN CCA Courchevel– 29/03/2012

4

## Physiopathologie : 2<sup>nd</sup>e hypothèse

### ► Processus auto-immun :

- Symptômes cliniques, Auto-Ac positifs
- Association ac M<sup>ies</sup> auto-immunes impliquant d'autres organes
- Association avec HLA-DRB1\*03 : allèle lié à plusieurs M<sup>ies</sup> auto-immunes (D1, myasthénie, LED)
- Similarités avec vascularites des gros vaisseaux :
  - Inflammation parois vasculaires peut toucher l'Ao thoracique et ses branches ~ Takayasu
  - Atteinte histologique similaire de l'adventice Aortique (vascularite des vasa vasorum)
- Ac anti-fibroblastes activateurs chez patients avec une sclérose systémique : rôle encore inconnu



Retroperitoneal fibrosis, Vaglio A, Lancet 2006

CUEN CCA Courchevel–29/03/2012

5

## Etiologies des FRP

### ► Primitives (2/3) :

- Associée à un AAAo
- Idiopathique

FDR :

- Tabac
- Asbestose

### ► Secondaires (1/3) :

- Maladies tumorales : lymphomes, métastases cancers pelviens, colique, mammaire, carcinoïde
- Post-radique
- Traumatisme rétropéritonéal ou chirurgie récente
- Médicamenteux : dérivés de l'ergot de seigle, agonistes dopaminergiques, bêtabloquants
- Exposition à l'amiante
- Sd IgG4
- Histiocytoses : M<sup>ie</sup> d'Erdheim Chester

Retroperitoneal fibrosis. Vaglio, A; Lancet 2006; Uibu T, Lancet 2004

CUEN CCA Courchevel–29/03/2012

6

## FRP idiopathique et M<sup>ies</sup> auto-immunes (15%)

- ▶ M<sup>ies</sup> thyroïdiennes
  - Thyroïdite d'Hashimoto
  - Thyroïdite de Riedel
  - Hyperthyroïdie
- ▶ Vascularites
  - Wegener,  $\mu$  polyangéite,
  - GNrP pauci-immune
  - PAN
- ▶ LED, PR, SPA
- ▶ M<sup>ies</sup> inflammatoires coliques
- ▶ M<sup>ies</sup> du foie, des voies biliaires ou du pancréas:
  - Cholangite sclérosante
  - Cirrhose biliaire primitive
  - Pancréatite sclérosante

TABLE 3. Previous or Subsequent Associated Conditions in 185 Patients With Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis

Inflammatory bowel disease	6 (3)
Autoimmune thyroid disease (Graves or Hashimoto disease)	5 (3)
Reidel thyroiditis	2 (1)
Inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis or spondyloarthropathy)	6 (3)
Psoriasis	2 (1)
Autoimmune pancreatitis	2 (1)
Multifocal fibroinflammatory condition	3 (2)
Mediastinal fibrosis	3 (2)
Sclerosing mesenteritis	2 (1)
Giant cell arteritis or polymyalgia rheumatica	3 (2)
Other vasculitis	2 (1)
Idiopathic thrombocytopenic purpura	2 (1)
Other (idiopathic pulmonary fibrosis, sclerosing cholangitis, sarcoidosis, erythema nodosum, systemic lupus erythematosus, pseudotumor orbit)	6 (3)

Idiopathic retroperitoneal fibrosis : a retrospective review of clinical presentation, treatment and outcomes, Kermani TA, Mayo Clin Proc 2011

7

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

## Manifestations cliniques

- ▶ Sg de compression loco-régionale :
  - Urinaires (60-100%): douleur, anurie
  - HTA
  - Douleur ( $\Sigma$  le + fréquent) abdominale, lombaire, nausée, vomissement, constipation
  - OMI
  - TVP
  - Hydrocèle / varicocèle
- ▶ Signes généraux : fièvre, frisson, amaigrissement ++
- ▶ Découverte fortuite (imagerie, IRA)

TABLE 2. Symptoms at Presentation in 185 Patients With Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis<sup>a</sup>

Any symptoms at presentation	166/185 (90)
Subjective fever	17/184 (9)
Fatigue	23/182 (13)
Anorexia	17/183 (9)
Night sweats	8/181 (4)
Weight loss >2.3 kg (5 lb)	49/182 (27)
Back pain	70/183 (38)
Flank pain	38/185 (21)
Testicular pain <sup>b</sup>	14/108 (13)
Abdominal pain	73/183 (40)
Nausea	37/181 (20)
Vomiting	24/181 (13)
Constipation	21/181 (12)
New lower extremity edema	23/183 (13)
Lower extremity claudication	3/183 (2)
Arthralgias	9/183 (5)

Idiopathic retroperitoneal fibrosis : a retrospective review of clinical presentation, treatment and outcomes, Kermani TA, Mayo Clin Proc 2011

8

Scheel PJ Jr, Medicine (Baltimore) 2009; Vaglio, A Am J Med 2003; van Bommel EF Medicine (Baltimore) 2009

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

## Examens diagnostiques

### ▶ Imagerie :

- Echographie : masse hypo- ou isoéchogène, retentissement rénal
- TDM : plaque homogène isodense, rech AAA et causes II<sup>r</sup>
- IRM : hypersignal en T1/T2 ne se réhaussant pas après Gado = pathogénomique FRP bénigne
- PET-TDM : pas d'intérêt pour dg, rech diffusion processus inflammatoire, détection foyer fixation => cause néo

### ▶ Tests biologiques :

- VS, CRP (↑ ds 80-100%), créat
- Marqueurs tumoraux : PSA, ACE, CA-125, LDH

### ▶ Tests biologiques guidés par la clinique : hépatique, thyroïdien...

### ▶ Analyse histologique ?

TABLE 4. Laboratory Studies and Imaging Findings at Diagnosis of Idiopathic Retroperitoneal Fibrosis<sup>a,b</sup>

	No. tested	Value
Hemoglobin (g/dL)	178	12.6±1.74
Platelet count (× 10 <sup>9</sup> /L)	177	288±106
Creatinine at diagnosis (mg/dL), median (IQR)	176	1.3 (1.1-2.1)
Elevated ESR (>29 mm/hour)	151	80 (53)
ESR at diagnosis (mm/h)	130	32.3±29.1
Elevated C-reactive protein (>8 mg/L)	74	35 (47)
C-reactive protein at diagnosis (mg/L)	70	20.7±26.4
Renal insufficiency	176	74 (42)
Normal TSH levels	69	62 (90)
Autoantibody positivity		
ANA	118	6 (5)
Rheumatoid factor	89	8 (9)
CCP	29	0 (0)
p-ANCA	37	6 (16)
c-ANCA	37	0 (0)
MPO	52	0 (0)
PR3	48	2 (4)
IgM anticardiolipin antibodies	45	3 (7)
IgG anticardiolipin antibodies	45	0 (0)
ENA	75	0 (0)
Anti-dsDNA	43	1 (2)
TPO antibodies	13	5 (39)

Idiopathic retroperitoneal fibrosis : a retrospective review of clinical presentation, treatment and outcomes, Kermani TA, Mayo Clin Proc 2011

9

CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

## Recours aux prélèvements histologiques

- ▶ Plus systématiques du fait des progrès de l'imagerie
- ▶ Réservés aux patients dont l'histoire clinique et l'imagerie atypiques
- ▶ En cas de corticorésistance => suggère cause II<sup>r</sup>

10

CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

## Traitements

- ▶ Ttt attaque : corticoïdes
- ▶ Ttt entretien :
  - Corticoïdes ?
  - Tamoxifène ?
  - Cyclophosphamide ?
  - Méthotrexate ?
  - MMF ?
  - Azathioprine ?
  - Colchicine ?
- ▶ Ttt associés
  - Sondes JJ, néphrostomie
  - chirurgical (ureterolyse) ?

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

11

## Evaluation de l'efficacité d'un traitement

- ▶ Régression de la symptomatologie clinique
- ▶ Disparition des anomalies biologiques : créat, VS, CRP
- ▶ Régression de la plaque de FRP >> imagerie +++
- ▶ Pas de facteur prédictif de rechute ou de bon pronostique

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

12

## Traitement chirurgical

- ▶ Lorsque diagnostic bien établi :
  - Attitude conservatrice = JJ ou néphrostomie
  - Associée au ttt médical
- ▶ 2<sup>nd</sup>e possibilité : urétérolyse + transposition intrapéritonéale des uretères entourés d'omentum
  - Permet de faire des biopsies
  - Ne traite que le sd obstructif urinaire
    - Ne prévient ni la progression ni la récurrence (> 50%)
    - Pas d'effet s/  $\Sigma$  systémiques
  - => Réservée aux cas réfractaires, diagnostic incertain

Retroperitoneal fibrosis, Vaglio A, Lancet 2006

CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

13

## Rationnel de l'immunosuppression

- ▶ FRP « jeune » = infiltrat cellulaire +++ (macrophages prod<sup>r</sup> collagène, PN Éosinophiles)
- ▶ Prod<sup>o</sup> d'IL-1 et -6 / macrophages activés => phase aiguë inflammatoire ~M<sup>ie</sup> de système
- ▶ M<sup>ies</sup> fibrosantes = réaction type Th2 :
  - PN Éosino activés par cytokines Th2
  - IL-4 active macrophages : ↗ prod<sup>o</sup> matrice et ↘ clairance tissu fibrosé
- ▶ En conséquence, l'IS peut agir :
  - ↘ nombre et l'activité des cellules Th2
  - Indirectement ↘ prod<sup>o</sup> d'IL-1 et IL-6
- ▶ IS est plus efficace sur les FRP « jeune »

Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases, Marcolongo R, Am J Med 2004

CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

14

## Corticothérapie (1)

- ▶ Inhibition de la cascade cellulaire de l'inflammation et de la réponse immune à tous les niveaux:
  - Inhibition du recrutement cellulaire sur le site de l'inflammation
  - Blocage de la production et des effets des médiateurs pro-inflammatoires
  - Inh° synthèse collagène

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

15

## Corticothérapie (1)

- ▶ Étude monocentrique, rétrospective, 24 patients
- ▶ Obj l<sup>r</sup>: régression signes cliniques, biologiques (VS, CRP, créat), régression des signes obstructifs (ablation JJ) et masse rétropéritonéale (TDM) à 1 an
- ▶ Corticothérapie en monothérapie :
  - 60 mg/j pdt 6 sem puis décroissance sur 2-3 mois
  - Dose entretien = 10mg/j jusqu'à 1 an

Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone, van Bommel EFH, Am J Kidney Dis 2007

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

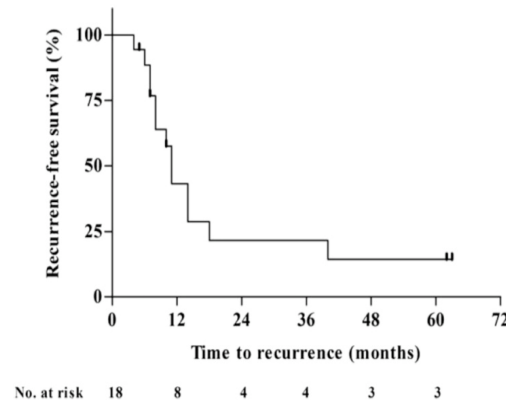
16



## Corticothérapie (2)

### ► Résultats :

- Régression sg cliniques en 2 sem
- Améliorat° sg bio d'infl° (VS, CRP) en 6 sem
- Régr° FRP : 19/24 cas
- Échec de ttt = 6/ 24 cas
- Récidives : 13/18 => 23 épisodes
- Fin de suivi (médiane=55 mois) :
  - Tx de succès à 1 an 75%
  - 7 patients en IRC dont 1 en IRCT
  - Tx mortalité = 8%



### ► Haut tx de succès initial, évolution fav malgré ht tx de rechute

Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone, van Bommel EFH, Am J Kidney Dis 2007

CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

17

## Tamoxifène

### ► Anti-œstrogène

### ► Mécanisme d'action inconnu :

- Mécanisme non hormonal (pas de R<sup>r</sup>)
- Utilisé par analogie : efficace s/ t<sup>r</sup> desmoïdes (prolifération fibroblastique++)
- Propriétés anti-angiogéniques
- Activité anti-inflammatoire ?

### ► Bonne tolérance clinique

### ► Poso : 10 à 40 mg/j

Tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis, van Bommel, Ann Intern Med 2006;  
Prednisone versus tamoxifene in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis : an open label randomised controlled trial. Vaglio, A Lancet 2011

CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

18

## Tamoxifène en monothérapie

- ▶ Etude prospective
- ▶ Suivi médian de 15 mois
- ▶ Ttt : Tamoxifène 40mg/j po en monothérapie pdt 2 ans
- ▶ 12/19 : Régression masse périaortique à 4 mois :
  - Modérée < 50% (9)
  - Significative > 50% (3)
- ▶ 3 cas : pas d'% des JJ après ttt
- ▶ 5 cas non répondeurs :
  - Persistance/récidive des symptômes
  - Ou augmentation masse périaortique (2 cas)

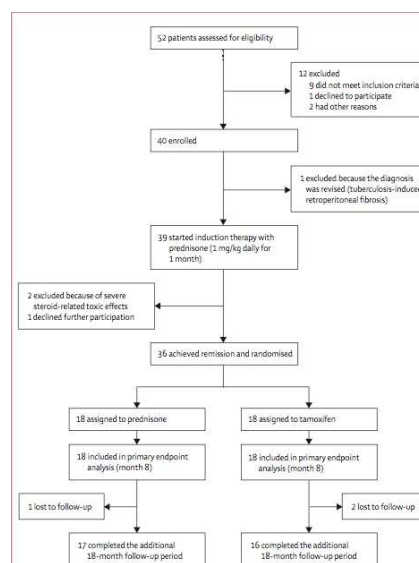
*Tamoxifen therapy for nonmalignant retroperitoneal fibrosis, van Bommel EFH, Ann Intern Med 2006*

CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

19

## Prednisone vs tamoxifène en ttt entretien ?

- ▶ Etude ouverte randomisée contrôlée monocentrique
- ▶ 40 patients suivi pdt 18 mois
- ▶ Ttt attaque = Cs 1mg/kg pdt 1 mois
- ▶ En cas de rémission :
  - Bras 1 = 8 mois Cs à 0,5mg/kg (18 patients)
  - Bras 2 = 8 mois tamoxifène (18 patients)
- ▶ Obj l<sup>r</sup> = Tx de rechute à la fin du ttt



*Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis : an open label randomised controlled trial. Vaglio, A Lancet 2011*

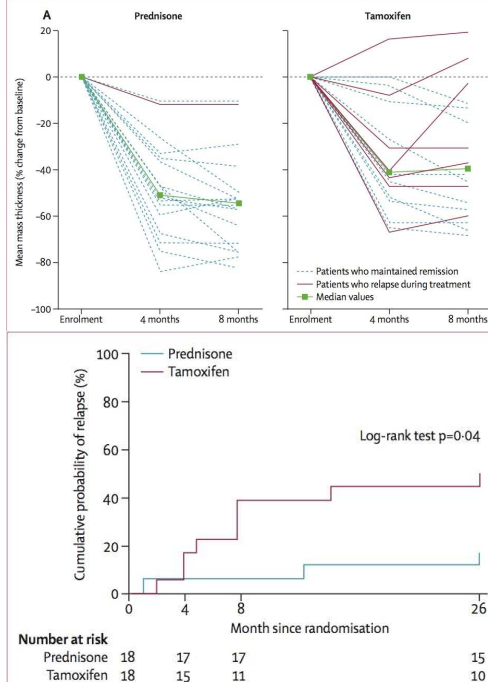
CUEN CCA Courchevel- 29/03/2012

20

## Ccl° Cs vs Tamoxifène

- ▶ Rechute + fréquente dans grpe Tamoxifène (7/18) vs Cs (1/18) à 18 mois
- ▶ Plus d'effets secondaire ds grpe Cs :
  - Hypercholestérolémie
  - Hypercorticisme

*Prednisone versus tamoxifene in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis : an open label randomised controlled trial. Vaglio, A Lancet 2011*



## Endoxan – AZA

- ▶ Etude rétrospective, 20 cas (15 FRP, 5 AAA inflammatoires)
- ▶ Ttt non harmonisés
  - 10 cas : endoxan IV pdt 6 mois puis AZA/Cs => R°
  - 3 cas : AZA + Cs => R° (- sévères)
  - 2 cas MMF => progression
  - 5 cas : 1 stent Ao, 2 prothèses Ao, 2 urétérolyses => perdus de vue
- ▶ Ccl° :
  - difficilement analysable
  - Ttt IS est efficace

*Immunosuppressive treatment of chronic periaortitis: a retrospective study of 20 patients with chronic periaortitis and a review of the literature, Warnatz K, Ann Rheum Dis 2005*

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

22

## Endoxan – AZA

- ▶ Etude rétrospective, non contrôlée, 26 cas
- ▶ Ttt :
  - Cs = 1,5 mg/kg/j pdt 3 sem, décroissance => 6 mois avec :
    - soit AZA (2,5 mg/kg/j) pdt 6 mois (n=15)
    - soit cyclophosphamide (po ou IV) pdt 6 mois (n=9)
  - Chir :
    - JJ
    - néphrostomie
- ▶ Résultats:
  - Stabilité des lésions : 25/26cas (1DC)
  - Prolongation ttt = 7 cas
  - Tx d'échec = 1/100 patients/année

Immunosuppressive therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective analysis of 26 cases, Marcolongo R, Am J Med 2004 CUEN CCA Courchevel–29/03/2012 23

## MMF

- ▶ Inhibiteur :
  - de prolifération des LT et LB,
  - de la production d'Ac,
  - de la glycosylation et de l'expression des molécules d'adhésion
- ▶ Inducteur de l'apoptose des LT activés
- ▶ Activité antifibrotique sur modèles expérimentaux d'IRA et IRC (non immuns)

Combined prednisone and Mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis, Scheel PJ, J Urol 2007 CUEN CCA Courchevel – 29/03/2012 24

## MMF en traitement d'entretien

- ▶ Etude observationnelle prospective
- ▶ 7 patients
- ▶ Ttt =
  - Cs à 40mg/j avec décroissance sur 6 mois
  - MMF 2g/j => 6 mois après rémission
- ▶ Pas d'effet secondaire
- ▶ 6/7 : régression masse fibreuse de 32% en moyenne
- ▶ 1/7 : ni régression ni progression

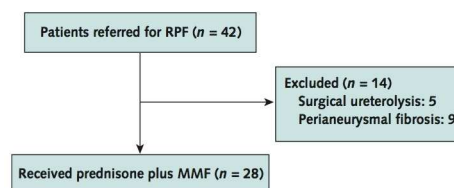
Combined prednisone and Mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis, Scheel PJ, J Urol 2007

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

25

## MMF en traitement d'entretien

- ▶ Etude prospective
  - Cs: 40mg/j pdt 1 mois puis décroissance
  - MMF : 2g/j => 6 mois après résolution des symptômes ou % JJ
- ▶ Obj I':
  - soulagement symptômes,
  - % JJ,
  - réduction masse périaortique (-25%) = endpoint
- ▶ Obj II':
  - Créat
  - normalisation marqueurs inflammation
  - effets secondaires
- ▶ Intérêt : ↘ durée de corticothérapie, ↘ récurrence



Combined prednisone and Mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis, Scheel PJ, Ann Int Med 2011

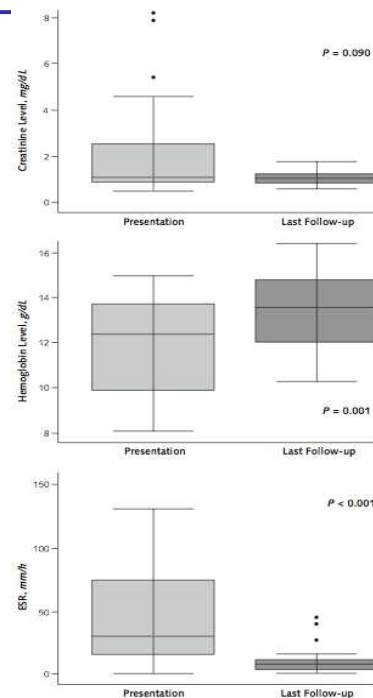
CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

26

## Résultats

- ▶ 25/28 = réduction > 25% de masse périaortique, moyenne de 50%
- ▶ Pas de régression 3/28 (afro-américains : métabolisme différent?):
  - 1/28 = réduction de 19% après 47 mois de ttt
  - 2/28 = pas de réduction détectable à 1 an
- ▶ 0 progression radiologique, ni symptôme
- ▶ 2 récives précoces (2 et 4 mois) = ttt identique, pas de recours aux JJ
- ▶ Tx de récive = 7%

Combined prednisone and Mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis, Scheel PJ, Ann Int Med 2011



## MMF en traitement d'entretien

- ▶ 16 patients traités par :
  - Stéroïdes pdt 3-6 mois
  - + MMF (2g/j) pdt > 24 mois
- ▶ Évolution :
  - Régression symptômes cliniques : 15/16
  - % JJ : 15/16
  - Rémission partielle = 50%
  - Récidive : 2/16
  - À 10 ans : 13/16 sans ttt et sans JJ

Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a role for mycophenolate mofetil, Swartz R, Clin Nephrol, 2008

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

28

## Colchicine (1)

- ▶ Propriétés anti-fibrotiques, anti-inflammatoires et immunosuppressives :
  - Inh° prod° facteurs de Croissance fav prolif° fibroblastique
  - Inh° molécules d'adhésion des PNN et  $\phi$  endothéliales
  - Inh° activation des PNN
  - Interfère ds chimiotactisme des granulocytes
  - $\searrow$  Conc° en macrophages des tissus
  - $\searrow$  Nbre de  $\phi$  en apoptose
  - Empêche prod° de  $\mu$  tubules
  - Supprime la synthèse et sécrétion du coll III et coll IV par fibroblastes
- ▶ Facilité d'utilisation
- ▶ Peu de toxicité

Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicine and steroids: a case series. Vega J, Am J Kidney Dis 2009.

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

29

## Colchicine (2) :

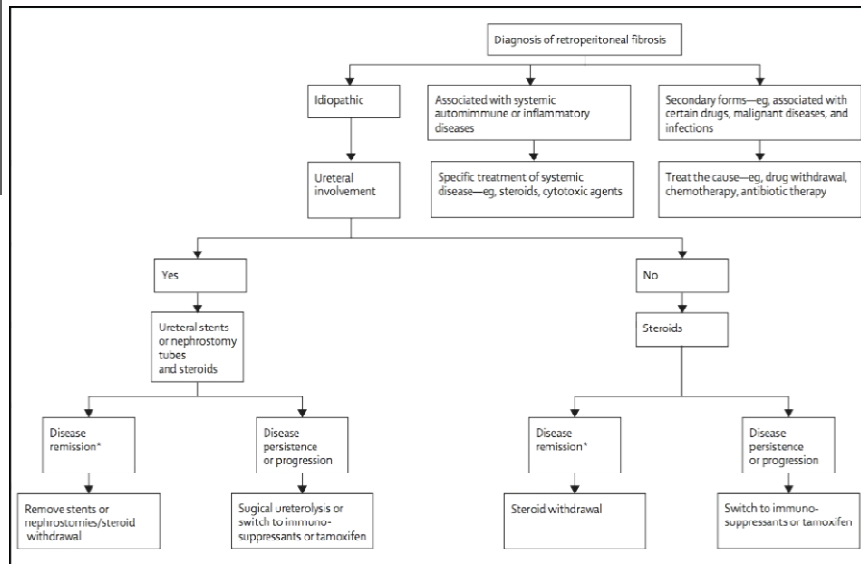
- ▶ 7 cas consécutifs
- ▶ TTT : corticoïdes (30mg/j  $\searrow$  2,5mg/j) + colchicine (1mg/j)
- ▶ A 3 mois : amélioration symptomatique (100%), clinique (67%)
- ▶ Entre 8-12 mois : 67% =  $\searrow$  masse > 50%
- ▶ A la dernière cs : 100%  $\searrow$  masse > 50% (moy = 79,8% +/- 19,7%)
- ▶ Pas de récurrence (suivi moy = 72,5 mois)
- ▶ 1 DC à J21 : choc septique (83 ans)

Treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis with colchicine and steroids: a case series. Vega J, Am J Kidney Dis 2009.

CUEN CCA Courchevel-29/03/2012

30

## Stratégie thérapeutique



Retroperitoneal fibrosis, Vaglio A, Lancet 2006

CUEN CCA Courchevel—29/03/2012

31

## Conclusion

- ▶ FRP est une Mi<sup>e</sup> rare, mais peut-être pas tant que ça
- ▶ Physiopathologie non élucidée : MAI ?
- ▶ Pas de critères diagnostiques standardisés, d'éléments de surveillance (VS, CRP), de critères de rémission ou de facteurs pronostiques
- ▶ Études de faible puissance, non contrôlée
- ▶ Traitement non standardisé :
  - Corticothérapie semble faire consensus mais : dose ? durée ?
  - Faut-il associer d'emblée un ttt IS ? Lequel ?
- ▶ => On reste un peu sur notre faim !!!

CUEN CCA Courchevel—29/03/2012

32



**Merci de votre attention**