

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2012

N°

Thèse

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Bertrand LIOGER
Né le 21 Octobre 1978 à Montpellier (34)

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2012

TITRE

Caractéristiques de la fibrose rétropéritonéale de l'adulte et évaluation de la pertinence des examens complémentaires réalisés à visée diagnostique : Analyse rétrospective d'une série de 78 cas

Jury

Président de Jury :
Monsieur le Professeur François Maillot

Membres du jury :
Monsieur le Docteur Laurent Aaron
Madame le Docteur Elisabeth Diot
Monsieur le Professeur Jean Louis Guilmot
Monsieur le Professeur Marc Michel

Caractéristiques de la fibrose rétro-péritonéale de l'adulte et évaluation de la pertinence des examens complémentaires réalisés à visée diagnostique : Analyse rétrospective d'une série de 78 cas

La fibrose rétro-péritonéale (FRP) est une affection rare caractérisée par l'engainement des structures rétro-péritonéales par un tissu inflammatoire fibrosant. Elle peut être isolée ou associée à de nombreuses pathologies.

En l'absence d'attitude homogène et consensuelle, l'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence et la rentabilité des examens complémentaires réalisés au diagnostic de FRP à la recherche d'une cause associée.

Soixante dix huit patients ont été inclus dans cette étude rétrospective multicentrique. Dans 62 cas, la FRP était considéré comme idiopathique. Les biopsies chirurgicales (n=31) ou sous scanner (n=9) de la FRP réalisées chez la moitié des patients, ont montré dans 98% des cas des lésions fibro-inflammatoires non spécifiques. Parmi les examens complémentaires réalisés, la scintigraphie osseuse montrait une fixation anormale dans 3 cas de maladie d'Erdheim-Chester. Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) a été réalisée chez 23 patients conduisant au diagnostic de lymphome malin non hodgkinien B de bas grade chez un patient porteur par ailleurs d'une IgM monoclonale. La recherche d'anticorps anti-noyaux (AAN), d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) et le dosage de marqueurs tumoraux n'ont été d'aucun apport diagnostique.

Bien que la démarche diagnostique soit hétérogène, aucune cause et/ou maladie associée n'est retrouvée dans la majorité de cas de FRP. En l'absence d'éléments cliniques et/ou paracliniques d'orientation, la réalisation « systématique » d'examens non invasifs (AAN, ANCA, marqueurs tumoraux, scintigraphie osseuse) et d'examens invasifs (BOM, biopsie de la FRP) ne semble pas pertinente au vu de cette analyse.

Caractères (avec espaces) : 1691

Mots clés : fibrose rétro-péritonéale, examens complémentaires

Characteristics of retroperitoneal fibrosis in adults and evaluation of the relevance of complementary tests performed for diagnostic purposes: Retrospective analysis of a series of 78 cases

Retroperitoneal fibrosis (RPF) is a rare disorder characterized by the sheathing of retroperitoneal structures by fibrosing inflammatory tissue. It can be isolated or associated with many diseases.

In the absence of consistent and consensual approach, the objective of this study was to assess the relevance of diagnostic tests performed in the diagnosis of RPF.

78 patients were included in this retrospective multicenter study. The RPF was defined by the presence of a thickened circumferential homogeneous tissue ensheathing the infrarenal aorta, excluding fibrosis peri-aneurysmal and a clear evidence of a cancer.

In 62 cases, the RPF was considered as being idiopathic and secondary cases (20,5%). Surgical (n = 31) or CT-guided (n = 9) biopsies of the RPF were performed on half of the patients showing fibrous lesions and / or non-specific inflammatory in 98% of cases. Some complementary tests performed, the bone scintigraphy showed abnormal fixation in these 3 cases of Erdheim Chester's associated RPF. A bone marrow biopsy (BMB) was performed in 23 patients leading to diagnosis of low grade B cell Non Hodgkin lymphoma in a single patient who also had a monoclonal IgM. The search for anti-nuclear antibodies (ANA), anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA) and serum tumor markers were of no diagnostic value.

Although the diagnostic process is heterogeneous, no cause and/or associated disease is found in the majority of cases of FRP. In the absence of clinical and/or paraclinical orientation, some non-invasive tests (ANA, ANCA, tumor markers, bone scintigraphy) or invasive diagnostic tests (BMB and/or biopsie RPF) do not seem justified.

Characters (with spaces) : 1657

Key words : retroperitoneal fibrosis, diagnostic tests

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Professeur Dominique PERROTIN

VICE-DOYEN

Professeur Daniel ALISON

ASSESEURS

Professeur Christian ANDRES, Recherche
Docteur Brigitte ARBEILLE, Moyens
Professeur Christian BINET, Formation Médicale Continue
Professeur Laurent BRUNEREAU, Pédagogie
Professeur Patrice DIOT, Recherche clinique

SECRETAIRE GENERALE

Madame Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI - A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI - J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC - J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H. METMAN - J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph. RAYNAUD - Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D. SAUVAGE - M.J. THARANNE - J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme	AUTRET-LECA Elisabeth	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
MM.	BABUTY Dominique	Cardiologie
Mmes	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
	BARTHELEMY Catherine	Physiologie
MM.	BAULIEU Jean-Louis	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	CHARBONNIER Bernard	Cardiologie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FETISSOF Franck	Anatomie et Cytologie pathologiques
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LANSON Yves	Urologie

	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard	Médecine et Santé au Travail
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Pierre	Endocrinologie et Maladies métaboliques
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LEMARIE Etienne	Pneumologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	NIVET Hubert	Néphrologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	RICHARD-LENOBLE Dominique	Parasitologie et Mycologie
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
	TOUTAIN Annick	Génétique
	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM. HUAS Dominique Médecine Générale
 LEBEAU Jean-Pierre Médecine Générale
 MALLET Donatien Soins palliatifs
 POTIER Alain Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ARBEILLE Brigitte	Biologie cellulaire
M.	BARON Christophe	Immunologie
Mme	BAULIEU Françoise	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD-LAUMONIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
M	BOISSINOT Eric	Physiologie
MM.	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	CORTESE Samuele	Pédopsychiatrie
Mmes	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
	EDER Véronique	Biophysique et Médecine nucléaire
	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
M.	GIRAUDEAU Bruno	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication
Mme	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
MM.	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
M.	HOARAU Cyrille	Immunologie
M.	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mme	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
Mmes	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
M.M	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mlle	BOIRON Michèle	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mlle	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

M.	ROBERT Jean	Médecine Générale
----	-------------	-------------------

CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM

MM.	BIGOT Yves	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	BOUAKAZ Ayache	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 6239
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
M	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
M.	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
-----	------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de
l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne
servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

LISTE des ABBREVIATIONS

AAN	Anticorps anti-nucléaires
ANCA	Anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles
BOM	Biopsie ostéomédullaire
CRP	Protéine C réactive
FRP	Fibrose rétropéritonéale
IgG4	Immunoglobuline G4
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LDH	Lactate déshydrogénase
LDL	Low density lipoprotein
MCE	Maladie d'Erdheim–Chester
NFS	Numération formule sanguine
TDM	Tomodensitométrie
TEP-scan	Tomographie par émission de positons
TNF α	Tumor Necrosis factor alpha
UIV	Urographie intraveineuse
VS	Vitesse de sédimentation

Introduction / rappels sur la fibrose rétropéritonéale.

La fibrose rétropéritonéale (FRP) est une affection rare caractérisée par l'engainement des structures rétropéritonéales et notamment de l'aorte abdominale par un tissu fibro-inflammatoire dépourvu de caractère spécifique en histologie (1). Elle a été identifiée en 1948 par Ormond avec la description de deux cas dans la littérature anglophone, conférant initialement à cette atteinte le nom de « maladie de Ormond » (2). La paternité de la toute première description revient toutefois à un urologue français, Albaran, qui fut le premier à décrire en 1905 ; la prise en charge d'une hydronéphrose secondaire à une fibrose rétropéritonéale extensive. Depuis un siècle, la compréhension physiopathologique et la prise en charge de la FRP ont bénéficié des progrès de l'imagerie mais également des avancées des techniques chirurgicales. Au total, 2709 articles étaient référencés sur la FRP dans la base de données Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov) en date du 22 Aout 2012. Il s'agit toutefois principalement de cas cliniques ou de petites séries, et seulement pour les études les plus récentes de registres de plus grande envergure et/ou d'études épidémiologiques et de quelques rares études prospectives (3–6).

Epidémiologie et Etiologie.

La FRP est une maladie rare avec une prévalence estimée inférieure à une personne atteinte sur 2000 (<http://www.orpha.net>, consulté le 8 Octobre 2012). Dans une étude cas-témoins rétrospective finlandaise, l'incidence était estimée à 1/ 10⁶ habitants et la prévalence à 1.4/ 10⁵ habitants (7). Toutefois, cette étude admet un certain nombre de limites : Premièrement, l'hypothèse testée portait sur l'association entre la FRP et les facteurs de risque environnementaux, dont l'exposition à l'amiante et par ailleurs, la sélection des cas réalisée via le système de codage informatique (code 5934A : Autres causes d'obstruction des uretères incluant la fibrose péritonéale idiopathique de *l'International Classification of Diseases*, 9^{ème} édition (ICD-9), code D20.0 : tumeur bénigne rétropéritonéale de *l'International Classification of Diseases*, 10^{ème} édition (ICD-10)), entraînait une source de biais de sélection potentiel. Plus récemment, Van Bommel et al ont retrouvé dans leur étude prospective monocentrique un taux d'incidence annuelle de 1,3 pour 10⁵ habitants sur une période de dix ans probablement plus proche de la réalité (5). Le facteur 10 entre les deux études pourrait résulter de méthodologies différentes. Il souligne aussi le fait que la FRP est probablement plus fréquente et désormais mieux dépistée et reconnue dans la population générale compte tenu de la réalisation croissante des examens d'imagerie et d'une meilleure

connaissance des cliniciens de cet entité, comme le souligne Vaglio dans un éditorial (8). Il y a une vingtaine d'années, le cadre nosologique des périaortites chroniques englobait la FRP, l'inflammation des anévrysmes aortiques abdominaux et la fibrose rétropéritonéale périanévrysmale. Désormais, ces entités doivent être distinguées et la FRP stricto sensu correspond au développement d'un tissu fibro-inflammatoire sans dilatation de l'aorte pour la FRP, contrairement aux deux autres entités (Figure 1). Sur le plan histologique, les trois entités ont toutefois des caractéristiques communes, notamment une inflammation de l'adventice et périadventitielle, une athérosclérose médiale avec des calcifications aortiques fréquentes avec des mécanismes physiopathologiques communs dirigés contre les lipoprotéines de basse densité (*low density lipoprotein* ; LDL) oxydées et les céroïdes (cf. physiopathologie) (1). En pratique, la mesure du diamètre de l'aorte abdominale doit être précisée à l'imagerie pour éliminer un anévrysmes de l'aorte abdominale au cas de fibrose rétropéritonéale.

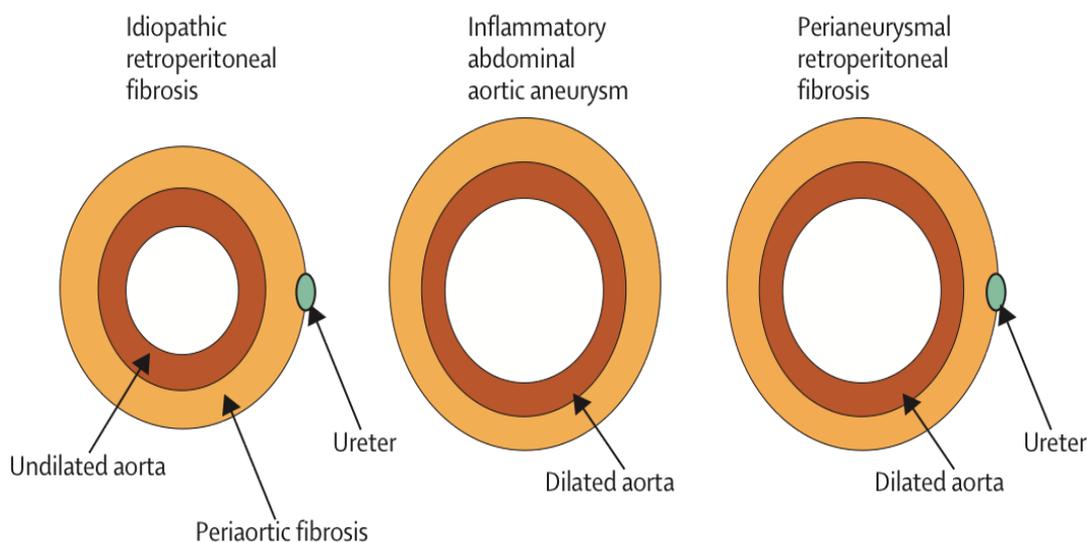


Figure 1. Représentation schématique des périaortites chroniques (D'après Vaglio A et al. Lancet. 2006 Jan 21; 367(9506):241-51).

(De gauche à droite : fibrose rétropéritonéale, l'inflammation des anévrysmes aortiques abdominaux et la fibrose rétropéritonéale périanévrysmale).

Dans deux tiers des cas de FRP, aucune cause n'est retrouvée (1). La FRP est alors qualifiée « d'idiopathique ». Toutefois, la part des formes idiopathiques tend à se réduire progressivement au fur et à mesure que sont dénombrées de nouvelles entités. A ce titre, l'identification relativement récente de la maladie fibro-sclérosante à immunoglobulines G4 (IgG4) ou syndrome d'hyperIgG4 apporte un nouveau regard sur la physiopathologie des FRP (9,10). Les formes de FRP rattachées à une cause secondaire ou à une maladie sous-jacente sont qualifiées de formes secondaires et représentent donc environ un tiers des FRP.

Cependant, l'éventail des étiologies est large et pose très souvent un problème diagnostique. En dehors de l'étude finlandaise, il s'agit essentiellement de cas cliniques ou de petites séries de patients, rendant l'interprétation des données délicates par rapport aux formes idiopathiques avec certaines sources de biais en fonction des services dans lesquels les patients ont été vus. Le tableau 1 résume une partie des causes ou maladies possiblement associées à la FRP.

Causes	Exemples
Maladie fibro-sclérosante à IgG4	Pancréatite auto-immune, sialadénite de Mikulicz, thyroïdite de Riedel....
Maladies auto-immunes et/ou inflammatoires	Granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener), périartérite noueuse, vascularites nécrosantes, sclérodermie systémique, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, lupus érythémateux disséminé, cirrhose biliaire primitive, thyroïdite d'Hashimoto maladie de Crohn
Inflammation loco-régionale	Pancréatite, diverticulite
Infections	Tuberculose, histoplasmosse, actinomycose, schistosomose, syphilis
Néoplasie	Tumeurs carcinoïdes, lymphome de Hodgkin ou non Hodgkinien, sarcome rétropéritonéal, adénocarcinome colique, prostatique, estomac, sein
Environnement	Asbestose
Médicaments	Méthylsergide, pergolide, bromocriptine, ergotamine, methyldopa, hydralazine, analgésiques, β -bloquants
Radiothérapie	Irradiation pelvienne et/ou abdominale (adénocarcinome colorectal, pancréatique, séminome testiculaire...)
Post-chirurgie	Intrapéritonéale (colectomie, hystérectomie) et réopéritonéale (lymphadénectomie, chirurgie anévrismale)
Autres	Histiocytoses langhérensienne et non langhérensienne (maladie d'Erdheim-Chester), amylose, barotraumatisme, traumatisme (extravasation d'urines), cocaïne, amphétamines, hématome périaortique

Tableau 1. Principales étiologies des formes secondaires de FRP (adapté de Vaglio A et al. Lancet. 2006 Jan 21; 367(9506):241-51)

Contrairement aux maladies auto-immunes qui affectent classiquement les femmes jeunes, les hommes sont plus fréquemment atteints avec un sexe ratio allant de 2 à 3 hommes pour une femme selon les séries (1). L'âge moyen au diagnostic se situe vers la cinquième ou sixième décennie, mais des formes plus tardives et de rares formes pédiatriques ont été décrites (11). Cette prédominance masculine, ainsi que l'âge tardif, plaide plus en faveur d'une origine primitivement vasculaire (endothéliale) de la maladie. Par ailleurs, les facteurs de risque cardiovasculaires, comme le tabagisme, sont fréquemment retrouvés.

Il ne semble pas y avoir de prédisposition ethnique dans les limites des études disponibles, en dehors de la maladie fibro-sclérosante à IgG4, plus fréquente dans la population asiatique. Toutefois, il s'agit plus de séries de pancréatites auto-immunes japonaises que de véritable FRP. Un typage HLA-DRB1*03 serait plus fréquemment associé, mais il est également associé à un risque accru de maladies auto-immunes (12).

Physiopathologie.

Bien qu'incomplètement comprise, la physiopathologie de la FRP idiopathique repose sur trois modèles. Le premier, est le modèle « auto-immun », qui suggère qu'une réaction inflammatoire inadaptée serait secondaire à des néo-antigènes formés de LDL oxydés et de céroïdes issus des plaques athéromateuses intimes et conduirait à une péricérite chronique. L'oxydation des LDL serait due à la présence de radicaux libres oxygénés. Les macrophages et les cellules endothéliales possèdent des récepteurs à ces lipides oxydés qui favoriseraient le recrutement de lymphocytes T et B et la production d'anticorps dirigés contre les céroïdes et contre les fibroblastes (13). On comprend alors mieux l'épidémiologie plus proche des maladies cardiovasculaires, que des pathologies autoimmunes avec une prédominance masculine et la fréquence élevée des facteurs de risque cardiovasculaires. À terme, la production de cytokines (*Transforming Growth Factor beta* (TGFβ), *Platelet-derived Growth Factor* (PDGF), *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF), *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF), la calmoduline) entraînerait une prolifération polyclonale de fibroblastes responsables d'une production de matrice fibreuse à l'origine des dépôts de collagène. L'extension progressive de l'inflammation en péricérite se ferait alors dans le rétro-péritoine.

Le second modèle, « vasculaire » tend à considérer la FRP comme une vascularite. Ainsi, on retrouve « fréquemment » des anticorps anti-nucléaires (AAN), des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA), des formes secondaires associées à des vascularites (granulomatose avec polyangéite, maladie de Takayasu) et des lésions de vascularite au

niveau des vasa vasorum de l'adventice et des petits vaisseaux périaortiques, semblable à l'histologie des vascularites des gros vaisseaux.

Enfin, le troisième modèle est celui de la maladie fibro-sclérosante à IgG4. Ce modèle repose sur la présence de plasmocytes à IgG4 dans les prélèvements histologiques de fibrose (14). Une nouvelle fois, on retrouve une association entre la FRP et d'autres maladies avec excès d'IgG4, comme la thyroïdite de Riedel, des pancréatites autoimmunes et des pseudo-tumeurs inflammatoires rétro-orbitaires. Habituellement, les IgG4 sont la sous-classe d'IgG la moins représentée (<5%), Elles ne peuvent activer le complément, ni former de complexe immun, mais ont une activité anti-inflammatoire. L'IgG4 est dépendant d'une réponse dite T *helper* 2 (Th2), par analogie la FRP pourrait être considérée comme étant une réponse Th2 (10).

Histologie.

Macroscopiquement, la FRP se présente sous la forme d'une gangue blanchâtre de consistance ferme entourant les vaisseaux (Aorte, artères iliaques, veine cave inférieure) et les uretères. Elle est mal limitée, le plus souvent sous forme d'une masse unique adhérente aux structures adjacentes. Dans la forme idiopathique, l'étude histologique, avec une coloration à l'hématoxyline et l'éosine, montre un tissu peu spécifique inflammatoire ou fibro-sclérosant selon le degré d'ancienneté. A un stade précoce, l'infiltrat est polymorphe, inflammatoire avec des cellules lymphoïdes (lymphocytes B et T CD4+), plasmocytaires (surtout des plasmocytes IgG4+), des macrophages et des polynucléaires éosinophiles d'intensité variable. La disposition peut être périvasculaire ou diffuse. Il n'y a habituellement pas de cellule géante, ni de granulome (15). L'inflammation s'accompagne d'un œdème et d'une riche vascularisation, avec parfois des images de vascularites des petits vaisseaux et nécrose. L'évolution se fait vers une prolifération de cellules fusiformes myofibroblastiques avec une fibrose collagénique de type I. On retrouve fréquemment des thromboses associées (16). A cet aspect histologique inflammatoire, peu spécifique, devrait en théorie s'opposer celui des formes secondaires. En pratique, la distinction histologique entre une FRP idiopathique et secondaire est souvent difficile. Quelques particularités existent néanmoins: des histiocytes spumeux sont évocateurs d'une histiocytose non langheransienne, tout comme la présence de granulomes est en faveur d'une infection tuberculeuse sous-jacente. Les FRP post-radiques ont un aspect cicatriciel, fibreux avec un contingent cellulaire faible (17). Enfin, la présence de cellules malignes, tout comme celle contingent monoclonal pour les lymphomes, sont parfois difficiles à mettre en évidence (15). Une localisation plus postérieure de la fibrose en arrière des gros vaisseaux serait plus évocatrice de forme néoplasique.

L'étude histologique doit être complétée par un marquage immunohistochimique et la recherche de clonalité. Parmi les différents marqueurs utilisés, on retiendra le CD1a, PS100, CD68 pour les histiocytoses (cellules xanthomateuses). Plus récemment, la recherche de plasmocytes IgG4+ (et surtout un ratio plasmocytes IgG4/plasmocytes totaux > 40%) a été proposé pour définir en histologie les maladies sclérosantes à IgG4+(9).

Clinique.

La progression de la fibrose est lente. Ainsi, en l'absence de compression des structures adjacentes, certaines FRP restent asymptomatiques et sont découvertes fortuitement lors d'un examen d'imagerie prescrit pour un autre motif. Lorsque la fibrose est symptomatique, les signes sont d'installation progressifs, peu spécifiques associant de douleurs abdominales et/ou de lombalgies uni ou bilatérales. La douleur est sourde, permanente, peu reproductible à la palpation et non modifiée par les mouvements. Un syndrome abdominal chirurgical aigu avec une défense ou une contracture est rarement décrit, sauf en cas de thrombose associée ou d'obstruction des uretères avec des tableaux de pseudocoliques néphrétiques. On peut séparer les signes cliniques en :

- Signes généraux secondaires à la production de cytokines pro-inflammatoires ou à la pathologie associée à la FRP : fièvre, sueurs nocturnes, asthénie, nausées, amaigrissement, myalgies.

- Signes cliniques compressifs : vasculaires (thrombose veineuse des membres inférieurs, plus rarement artérielle, claudication des membres inférieurs, œdèmes des membres inférieurs, hypertension artérielle) uro-néphrologique (douleurs testiculaires, hydrocèle, impériosité mictionnelle, dysurie, rétention aigue d'urines), digestifs (vomissements, constipation, ischémie mésentérique, syndromes occlusifs rares), gynécologiques (endométriose par modification des rapports anatomiques).

En pratique, ces différents symptômes sont retrouvés en proportion variable selon les séries avec un recrutement tantôt « médical » ou tantôt plus « chirurgical », principalement urologique. L'examen clinique est souvent peu informatif. L'auscultation de l'abdomen peut retrouver un souffle en cas de forme anévrysmale.

Les examens biologiques

Les résultats des tests de laboratoire de routine sont compatibles avec une maladie inflammatoire: une vitesse de sédimentation (VS) et/ou une protéine C réactive (CRP), sont élevés dans 80-100% des patients (1). Le syndrome inflammatoire peut s'accompagner d'une anémie, d'une hyperleucocytose et d'une thrombocytose. La créatininémie permet de dépister une insuffisance rénale dont le mécanisme peut être obstructif, mais aussi vasculaire en cas de compression de l'artère rénale. Une protéinurie ou une hématurie microscopique sont plus rares. Les examens standard ne sont pas spécifiques pour différencier une FRP idiopathique d'une FRP secondaire. Ils sont souvent utiles pour le suivi thérapeutique, mais peuvent être pris en défaut.

Des marqueurs d'autoimmunité sont fréquemment retrouvés, notamment les anticorps anti-nucléaires (AAN) (60%), ou encore des facteurs rhumatoïdes, des anticorps anti-muscle lisse et des ANCA (1). Cependant leur incidence est mal évaluée et leur implication thérapeutique est discutée. Compte tenu de la présence fréquente de thyroïdite auto-immune avec la FRP, certains auteurs recommandent la recherche d'anticorps dirigés contre la thyroïde et la thyroglobuline (1).

Imagerie.

L'imagerie occupe une place clé dans la démarche diagnostique de la FRP et peut être une aide dans la recherche d'une cause secondaire. En cas d'insuffisance rénale, l'échographie de l'arbre urinaire est réalisée en première intention à la recherche d'une cause obstructive. Quand elle est visible, la fibrose apparaît hypo ou isoéchogène.

Les anomalies radiologiques, en cas d'urographie intraveineuse, correspondent à un syndrome compressif extrinsèque sans spécificité de la cause sous jacente. Ainsi, on retrouve une déviation médiale des uretères avec des signes de compression et une hydronéphrose.

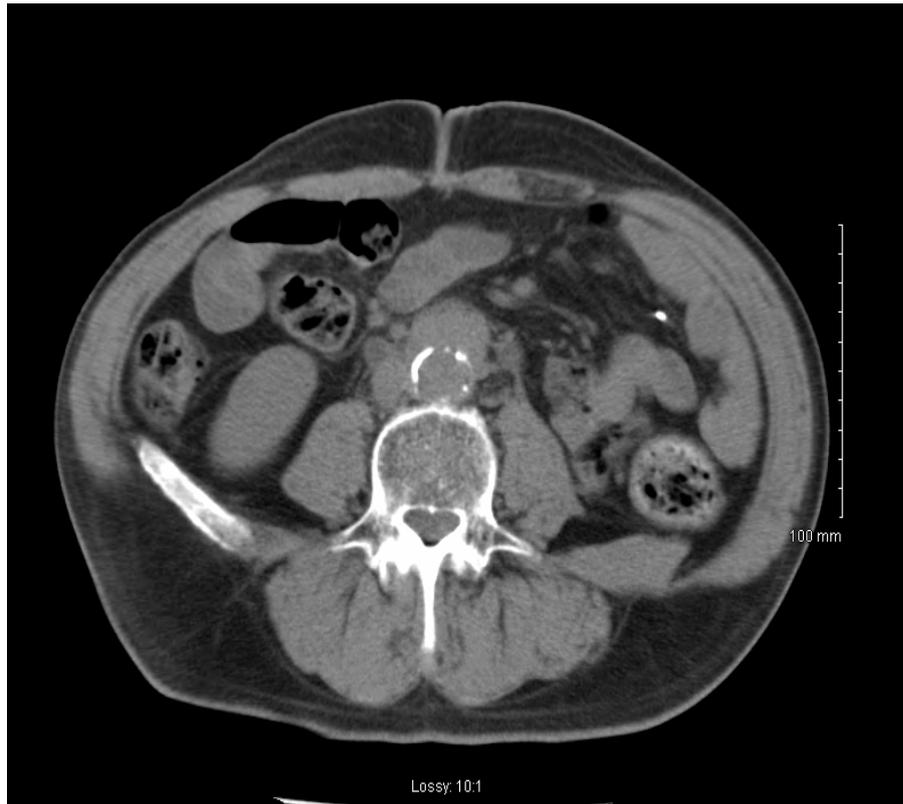


Figure 2. TDM abdominal fibrose rétro péritonéale composée d'une plaque épaisse fibreuse pré aortique entourant une aorte apparaissant très calcifiée mais de diamètre normal chez un homme de 56 ans (classe I).

La tomodensitométrie abdominale est le « gold-standard » pour le diagnostic de FRP. Classiquement, la FRP idiopathique apparaît comme une infiltration homogène, isodense avec le muscle qui entoure la partie inférieure aorte abdominale, les artères iliaques, mais aussi les uretères et la veine cave inférieure (Figure 2). Récemment, une classification de la fibrose a été proposée selon son extension (Tableau 2) (3). Dans les phases inflammatoires précoces de la maladie, l'injection de produit de contraste peut rehausser la fibrose. L'IRM est une alternative au scanner en cas de contre-indication au scanner. Sa sensibilité est plus importante que le scanner. Dans ce cas, la fibrose apparaît en hyposignal en T1 et en hypersignal en T2, selon l'importance de l'inflammation. Certaines caractéristiques radiologiques, comme l'aspect inhomogène de la fibrose ou le refoulement de l'aorte en arrière sont des arguments indirects en faveur d'une cause secondaire de FRP.

Tableau 2. Classification radiologique de l'extension de la fibrose rétropéritonéale en TDM ou IRM d'après Scheel et al (3).

Classe I	Fibrose de densité tissulaire entourant l'aorte sous-rénale et/ou les vaisseaux iliaques.
Classe II	Fibrose de densité tissulaire entourant la veine cave inférieure
Classe III	Extension latérale de l'inflammation et/ou de la fibrose avec compression de une ou deux uretères
Classe IV	Extension de la fibrose incluant le hile rénal avec compression de l'artère rénale et/ou de la veine rénale

Malgré le rehaussement de la fibrose à la phase inflammatoire, l'IRM et le scanner ne sont pas considérés comme des examens fonctionnels et manquent de sensibilité. La scintigraphie au Gallium 67 (67-Ga) et la Tomographie à émission de positons (TEP-scan), qui ont une moins bonne spécificité, sont en cours d'évaluation pour le suivi des patients et le bilan d'extension de la FRP à ma recherche d'une cause secondaire comme une néoplasie à distance ou un foyer infectieux (6,18).

Diagnostics différentiels.

Pour la FRP, le principal problème consiste à différencier la FRP idiopathique, des FRP secondaires. Cependant, d'autres types histologiques de tumeurs impliquant des proliférations fibroblastiques sont possibles, comme les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires chez les enfants, les fibrosarcomes inflammatoires et les histiocytomes fibreux malins inflammatoires.

Principe de la prise en charge thérapeutique.

Les objectifs thérapeutiques sont multiples :

- Traiter les complications obstructives immédiates avec un retentissement fonctionnel, comme une hydronéphrose unilatérale et/ou bilatérale avec une insuffisance rénale.

- Diminuer le syndrome inflammatoire.

- Limiter la progression de la fibrose.

- Prévenir les récurrences.

Historiquement, l'urétérolyse a été le premier traitement décrit et reste d'actualité en cas d'hydronéphrose (2). En pratique, l'uretère est séparé du tissu fibreux et positionné latéralement. Pour prévenir les récurrences, l'uretère peut ensuite être enveloppé par de l'épiploon ou de la graisse rétropéritonéale. Les progrès techniques ont fait pratiquer l'urétérolyse par voie chirurgicale, puis par laparoscopie et plus récemment avec l'assistance d'un robot (19,20). Un stent urétéral avec des anti-inflammatoires a été essayé pour éviter la chirurgie ouverte, mais avec pour principal inconvénient l'absence de prélèvement histologique (21).

Le traitement de la FRP idiopathique reste encore empirique et calqué sur la prise en charge des maladies autoimmunes ou inflammatoires. Des cas anecdotiques de résolution spontanée ont été rapportés (22), et quelques patients atteints asymptomatiques sans retentissement sur les structures adjacentes pourraient relever uniquement d'un suivi. Pour les patients symptomatiques, la corticothérapie reste le traitement de première intention, mais la dose (0,5 à 1 mg/kg/j) et la durée ne sont pas consensuelles. Un seul essai prospectif comparant l'efficacité de la prednisone contre le tamoxifène dans la prévention des récurrences a été fait. Un traitement d'attaque à 1mg/kg/j permettait une rémission rapide puis une décroissance à 0,5 mg/kg/j entraînait une diminution des récurrences (récurrence après 26 mois de suivi 50% vs 17% sous prednisone, $p=0,0372$) (23). Les auteurs concluaient à une efficacité rapide des corticoïdes sur les symptômes cliniques, les paramètres biologiques et plus rarement les images radiologiques, ce qui en fait un bon traitement d'induction. Cependant, leur utilisation au long cours entraînait plus d'effets indésirables que le tamoxifène. Le tamoxifène, par ses propriétés anti-fibrosantes, peut être utilisé en relais des corticoïdes pour une épargne cortisonique. Cependant comme cela a été signalé, il est moins efficace que la prednisone dans la survenue de récurrence dans une étude ouverte (23). D'autres stratégies

d'épargne cortisonique ont été essayées avec le mycophénolate mofétil, le cyclophosphamide et l'azathioprine (4,24–26). Cependant, des stratégies associant de la prednisone avec du mycophénolate mofétil ou de l'azathioprine n'ont pas apporté de bénéfice par rapport à la prednisone seule. Plus récemment, des biothérapies ont été utilisées dans le traitement de la RPF réfractaire. Le *Tumor Necrosis factor alpha* (TNF α) produit par les macrophages en réponse au LDL oxydé était à ce titre une cible potentielle. L'Infliximab, anticorps monoclonal dirigé contre le TNF α a été essayé avec succès chez un patient avec une RPF réfractaire à plusieurs traitements immunosuppresseurs (27). De même l'implication, des lymphocytes B a conduit une équipe italienne à utiliser le Rituximab, un anticorps anti CD-20, chez un patient réfractaire (28).

Les options de traitement sont à discuter au cas par cas. Elles dépendent du degré d'obstruction urétérale et l'urémie, l'existence de comorbidités, et l'opérabilité du patient. Le pronostic est actuellement favorable pour le FRP. Par ailleurs, il est intéressant de noter que certains auteurs considèrent qu'une corticorésistance est un argument en faveur d'une cause secondaire et nécessite des explorations supplémentaires (1).

Objectifs de l'étude

La démarche diagnostique en présence d'un tableau clinique et paraclinique compatible avec le diagnostic de FRP n'est ni codifiée, ni consensuelle. Cette démarche doit intégrer deux étapes successives, la première consiste à retenir le diagnostic de FRP et pose donc la question du diagnostic différentiel (aortite, fibrose péri-anévrysmale, tumeur...) et la seconde à rechercher une cause et/ou une maladie sous jacente. Si la première étape repose avant tout sur une analyse attentive des examens morphologiques d'imagerie ± complétée en cas de doute par un examen anatomopathologique, pour la deuxième étape, le clinicien se retrouve, compte tenu des causes multiples rapportées dans la littérature, face à un large éventail d'examens complémentaires, dont la pertinence reste peu évaluée.

A partir d'une étude multicentrique rétrospective, nous essaierons d'une part de préciser les principales caractéristiques cliniques et paracliniques des patients atteints de FRP et d'autre part d'évaluer la pertinence et la rentabilité des examens complémentaires réalisés à visée diagnostique chez ces patients. Une première étape consiste donc à évaluer de manière rétrospective sur un nombre de cas suffisant la proportion de FRP secondaires ou « associées » et la fréquence relative des maladies découvertes lors du diagnostic de FRP ou au cours du suivi (et notamment la part des néoplasies qui pourraient être révélées par la seule FRP). La comparaison des cas de FRP idiopathiques et secondaires permettra d'évaluer :

1) La rentabilité diagnostique (notamment pour le diagnostic différentiel) des biopsies (sous scanner ou par voie chirurgicale) de la fibrose ainsi que la morbidité liée au geste.

2) La pertinence et la rentabilité de la biopsie ostéomédullaire « systématique » dans ce contexte à la recherche d'une hémopathie lymphoïde.

3) La place éventuelle de techniques d'imagerie telles que la scintigraphie osseuse systématique, l'IRM abdomino-pelvienne et/ou le TEP-Scan.

A la vue de l'analyse des résultats, une deuxième étape consiste à proposer une démarche diagnostique homogène et cohérente et notamment les critères devant conduire à la réalisation d'une biopsie de la fibrose.

Matériels et méthodes

Il s'agit donc d'une étude rétrospective multicentrique descriptive.

A – Population de l'étude

Entre 1997 et 2011, nous avons pu colliger des dossiers de patients ayant une FRP, identifiés dans des services de Médecine Interne, d'Urologie et de Néphrologie de plusieurs centres hospitaliers: Hôpital Henri Mondor, Hôpital Necker, Hôpital Foch, Hôpital Beaujon, Hôpital Cochin, Hôpital Bichat et Centre Hospitalier Universitaire de Tours. Le recrutement a été réalisé sur un mode déclaratif après un appel à observations. Pour limiter le biais de recueil, les données ont été colligés à partir des dossiers cliniques à l'aide de fiches standardisées dédiées à l'étude (annexe 1) par successivement le Dr Yasmina YAHIAOUI puis moi même. Afin de garantir une certaine homogénéité dans le mode de recrutement et de présentation des patients, les patients issus de services d'oncologie et d'hématologie ont été exclus.

Critères d'inclusion

- Age > 18 ans au moment du diagnostic.
- Fibrose rétropéritonéale prouvée histologiquement et/ou à défaut fortement suspectée par les données du scanner abdomino-pelvien (infiltration régulière et homogène de densité tissulaire, péri-vasculaire, engainant l'aorte abdominale plus et moins étendue aux vaisseaux iliaques à la veine cave inférieure et pouvant prendre le contraste après injection).

Critère d'exclusion

- Fibrose localisée en regard d'un anévrisme de l'aorte abdominale. (« péri-aortite).
- Forte suspicion de cancer à l'imagerie (masse intra abdominale ou pelvienne).

B – Diagnostic de fibrose rétropéritonéale

En l'absence de critère diagnostique consensuel dans la littérature, la FRP était donc définie sur la base d'une analyse histologique à partir d'un fragment biopsique et/ou en présence d'une imagerie compatible (voir ci-dessus).

Lorsqu'un prélèvement histologique a été réalisé. Le diagnostic de FRP était retenu en présence d'un tissu fibro-inflammatoire polymorphe composé d'un infiltrat plus ou moins dense en cellules lymphoïdes, plasmacytoïdes, de macrophages et de polynucléaires éosinophiles. Aucun marqueur immunohistochimique spécifique n'était précisé. Quand il était fait, il était laissé à l'appréciation du clinicien ou du pathologiste. Compte tenu de l'identification récente de l'entité « maladie fibro-sclérosante à IgG4 », le marquage IgG4 n'était pas exigé.

Sur le plan de l'imagerie, une infiltration régulière et homogène de densité tissulaire, péri-vasculaire, engainant l'aorte abdominale plus et moins étendue aux vaisseaux iliaques à la veine cave inférieure et pouvant prendre le contraste après injection, permettait d'évoquer le diagnostic, en tomодensitométrie, devant une symptomatologie compatible. La classification radiologique de la FRP en quatre classes, selon l'extension de la fibrose, proposée par Scheel (Tableau 2), n'a pas été utilisée dans notre analyse rétrospective (3).

C – Examens complémentaires.

Compte tenu du caractère rétrospectif de l'étude, le type d'examen complémentaires réalisés n'était guidé par aucune recommandation. L'ensemble des résultats a été colligé à l'aide d'une fiche de recueil (Annexe1). Celle-ci incluait des examens biologiques courants (NFS, VS, CRP, créatininémie, urémie, protéinurie des 24 heures, lactate déshydrogénase (LDH). électrophorèse des protéines) ± le cas échéant les résultats d'examen plus « ciblés » et non réalisés systématiquement (AAN, ANCA, cryoglobulinémie, immunophénotypage lymphocytaire, le dosage des IgG4 sériques, ou encore marqueurs tumoraux. Les normes des examens biologiques pouvant varier selon les laboratoires. Elles ont été notées et prise en compte dans l'interprétation des résultats. L'insuffisance rénale était définie par un taux de créatinine supérieure à 110 µmol/L.

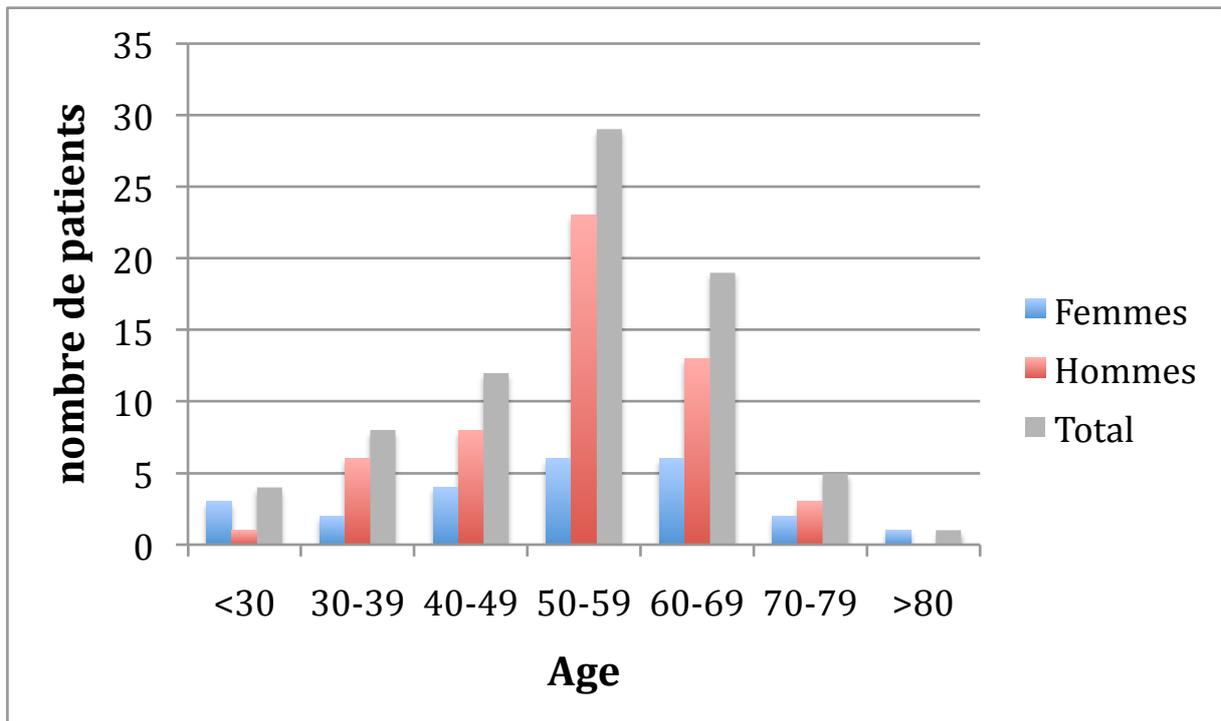
D – Analyse statistique.

Pour chaque dossier étudié, l'ensemble des données a été colligé dans un tableau Excel (Microsoft Excel® mac 2008). Les statistiques descriptives (moyennes, médianes, écart-types), utilisées pour les variables continues et pour le pourcentage des variables qualitatives, ont été déterminées en utilisant les fonctions de calcul de Excel® 2008. En raison du nombre relativement faible de patients dans les différents sous groupes, il n'a pas été réalisé d'analyse statistique uni ou multivariée.

Résultats

A - Caractéristiques de la population

Sur la période allant de 1997 à 2011, 78 cas de fibrose rétropéritonéale ont été inclus et colligés dans les centres participants. Le sexe-ratio était de 2.25 hommes pour une femme (54 hommes (69%) ; 24 femmes (30%)). L'âge moyen au diagnostic était de 53.8 ± 12.9 ans, l'âge médian était de 55 (extrêmes : 19 - 81 ans). Le graphique 1 représente la répartition des âges au diagnostic selon le sexe, avec un âge moyen similaire entre les hommes et les femmes (54.1 ± 11 vs 53.2 ± 16).



Graphique 1. Age du diagnostic de la fibrose rétropéritonéale selon le sexe.

Le symptôme inaugural le plus fréquent, était une douleur abdominale retrouvée dans 61 (78%) des cas, associée à des signes généraux, à type de sensation de « malaise », d'anorexie ou de perte de poids chez 25 (32%) patients. Cinq (6%) patients ne se plaignaient que d'une fièvre isolée. Les autres symptômes rapportés étaient secondaires à la compression de la fibrose sur les structures adjacentes : œdèmes des membres inférieurs ± hydrocèle dans 7 cas, thrombose veineuse des membres inférieurs dans 7 cas. Un diabète insipide a conduit au diagnostic de maladie d'Erdheim-Chester.

Sur le plan clinique, des adénopathies superficielles étaient palpées chez seulement 5 patients. Sur la biopsie ganglionnaire, trois ganglions présentaient un infiltrat inflammatoire non spécifique (« adénite réactionnelle »), un était normal et le dernier n'était pas prélevé. Dans 2 cas, la FRP a été découverte devant une symptomatologie atypique, respectivement une hématurie macroscopique et des thromboses récidivantes. Enfin, un cas de diagnostic « fortuit », chez un patient asymptomatique lors du bilan d'un syndrome inflammatoire isolée; conduisant au diagnostic de lymphome. Le tableau 3 résume les principaux symptômes et signes cliniques des patients.

Tableau 3. Caractéristiques cliniques des patients (n=78) (%).	
Age (Moyenne ± DS. extrêmes), années	54 ± 12.91 (19-81)
Sexe masculin	54 (69.23)
• Douleur (Abdominale et/ou flanc et/ou lombaire)	61 (78.2)
• Asthénie	25 (32.05)
• Hypertension artérielle	16 (20.51)
• Fièvre	13 (16.66)
• Thromboses veineuses profondes	7 (8.97)
• Adénopathies	5 (6.41)
• Œdèmes des membres inférieurs	4 (5.12)
• Hydrocèle or varicocèle	4 (5.12)
• Constipation	2 (2.56)
• Dysurie, oligurie	2 (2.56)
• Polyurie, polydipsie (diabète insipide)	1 (1.28)
• Hématurie macroscopique	1 (1.28)
Patient asymptomatique	1 (1.28)

B - Diagnostic positif de FRP : formes idiopathiques et formes secondaires.

Une preuve histologique de la FRP était disponible chez 45 (57.6%) patients. Dans tous les autres cas, les données de l'imagerie ont été considérées comme suffisamment typiques pour retenir le diagnostic de FRP sans recourir à une preuve histologique.

Aucune cause évidente associée ou sous-jacente à la FRP n'était retrouvée dans 62 (79%) des cas. Les causes associées aux FRP secondaires sont détaillées dans le tableau 4 et graphique 2. Parmi celles-ci, les vascularites représentaient la première cause avec 3 cas de maladie de Takayasu et une granulomatose avec polyangéite (maladie de Wegener). En plus de la fibrose, les patients atteints de maladie de Takayasu, présentaient un épaissement circonférentiel de la paroi des artères carotides communes et/ou des épaissements partiels de la paroi de l'aorte en écho-doppler, mais également des sténoses des artères rénales, cœliaques et/ou mésentériques. Les trois patients avec une maladie d'Erdheim-Chester avaient tous des signes extra abdominaux évocateurs d'une maladie associée (une ostéosclérose des os longs dans 3 cas, une fibrose pulmonaire interstitielle dans 2 cas et une diplopie avec un diabète insipide dans 1 cas).

Tableau 4. Conditions associées aux fibroses rétroperitonéales (formes « secondaires ») (n=16).

Vascularites (n=4):

- Maladie de Takayasu (n=3)
- Granulomatose avec polyangéite (Wegener) (n=1)

Maladie de Erdheim-Chester (n=3)

Thyroïdite de Riedel (n=2)

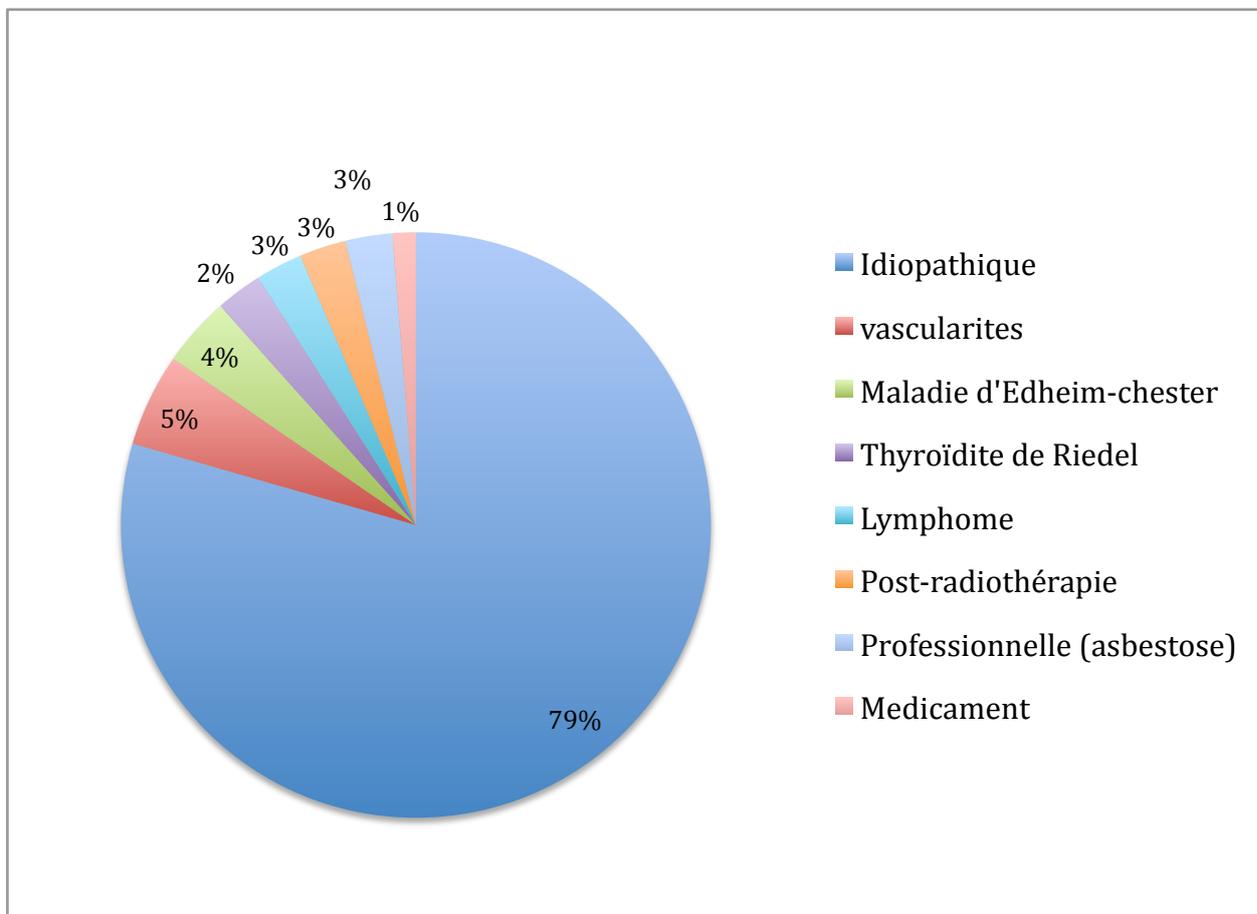
Lymphome (n=2) :

- Lymphome hodgkinien de type scléro-nodulaire (n=1)
- Lymphome de la zone marginale (n=1)

Post radiothérapie (n=2)

Asbestose (n=2)

Médicamenteux (Méthylsergide) (n=1)

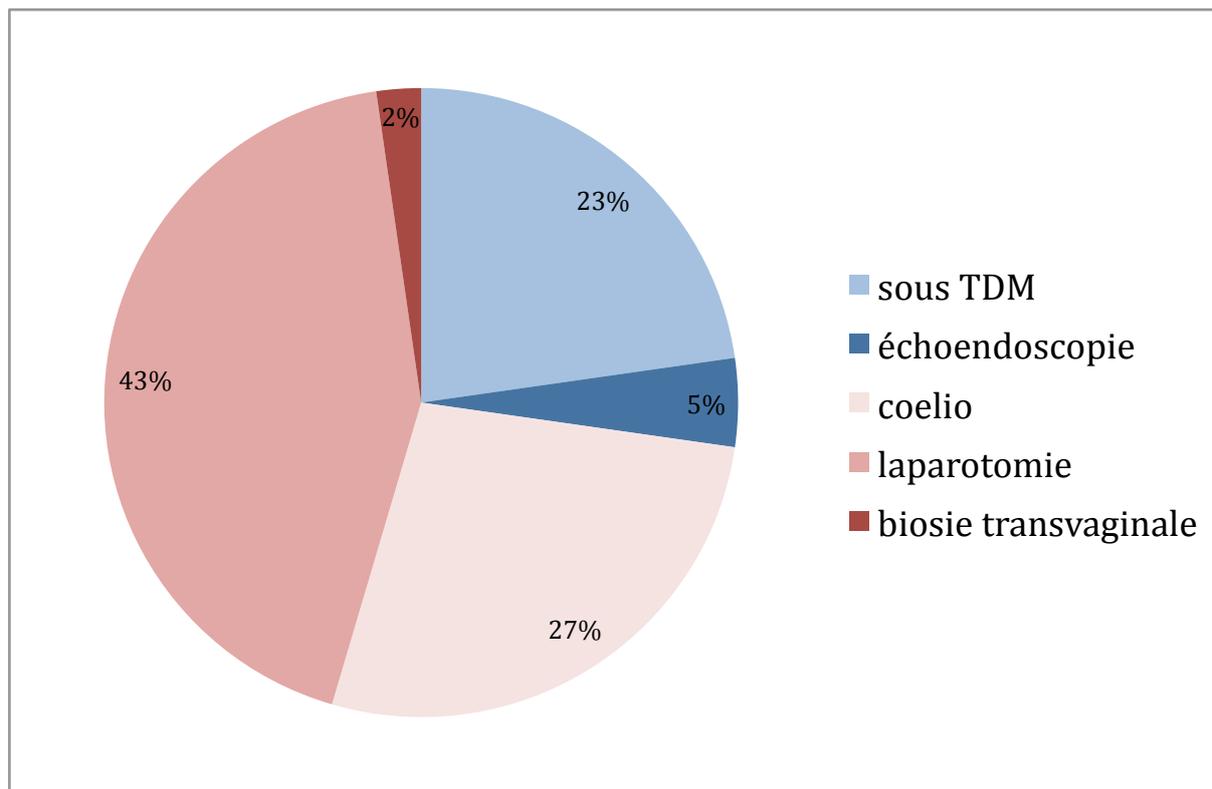


Graphique 2. Formes primaires ou idiopathiques et formes secondaires des fibroses rétropéritonéales (n=18).

C - Rentabilité de la biopsie de la FRP et de la biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Différentes techniques ont été utilisées pour biopsier la fibrose. La plus fréquente était l'abord chirurgical classique « à ciel ouvert » dans 21 cas, suivi de 10 biopsies sous laparoscopies et de 9 ponctions radio-guidées percutanées, deux par voies échocardiographiques et une biopsie transvaginale. Aucun événement indésirable majeur n'a été rapporté suite au prélèvement. Cependant, pour 4 patients, un échec de la voie endoscopique ou radio guidée, avait nécessité une conversion en laparotomie. De plus, pour au moins un patient, la proximité de la fibrose par rapport aux vaisseaux a fait récuser le geste, compte tenu du risque hémorragique peropératoire.

Le graphique 3 résume les voies d'abord pour biopsier la fibrose.



Graphique 3. Voie d'abord pour les prélèvements histologiques des FRP (n=44).

L'examen histologique retrouvait dans 42 (98%) cas une inflammation non spécifique, composée d'un infiltrat plus ou moins dense de lymphocytes, macrophages, monocytes, éosinophiles associés à des fibres de collagène. Un seul patient présentait un infiltrat monoclonal de lymphocytes B, compatible avec un diagnostic de lymphome B non Hodgkinien. Dans le cadre des explorations réalisées au diagnostic, une biopsie ostéoméduillaire (BOM) a été réalisée chez 23 patients et s'est révélée normale dans 21 cas (91%). Une granulomatose non spécifique était présente chez un patient chez lequel un diagnostic de FRP « idiopathique » a finalement quand même été retenu et la BOM montrait une infiltration faite de petits lymphocytes avec une différenciation plasmocytaire, compatible avec un lymphome de la zone marginale chez un patient. A noter par ailleurs que ce patient présentait une histologie similaire sur la biopsie de sa FRP. Pour les cas de MEC, le diagnostic était confirmé chez un des deux patients qui présentait une pneumopathie interstitielle par une biopsie bronchique, les 2 autres cas étaient suspectés devant l'association d'une FRP et d'une ostéosclérose des os longs. Le tableau 5 résume les examens histologiques disponibles pour les causes secondaires de FRP.

Tableau 5. Histologies des formes secondaires de FRP.

<i>Etiologies</i>	<i>Cas</i>	<i>Type de Biopsies</i>
Vascularites (n=4)	Cas 1, 2, 3 (Takayasu)	Pas de biopsie mais aspect hautement évocateur sur l'imagerie
	Cas 4 (Wegener)	FRP (per cutanée) : fibrose sans spécificité pas de cellule tumorale pas IgG4 Nodule pulmonaire : aspect de granulomatose hyaline compatible avec une maladie de Wegener
Maladie d'Erdheim-Chester (n=3)	Cas 1	Os (tibia) : non contributive FRP : aspect inflammatoire chronique et fibrose
	Cas 2	FRP : inflammation chronique aspécifique et fibrose Biopsie bronchique : infiltrat d'histiocytes vacuolisés
	Cas 3	Pas de biopsie
Thyroïdite de Riedel (n=2)	Cas 1	FRP (transvaginale) : aspect inflammatoire non spécifique pas de marquage IgG4
	Cas 2	FRP (per cutanée) : non contributive
Post-Radiothérapie (n=2)	Cas 1, 2	Pas de biopsie
Lymphome (n=2)	Cas 1	FRP (laparotomie) : infiltrat lymphoplasmocytaire BOM : infiltration de petits lymphocytes avec une différenciation plasmocytaire
	Cas 2	Adénectomie (coelioscopie) : lymphome scléronodulaire BOM : normale
Asbestose (n=2)	Cas 1	FRP (laparotomie) : aspect inflammatoire
	Cas 2	Pas de biopsie
Méthylsergide (n=1)		Pas de biopsie

D - Examens complémentaires biologiques

Les examens biologiques disponibles au moment du diagnostic montraient un syndrome inflammatoire dans 68% des cas en combinant une CRP supérieure à 10 mg/L et/ou une vitesse de sédimentation supérieure à 30 mm la première heure. Une anémie de type inflammatoire était présente chez 31% des patients. La créatininémie variait de 57 à 1700 $\mu\text{mol/L}$. Une insuffisance rénale, définie par un taux de créatinine supérieur à 110 $\mu\text{mol/L}$, était présente chez 40 (52,6%) patients au diagnostic. Une électrophorèse des protéines plasmatiques, réalisée chez 68 patients, retrouvait un hypergammaglobulinémie polyclonale dans 20 (29,4%) cas. A l'immunoélectrophorèse, trois gammopathies monoclonales étaient découvertes, respectivement deux IgG lambda (12,7 et 13,7 g/l) et une IgM kappa (2g/l). Ces

IgG monoclonales étaient considérées comme des gammopathies monoclonales de signification indéterminée. Ce qui n'était pas le cas de l'IgM monoclonale présente chez le patient avec le lymphome de la zone marginale. In fine, la rentabilité des examens biologiques « standards » pour l'aide au diagnostic était faible, mettant le plus souvent évidence un syndrome inflammatoire non spécifique.

Parmi ces examens, aucun des marqueurs tumoraux testés (n=33) à titre systématique n'était significativement élevé. La recherche systématique d'anticorps anti-nucléaires réalisée chez 36 patients était retrouvée positive à titre significatif chez six patients, parmi lesquels aucun n'avait de lupus systémique avéré. Enfin, le patient avec la maladie de Wegener était le seul avec des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires de spécificité p-ANCA parmi les 29 patients chez lesquels ce dosage avait été réalisé. Le tableau 6 résume les caractéristiques biologiques des patients au moment du diagnostic de FRP.

Tableau 6. Caractéristiques biologiques des patients (%).	
Inflammation sérique (CRP>10 mg/l et/ou VS> 30 mm/h)	53 (68)
Leucocytes	[3800-17500]
• Hyperleucocytose (Leucocytes> 10 000/mm ³)	17 (21.8)
Plaquettes	[95000-1257000]
• Thrombocytose (Plaquettes> 400 000/mm ³)	15 (19.3)
Hémoglobine (g/dl)	[6.3-14.3]
• Anémie (hémoglobine< 11g/dl)	24 (31)
Créatininémie (μmol/l)	[57-1700]
• Insuffisance rénale (créatininémie > 110 μmol/l)	40 (52.6)
Augmentation des LDH (n=68) (taux>2N)	4 (5.1)
Electrophorèse des protéines plasmatiques (n=68)	
- Hypergammaglobulinémie	20 (29.4)
- Gammopathie monoclonale	3 (2 IgG et 1 IgM)
Anticorps Anti-nucléaires (ANA) (n=36)	6 (16.6)
Anticorps Anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) (n=29)	1 (3.4)
Marqueurs tumoraux (n=33) (ACE, CA15-3, CA19-9, CA125, AFP, HCG and PSA)	0

E - Examens d'imagerie

L'imagerie abdominale (78 TDM et 14 IRM) qui était par définition disponible pour tous les patients, montrait un aspect caractéristique de fibrose pour le radiologue dans 76 cas. Deux patients avaient des localisations périrénales, qui ont nécessité un complément d'imagerie par une IRM et dont l'histologie a conclu à une fibrose idiopathique. Le tableau 7 résume les indications radiologiques du scanner abdominal.

Bilan de douleurs abdominales	61 (78,2)
Complément d'exploration d'une insuffisance rénale avec hydronéphrose à l'échographie	8 (10,2)
Bilan de fièvre	3 (3,8)
Syndrome inflammatoire isolé	1 (1,2)
Bilan varicocèle	1 (1,2)
Bilan HTA du sujet jeune	1 (1,2)
Bilan de thrombose à répétition	1 (1,2)
Hématurie	1 (1,2)
Découverte fortuite	1 (1,2)

S'agissant d'un critère d'exclusion, aucun anévrisme de l'aorte abdominal n'était retrouvé. La fibrose était pan aortique dans cinq cas et se limitait à l'aorte abdominale dans 73 cas, concernant avant tout la portion sous rénale dans 70 cas et la portion sus rénale dans seulement trois cas. Les complications de la FRP pouvaient être mises en évidence lors de cet examen. Ainsi, une hydronéphrose était présente dans 40 cas (51.2%), celle-ci était bilatérale chez 13 patients. Une atrophie rénale était enfin visible au diagnostic chez huit patients, affectant autant le rein droit ou le rein gauche. Enfin, une complication à type de thrombose était observée chez cinq patients, dont deux thromboses artérielles (aorte abdominale athéromateuse partiellement thrombosée et ectasie de la bifurcation de l'aorte avec thrombose circonférentielle et chenal circulant) et 3 thromboses veineuses (Veine cave inférieure, veine mésentérique supérieure, veine iliaque). La TDM abdominale était réalisée en première intention dans tous les cas. L'IRM abdominale réalisée dans un deuxième temps dans 14 cas n'apportait que peu d'informations complémentaires comparées à la TDM. Dans un cas, elle était justifiée par la présence d'un kyste rénal de 13 cm, jugé atypique sur la TDM, aux parois

épaissies prenant le contraste. Une exérèse chirurgicale a finalement conclu à la présence d'un tissu inflammatoire non spécifique.

Une dysurie ou une rétention aigue d'urine avaient conduit chez 14 patients (9.8%) à la prescription en première intention d'une échographie des voies urinaires. Cet examen retrouvait une dilatation unilatérale des voies urinaires dans 10 cas et bilatérale dans 4 cas. Cependant, la présence d'une « masse » rétropéritonéale entourant l'aorte et la veine cave inférieure n'était retrouvée que dans 1 seul cas, conduisant le clinicien à suspecter une FRP ou une néoplasie. Sept urographies intraveineuses (UIV) ont été réalisées, mettant en évidence dans six cas un retard à l'excrétion du produit de contraste avec une dilatation des voies urinaires.

La recherche d'une maladie associée et/ou le bilan « d'extension » de la FRP avait conduit à la réalisation d'autres examens morphologiques à titre « systématique ». La radiographie thoraciques réalisée chez tous les patients a retrouvé des anomalies en rapport avec la FRP chez 3 patients : un syndrome interstitiel diffus chez respectivement 2 patients avec une maladie d'Erdheim–Chester et un volumineux nodule pulmonaire basal gauche chez le patient chez lequel le diagnostic de granulomatose avec polyangéite a finalement été retenu. Des radiographies osseuses et/ou en une scintigraphie osseuse au Technétium 99 ont été réalisées chez 21 patients. Dans les 3 cas de MEC, une ostéosclérose corticale symétrique de la diaphyse et de la métaphyse des os longs était retrouvée avec hyperfixation du Technétium des os longs. Un patient a bénéficié d'une IRM confirmant une prise de contraste au gadolinium métaphysaire et tibiale supérieure droite. Enfin, sur les vingt scintigraphies osseuses réalisées, en dehors des trois cas de MEC et en l'absence point d'appel clinique, la rentabilité était nulle, puisque dans 9 cas la scintigraphie était considérée comme strictement normale et dans 8 cas, elle retrouvait des fixations non spécifiques.

Compte tenu de sa disponibilité relativement plus récente, un TEP-scan n'avait été réalisé au moment de l'évaluation initiale que dans 8 cas. Dans 3/8 cas (37,5%), la TEP était strictement normal, dans les autres cas de la fibrose, on retrouvait des foyers d'hypermétabolisme sur les os dans les cas de MCE, sur le nodule pulmonaire dans le cas de la maladie de Wegener et enfin une lésion polypoïde du sinus maxillaire gauche, bénigne après exérèse dans un dernier cas.

Discussion

Le diagnostic de FRP « idiopathique » reste un diagnostic d'exclusion qui repose avant tout sur les données de l'imagerie mais en l'absence de recommandation et de consensus, la démarche diagnostique reste essentiellement empirique et peut varier grandement d'un service à l'autre en fonction des spécialités concernées (médecine interne, néphrologie, urologie...) et des habitudes des médecins. Deux étapes sont en effet importantes, la première pose la question de la nécessité ou pas d'avoir une preuve histologique de la FRP devant une imagerie compatible et la deuxième doit permettre de rechercher une éventuelle cause sous-jacente et/ou maladie associée. Cette dernière étape est particulièrement hétérogène puisque si les FRP « secondaires » sont rares, elles peuvent être dues à des causes très variées qui peuvent parfois inciter à la prescription de nombreux examens complémentaires.

Dans cette étude rétrospective multicentrique, nous avons donc essayé avant tout, plutôt que de se limiter à une description des caractéristiques clinico-biologiques des patients, d'évaluer la pertinence et la rentabilité des examens complémentaires prescrits initialement lors du diagnostic. De façon délibérée, nous n'avons donc pas analysé les aspects thérapeutiques de la FRP, ceux-ci ayant été bien décrits dans les récentes études de la littérature (3,5). Notre population était globalement comparable à celle de la littérature, à savoir qu'il s'agissait majoritairement d'hommes entre la cinquième et la sixième décennie avec dans 2/3 des cas un diagnostic de FRP idiopathique (1,3,5). Les manifestations cliniques initiales révélatrices étaient peu spécifiques avec au premier plan des douleurs abdominales et/ou lombaires, suivi par l'altération de l'état général associée à l'inflammation systémique et/ou les complications obstructives de la fibrose. Il est toutefois intéressant de noter que dans un cas, la FRP avait été découverte de façon relativement fortuite à l'occasion d'un examen d'imagerie réalisée pour un autre motif que ceux précédemment cités. Par ailleurs, les facteurs de risques cardiovasculaires, plus fréquents chez les hommes, sont souvent associés à la FRP, 40% dans la cohorte hollandaise (5) et 20% dans la cohorte américaine (3). Ces données nous rappellent que des anévrysmes aortiques sont associés à la FRP. Ainsi, le terme, plus général, de périaortite chronique regroupe ces entités : FRP idiopathique, fibrose secondaire et fibrose périanévrysmale (1). Les mécanismes physiopathologiques sous-jacents sont sans doute différents. Pour prévenir la confusion entre ces différentes formes, nous avons décidé d'exclure les anévrysmes.

Comme attendu, les examens biologiques de routine, dont l'intérêt n'est pas en cause, montraient un syndrome inflammatoire non spécifique avec une élévation de la vitesse de sédimentation et/ou de la CRP dans 68% des cas., A défaut d'une aide diagnostic, ces paramètres, retrouvés dans 50 à 100 % des FRP selon les séries, sont utiles d'une part pour conduire au diagnostic de FRP et également pour le suivi des malades sous traitement (1,29), même si parfois ils ne reflètent pas exactement l'activité de la maladie (27). La découverte d'une insuffisance rénale dans 52,6% des cas avait conduit, en première intention, à la prescription d'une échographie des voies urinaires : un examen peu invasif, peu couteux et facilement disponible. Dans notre série, l'ensemble des échographies montraient au moins une dilatation des voies urinaires, mais plus rarement une hydronéphrose bilatérale dans 28.5% des cas. De plus, la fibrose n'était visible que chez un patient. A ce titre, cet examen n'a pas une bonne sensibilité pour le diagnostic de FRP. Compte tenu des critères d'inclusion, un scanner abdominal était disponible chez tous les patients. Il occupe donc une place centrale dans le diagnostic et reste à ce jour le « gold standard » (1). Dans notre série, 89,7% des patients avaient une fibrose sous rénale engainant l'aorte, sans anévrisme. Les patients avec une extension atypique (au dessus de l'artère rénale ou au niveau thoracique) présentaient une FRP secondaires. Ainsi, dans la série prospective de Van Bommel et al, une FRP « typique » était habituellement périaortique, homogène, de densité tissulaire, entourant la partie antérieure et latérale de l'aorte abdominale sous rénale et des artères iliaques sans refoulement de celle-ci (5). A ce titre, il est intéressant de noter que des adénopathies rétropéritonéales, rares dans notre série, étaient retrouvées dans 25% des cas, témoignant plus du caractère inflammatoire de la fibrose que d'une éventuelle malignité (5).

Une fois le diagnostic de FRP évoqué, on peut se poser la question de la nécessité d'une confirmation histologique de cette fibrose. Dans notre étude, la biopsie était peu informative et retrouvait un tissu inflammatoire non spécifique dans 98% des cas. L'analyse, à posteriori du dossier du patient avec le lymphome B de la zone marginale montrait une forme atypique de FRP avec un syndrome inflammatoire, une anémie, un pic monoclonal à IgM et une fibrose extensive engainant l'aorte, les artères iliaques, les reins et des adénopathies lombo-aortiques, qui orientaient clairement le diagnostic vers une hémopathie lymphoïde sous jacente. Aucune complication post opératoire immédiate n'était rapportée, mais le recours à une laparotomie a été nécessaire chez 4 patients après échec d'une technique moins invasive. En cas de forme typique de fibrose et en l'absence de complications obstructives nécessitant une prise en charge chirurgicale, il n'y a donc à notre avis et au vu de cette analyse pas d'indication formelle à obtenir une preuve histologique. Dans le cas contraire, Il n'y pas de consensus quant à la technique de biopsie. Ainsi, chaque cas doit être discuté avec un

radiologue et l'équipe chirurgicale. Compte tenu de complications moins importantes et d'une diminution de la durée d'hospitalisation, les stratégies moins invasives doivent être préférées en commençant, quand cela est possible par des biopsies sous contrôle radiologique, puis par la voie endoscopique et enfin la laparotomie, éventuellement assistée d'un robot (19,31).

Au vu de notre analyse, outre les paramètres d'inflammation, l'évaluation de la fonction rénale et les éléments du bilan pré-thérapeutique avant la mise en route éventuelle d'une corticothérapie, la réalisation à titre « systématique » d'examens plus « ciblés » ne nous semble pas justifiée en l'absence de point d'appel clinico-biologique. La recherche de marqueurs d'auto-immunité n'avait à ce titre manifestement que peu d'intérêt. A titre d'exemple, un diagnostic de LES ou d'une autre maladie auto-immune n'a été retenu chez aucun des patients chez lesquels la présence d'AAN (16% du total) à titre significatif avait été détectée (sans spécificité) et ce résultat n'a pas influé sur la prise en charge ultérieure (aucune prescription d'hydroxychloroquine). L'électrophorèse des protéines plasmatiques retrouvait une hypergammaglobulinémie polyclonale dans 30% des cas. Son principal intérêt repose sur la recherche d'une gammopathie monoclonale. Compte tenu de l'âge des patients, il s'agit le plus souvent d'une gammopathie monoclonale de signification indéterminée mais il peut parfois être un indice pour pathologie hématologique maligne, comme chez notre patient avec le lymphome de la zone marginal. L'intérêt du dosage sérique des IgG4 en présence d'une FRP n'a pas été évalué et nos données étaient trop parcellaires pour permettre toute conclusion. Il est toutefois d'ores et déjà clairement établi que l'élévation du taux des IgG4 sérique (>135 mg/dl) n'est un marqueur ni très sensible (30 à 40% de faux négatifs) ni très spécifique pour le diagnostic de maladie fibro-inflammatoire à IgG4 (9). Le diagnostic de cet entité aux contours encore relativement flous et controversés doit en effet reposer avant tout sur la recherche sur une pièce histologique d'un excès de plasmocytes IgG4+ (ratio plasmocytes IgG4+/plasmocytes totaux > 50%). Il semble donc licite de réaliser un immunomarquage dans ce sens lorsqu'une biopsie de la FRP est réalisée en sachant que sur le plan thérapeutique, il n'y a à ce jour aucune donnée suggérant que l'identification d'arguments pour un « syndrome d'hyper IgG4 » modifie en quoi que ce soit la prise en charge. Concernant la réalisation de dosages de marqueurs tumoraux, comme attendu cet examen n'était d'aucun apport dans notre série et souligne si besoin en était que ces dosages n'ont pas d'intérêt en règle générale à visée diagnostique et ce d'autant moins qu'il n'existe aucun point d'appel en faveur d'une néoplasie profonde associée (16).

De la même façon, la réalisation à titre systématique d'une biopsie ostéoméduillaire à la recherche d'une hémopathie lymphoïde n'était pas indiquée et peu contributive. Dans notre

série, 23 BOM étaient réalisées, dont 91% normales. En dehors d'une granulomatose non spécifique sans tuberculose ou sarcoïdose associée, une seule BOM montrait une infiltration lymphocytaire, compatible avec un lymphome de la zone marginale. Par ailleurs, comme cela a été discuté auparavant, d'autres arguments étaient évocateur d'un lymphome chez ce patient. A notre connaissance, aucune donnée, concernant l'intérêt de la BOM dans le diagnostic de FRP, n'est retrouvée dans la littérature. Au vu de nos résultats, cet examen ne semble pas indiqué à titre systématique dans la démarche diagnostique d'une FRP.

L'apport diagnostique de l'IRM semble limité comparé au scanner, mais une IRM peut toutefois se justifier en cas d'insuffisance rénale modérée à sévère contre-indiquant la réalisation d'un scanner injecté ou afin de préciser les aspects d'une localisation purement pelvienne de la FRP et/ou d'une masse pelvienne suspecte. Une étude rétrospective monocentrique récente comparant les caractéristiques à l'IRM de FRP idiopathiques avec des FRP malignes, retrouvait en cas de néoplasie sous jacente une fibrose extensive au dessus de l'artère rénale et en dessous de la bifurcation aortique (10% vs 47%, $p=0,001$) avec une extension postérieure à l'aorte plus fréquente (2,5 vs 5 mm, $p=0,03$), mais une attraction de l'uretère moins importante (83% vs 24%, $p<0,001$) (32). Ces deux critères à l'IRM pourrait être discriminant dans la prise en charge d'une FRP, notamment pour la réalisation d'une biopsie (sensibilité : 82% et spécificité : 83%). Cependant, ces données recouvrent celles déjà connues des caractéristiques radiologiques de la FRP au TDM, à savoir l'exploration histologique d'une fibrose extensive.

L'exploration des anomalies osseuses, à la recherche d'une maladie d'Erdheim-Chester, était réalisée par une radiographie des os longs et/ou une scintigraphie osseuse. Des anomalies de la trame osseuse au niveau des diaphyses et des métaphyses des os longs et une hyperfixation à la scintigraphie étaient retrouvées chez tous les patients avec MCE. Les autres scintigraphies étaient non contributives (9 normales et 8 fixations non-spécifiques). Dans notre étude, la fréquence relativement élevée de la MCE, probablement liée à un biais de recrutement, nécessite d'interpréter avec précaution ces données.

La nature inflammatoire initiale de la maladie, par conséquent hypermétabolique, se prête bien à l'exploration par le TEP-scan, donnant aux données topographiques, un caractère fonctionnel. Cependant, l'évolution vers un tissu fibrotique, métaboliquement moins actif, ou les formes post-radiothérapie pose le problème de la sensibilité de cet examen pour des lésions anciennes. Les réponses attendues portent sur l'extension de la fibrose et la découverte d'une lésion néoplasique à distance du foyer de fibrose. Dans notre étude, la place du TEP-

scan dans le diagnostic de FRP était minime avec seulement cinq TEP-scan positifs sur les huit réalisés. Cependant, le faible effectif ne permet pas de tirer de conclusion. Des cas cliniques et des petites séries rétrospectives démontraient un intérêt dans le suivi des FRP, notamment chez certains patients présentant une rechute de la maladie sans syndrome inflammatoire associé (30). Ces données souffrent d'un probable effet positif secondaire à un biais de publication. C'est pourquoi, la question, de l'intérêt du TEP-scan pour le diagnostic et l'évaluation thérapeutique de la FRP, a récemment été évaluée dans une étude prospective chez vingt patients consécutifs. Ainsi, une forte positivité initiale de l'examen était corrélée à une plus grande activité inflammatoire de la maladie avec de façon significative un syndrome inflammatoire plus élevé, respectivement la VS ($p < 0.001$) et la CRP ($p = 0.02$). Une masse tumorale plus grande au TDM était aussi associée à cette positivité ($p = 0.04$). De façon paradoxale, la réponse au tamoxifène n'était pas toujours corrélée à la positivité initiale de l'examen. Certains patients avec un TEP-scan négatif pouvaient répondre. La valeur prédictive positive d'une réponse au traitement était de 0.63. Enfin, une réévaluation précoce (à 3 mois) était le plus souvent positive et ne prédisait pas d'une réponse à plus long terme. Les auteurs ne recommandaient donc pas son utilisation dans le suivi à court terme (<3 mois) (27,31,32). Le coût et la disponibilité de cet examen sont aussi des freins à son utilisation plus large. D'autres techniques d'imagerie fonctionnelle, comme la scintigraphie au Gallium-67 (^{67}Ga) ont été proposées pour mesurer l'activité de la maladie et la réponse au traitement. En pratique, elle est moins utilisée (18).

Les biais de notre étude sont nombreux. A ce titre, le principal tient au caractère rétrospectif faisant craindre un biais d'inclusion et des données manquantes limitant l'analyse. La période de recrutement trop grande a vu apparaître, en terme de technologie, une plus grande utilisation du TEP-scan et une meilleure compréhension physiopathologique de la FRP, avec la caractérisation de la maladie sclérofibrosante à IgG4. Ces deux aspects, qui font l'objet d'une littérature florissante, étaient peu documentés dans notre étude. Cependant, certaines spécificités font sa force. Ainsi en dehors d'une étude allemande urologique (20), le nombre de patients inclus ($n=78$) est comparable à celui des grandes séries internationales (3,5) et en fait, à ce titre, la plus grande série française. De plus, le caractère multicentrique, et surtout la participation de service de médecine et de chirurgie, permettent un recrutement plus hétérogène et une analyse des pratiques. Enfin, si cette étude ne permet pas de conclure avec certitude à la supériorité d'un examen sur un autre, elle pourrait servir de base à une étude prospective.

Conclusion

Il existe une grande hétérogénéité entre les équipes pour l'exploration des FRP. Cette étude suggère néanmoins qu'en l'absence d'élément clinique d'orientation, la rentabilité diagnostique de certains examens est très faible si ce n'est nulle (ANCA, anticorps anti-noyaux, marqueurs tumoraux). De même, en l'absence de pic monoclonal et/ou de topographie inhabituelle de la FRP, la réalisation « systématique » d'une BOM et/ou de la biopsie chirurgicale de la fibrose ne paraît pas justifiée. La majorité des cas sont des formes idiopathiques qui ne nécessitent que peu d'examens, d'autant qu'il existe peu de marqueurs spécifiques en dehors des paramètres inflammatoires.

Références

1. Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2006 janv 21;367(9506):241-51.
2. ORMOND JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. *J. Urol*. 1948 juin;59(6):1072-9.
3. Scheel PJ Jr, Feeley N. Retroperitoneal fibrosis: the clinical, laboratory, and radiographic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009 juill;88(4):202-7.
4. Scheel PJ Jr, Feeley N, Sozio SM. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis: a case series. *Ann. Intern. Med*. 2011 janv 4;154(1):31-6.
5. van Bommel EFH, Jansen I, Hendriksz TR, Aarnoudse ALHJ. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: prospective evaluation of incidence and clinicoradiologic presentation. *Medicine (Baltimore)*. 2009 juill;88(4):193-201.
6. Jansen I, Hendriksz TR, Han SH, Huiskes AWLC, van Bommel EFH. (18)F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Eur. J. Intern. Med*. 2010 juin;21(3):216-21.
7. Uibu T, Oksa P, Auvinen A, Honkanen E, Metsärinne K, Saha H, et al. Asbestos exposure as a risk factor for retroperitoneal fibrosis. *Lancet*. 2004 mai 1;363(9419):1422-6.
8. Vaglio A. Retroperitoneal fibrosis: new insights into clinical presentation and diagnosis. *Medicine (Baltimore)*. 2009 juill;88(4):208-10.
9. Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, Chan JKC, Heathcote JG, Aalberse R, et al. IgG4-Related disease: recommendations for the nomenclature of this condition and its individual organ system manifestations. *Arthritis and rheumatism* [Internet]. 2012 juin 26 [cité 2012 août 16]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22736240>
10. Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med*. 2012 févr 9;366(6):539-51.
11. Miller OF, Smith LJ, Ferrara EX, McAleer IM, Kaplan GW. Presentation of idiopathic retroperitoneal fibrosis in the pediatric population. *J. Pediatr. Surg*. 2003 nov;38(11):1685-8.
12. Martorana D, Vaglio A, Greco P, Zanetti A, Moroni G, Salvarani C, et al. Chronic periaortitis and HLA-DRB1*03: another clue to an autoimmune origin. *Arthritis Rheum*. 2006 févr 15;55(1):126-30.
13. Parums DV, Brown DL, Mitchinson MJ. Serum antibodies to oxidized low-density lipoprotein and ceroid in chronic periaortitis. *Arch. Pathol. Lab. Med*. 1990 avr;114(4):383-7.
14. Zen Y, Onodera M, Inoue D, Kitao A, Matsui O, Nohara T, et al. Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am. J. Surg. Pathol*. 2009 déc;33(12):1833-9.

15. Osborne BM, Butler JJ, Bloustein P, Sumner G. Idiopathic retroperitoneal fibrosis (sclerosing retroperitonitis). *Hum. Pathol.* 1987 juill;18(7):735-9.
16. Notohara K, Burgart LJ, Yadav D, Chari S, Smyrk TC. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003 août;27(8):1119-27.
17. Sindelar WF, Hoekstra H, Restrepo C, Kinsella TJ. Pathological tissue changes following intraoperative radiotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.* 1986 déc;9(6):504-9.
18. van Bommel EFH, Siemes C, van der Veer SJ, Han SH, Huiskes AWLC, Hendriksz TR. Clinical value of gallium-67 SPECT scintigraphy in the diagnostic and therapeutic evaluation of retroperitoneal fibrosis: a prospective study. *J. Intern. Med.* 2007 août;262(2):224-34.
19. Keehn AY, Mufarrij PW, Stifelman MD. Robotic ureterolysis for relief of ureteral obstruction from retroperitoneal fibrosis. *Urology.* 2011 juin;77(6):1370-4.
20. Mufarrij PW, Lipkin ME, Stifelman MD. Robot-assisted ureterolysis, retroperitoneal biopsy, and omental wrap: pilot series for the treatment of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *J. Endourol.* 2008 août;22(8):1669-75.
21. Kusaka J, Matsumoto S, Hagiwara S, Koga H, Noguchi T. Use of perioperative ureteral stent in abdominal aortic aneurysm with retroperitoneal fibrosis - A report of two cases -. *Korean J Anesthesiol.* 2012 juill;63(1):76-9.
22. Khezri A, Berman HL, Rosenstein ED, Kramer N. Spontaneous resolution of apparent radiation associated retroperitoneal fibrosis. *J Clin Rheumatol.* 2011 déc;17(8):436-8.
23. Vaglio A, Palmisano A, Alberici F, Maggiore U, Ferretti S, Cobelli R, et al. Prednisone versus tamoxifen in patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 juill 23;378(9788):338-46.
24. Binder M, Uhl M, Wiech T, Kollert F, Thiel J, Sass JO, et al. Cyclophosphamide is a highly effective and safe induction therapy in chronic periaortitis: a long-term follow-up of 35 patients with chronic periaortitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 févr;71(2):311-2.
25. Adler S, Lodermeier S, Gaa J, Heemann U. Successful mycophenolate mofetil therapy in nine patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Rheumatology (Oxford).* 2008 oct;47(10):1535-8.
26. Scheel PJ Jr, Piccini J, Rahman MH, Lawler L, Jarrett T. Combined prednisone and mycophenolate mofetil treatment for retroperitoneal fibrosis. *J. Urol.* 2007 juill;178(1):140-143; discussion 143-144.
27. Catanoso MG, Spaggiari L, Magnani L, Pipitone N, Versari A, Boiardi L, et al. Efficacy of infliximab in a patient with refractory idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2012 sept 27;
28. Maritati F, Corradi D, Versari A, Casali M, Urban ML, Buzio C, et al. Rituximab therapy for chronic periaortitis. *Ann. Rheum. Dis.* 2012 juill;71(7):1262-4.

29. Kardar AH, Kattan S, Lindstedt E, Hanash K. Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis: dose and duration. *J. Urol.* 2002 août;168(2):550-5.
30. Vaglio A, Versari A, Fraternali A, Ferrozzi F, Salvarani C, Buzio C. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and followup of idiopathic retroperitoneal fibrosis. *Arthritis Rheum.* 2005 févr 15;53(1):122-5.
31. Brandt AS, Kamper L, Kukuk S, Haage P, Roth S. Associated findings and complications of retroperitoneal fibrosis in 204 patients: results of a urological registry. *J. Urol.* 2011 févr;185(2):526-31.
32. Mirault T, Lambert M, Puech P, Argatu D, Renaud A, Duhamel A, et al. Malignant retroperitoneal fibrosis: MRI characteristics in 50 patients. *Medicine (Baltimore).* 2012 sept;91(5):242-50.
33. Voorzanger-Rousselot N, Garnero P. Biochemical markers in oncology. Part I: molecular basis. Part II: clinical uses. *Cancer Treat. Rev.* 2007 mai;33(3):230-83.
34. Young PM, Peterson JJ, Calamia KT. Hypermetabolic activity in patients with active retroperitoneal fibrosis on F-18 FDG PET: report of three cases. *Ann Nucl Med.* 2008 janv;22(1):87-92.
35. Pipitone N, Versari A, Vaglio A, Salvarani C. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the workup of retroperitoneal fibrosis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2011 févr;29(1 Suppl 64):S72-78.

Annexe 1. Fiche de Recueil des données

Fibroses rétro-péritonéales / fiche de recueil des données

NOM : **Sexe :** F M

PRENOM :

Date de naissance : **Age au diagnostic:**

Origine ethnique :

Service/ Hôpital :

N° dossier ou NIP : **Médecin référant :**

ATCDS PRINCIPAUX / TRAITEMENTS EN COURS AU Dg DE FIBROSE :

Tabagisme OUI / NON si OUI consommation globale

Autres FDR cardio-vasculaires OUI NON si OUI préciser

MODE (S) DE REVELATION :

Douleurs abdominales / lombaires OUI NON

Insuffisance rénale OUI NON

Fièvre prolongée OUI NON

HTA OUI NON

Syndrome inflammatoire isolé OUI NON

Autres (préciser)

BIOLOGIE INITIALE :

Percutanée chirurgicale classique per-coelioscopie

Résultats :

DIAGNOSTIC RETENU

FR idiopathique

FR secondaire

Si oui maladie sous jacente ou associée :

Modalités thérapeutiques :

Chirurgie de dérivation des uretères sur uropathie obstructive OUI / NON

si oui technique :

Traitement médical :

Type de traitement	Date de début	Dose initiale	Durée (date de fin si arrêt)	Réponse
--------------------	---------------	---------------	---------------------------------	---------

Corticoides

Methotrexate

Nolvadex

Immunosupresseur :

Autre tt :

EVOLUTION :

Durée du suivi (recul en mois ou années) :

Modalités de surveillance (outre la biologie) : Scanner IRM Autre

Evénements intercurrents / commentaires:

Résumé :

Introduction : La fibrose rétropéritonéale (FRP) est une affection rare caractérisée par l'engainement des structures rétropéritonéales par un tissu inflammatoire fibrosant. Elle peut être isolée ou associée à de nombreuses pathologies.

Objectif : En l'absence d'attitude homogène et consensuelle, l'objectif de cette étude était d'évaluer la pertinence et la rentabilité des examens complémentaires réalisés au diagnostic de fibrose rétropéritonéale à la recherche d'une cause et/ou d'une maladie associée.

Matériels et méthodes : 78 patients ont été inclus dans cette étude rétrospective multicentrique. La FRP était définie morphologiquement par la présence sur un scanner d'un épaississement tissulaire circonférentiel homogène engainant l'aorte sous-rénale, à l'exclusion des fibroses péri-anévrysmales et d'un syndrome tumoral évident.

Résultats : Dans 62 cas, la FRP était considérée comme idiopathique, puis on retrouvait des vascularites (n=4), des maladies d'Erdheim-Chester (n=3) et d'autres pathologies (Thyroïdite de Riedel, lymphome B non hodgkinien, asbestose, radiothérapie et médicamenteux). Les biopsies chirurgicales (n=31) ou sous scanner (n=9) de la FRP réalisées la moitié des patients, ont montré des lésions fibreuses et/ou inflammatoires non spécifiques dans 98% des cas. Parmi les examens complémentaires réalisés, la scintigraphie osseuse montrait une fixation anormale dans ces trois cas. Une biopsie ostéo-médullaire (BOM) a été réalisée chez 23 patients conduisant au diagnostic de lymphome malin non hodgkinien (LMNH) B de bas grade chez un patient porteur par ailleurs d'une IgM monoclonale. La recherche d'anticorps anti-noyaux (AAN), d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) et le dosage de marqueurs tumoraux n'ont été d'aucun apport diagnostique.

Conclusion. Bien que la démarche diagnostique soit hétérogène, aucune cause et/ou maladie associée n'est retrouvée dans la majorité de cas de FRP. En l'absence d'éléments cliniques et/ou paracliniques d'orientation, la réalisation systématique d'examens invasifs (BOM et/ou biopsie de la FRP) ne semble pas justifiée. De même, la réalisation « systématique » de certains examens non invasifs (ANCA, anti-noyaux, marqueurs tumoraux, scintigraphie osseuse) ne semble pas pertinente au vu de cette analyse.

Mots clés :

- Fibrose rétropéritonéale
- Examens complémentaires
- Biopsie

Jury :

Président : Monsieur le Professeur François Maillot

Membres : Monsieur le Docteur Laurent Aaron

Madame le Docteur Elisabeth Diot

Monsieur le Professeur Jean Louis Guilmot

Monsieur le Professeur Marc Michel

Date de la soutenance : 22 Octobre 2012