

QUOI DE NOUVEAU ?

RECHERCHE AIRG-France
et son conseil scientifique

Dans le cadre de l'année 2016 dédiée par l'AIRG-France à la Recherche médicale nous ouvrons dans ce numéro une nouvelle rubrique scientifique de Néphrogène. Vos contributions à la Recherche déjà importantes ont été amplifiées en 2016 et nous vous en remercions vivement. Notre Conseil Scientifique vous donne dans cette rubrique de nouvelles réponses en enrichissant le journal d'une perspective centrée sur vos attentes. L'objectif de cette première série d'articles, appelée à se renouveler, est de toujours mieux vous informer sur l'état de la Recherche sur les maladies rénales génétiques qui vous touchent tous et leurs traitements.

NDLR



Pr Eric Lechevallier

→ MANIFESTATIONS RÉNALES de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville : diagnostic clinique, radiologique et prise en charge

PAR LE PR ERIC LECHEVALLIER - CHEF DU SERVICE D'UROLOGIE ET TRANSPLANTATION RÉNALE
HÔPITAL LA CONCEPTION - 147 BD BAILLE - 13385 MARSEILLE

47

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une affection génétique autosomique dominante concernant 1/6000 naissances, soit près de 10 000 personnes en France.

Cette affection est responsable de l'apparition de tumeurs le plus souvent bénignes (hamartomes) dans de multiples organes avec des degrés de gravité variable. Les reins sont parmi les organes les plus concernés, notamment à l'âge adulte. L'atteinte rénale de la STB fait le pronostic de la STB à l'âge adulte. La mutation TSC2 est la plus fréquente et est responsable d'une importante sévérité des atteintes rénales, en particulier dans le cas du syndrome des gènes contigus avec TSC2/PKD1 (1/20 cas).

L'atteinte rénale de la STB est un des 11 critères majeurs du diagnostic clinique de la STB. L'atteinte rénale de la STB est représentée principalement par les angiomyolipomes (critère majeur), et les kystes rénaux (critère mineur), et plus rarement par les cancers du rein, l'insuffisance rénale et l'hypertension. Compte tenu de leur fréquence et de leur sévérité, le dépistage et le suivi des lésions rénales sont indiqués chez tous les patients ayant une STB. L'évaluation rénale initiale doit permettre de conseiller la famille et le patient et de planifier le suivi et la prise en charge (type d'imagerie, rythme, traitement prophylactique).

ANGIOMYOLIPOMES RENAUX

Les angiomyolipomes (AML) rénaux concernent près de 80% des sujets atteints de STB. Il s'agit de tumeurs bénignes constituées de vaisseaux sanguins fragiles (angio-), de fibres musculaires (-myo-) et de tissu graisseux (-lipome) dans des proportions variables. Dans le cas de la STB, les AML rénaux sont multiples et bilatéraux. Ils apparaissent à la puberté et sont d'évolution lente (croissance : 5 mm/an). Ils sont responsables de gros reins, déformés, parfois sensibles. Ils ne sont pas directement responsables d'altération de la fonction rénale. Lorsqu'ils sont très volumineux ils peuvent être responsables de gêne abdominale pouvant rendre la vie quotidienne difficile. La contraception orale pourrait favoriser la croissance des AML rénaux. Leur principale complication est le saignement aigu responsable soit de sang dans les urines (hématurie), soit d'une hémorragie interne par rupture des vaisseaux de l'angiomyolipome, avec pâleur du visage, sueurs, douleur rénale aiguë importante, baisse de tension, malaise, accélération du pouls. Cette complication grave nécessite une consultation hospitalière en urgence.

Le risque de saignement des AML rénaux est important pour les AML de plus de 4 cm, lorsqu'il existe des vaisseaux anormaux fragiles vus au scanner (micro-anévrismes de plus de 5 mm), en cas de grossesse, d'AML devenus douloureux, d'AML augmentant rapidement de taille. Il existe des variants des AML représentés par les AML épithélioïdes. Ils sont constitués de cellules épithéliales atypiques et pourraient avoir une évolution maligne. Ils sont suspectés en imagerie (échographie, scanner, IRM) comme étant des tumeurs rénales avec peu de tissu graisseux. Ils représentent une indication de biopsie percutanée puis de traitement local (ablation chirurgicale ou ablation thermique).

CANCER RENAL

Il existerait une augmentation du risque de cancer rénal dans la STB (2-5% des STB). Ces cancers concerneraient surtout les sujets jeunes et les femmes avec une STB. Ces cancers seraient peu agressifs. Compte tenu des remaniements du rein par les AML, le diagnostic de cancer du rein peut être difficile. Le diagnostic est fait par une biopsie à l'aiguille percutanée avec un guidage par le scanner. La biopsie est indiquée en cas d'AML atypique au scanner, d'AML avec peu de graisse, de tumeurs augmentant rapidement de taille, de tumeurs avec des calcifications ou de la nécrose au scanner ou de kystes atypiques. Le traitement doit épargner le plus possible la fonction rénale.

KYSTES RENAUX

Des kystes rénaux (tumeur à contenu liquide) peuvent être associés à la STB dans 30-40% des cas. Ils sont en principe bénins et peu symptomatiques. En cas de syndrome des gènes contigus TSC/PKD1 (1/20 patient), ils peuvent être responsables d'une altération de la fonction rénale ou d'HTA. S'il existe des kystes bilatéraux, volumineux et nombreux, une polykystose associée devra être suspectée. En raison du risque d'évolution rapide vers l'insuffisance rénale terminale (deuxième ou troisième décennie de vie), la fonction rénale et la pression artérielle devront être surveillées tous les 12 mois et le patient orienté vers une consultation de néphrologie. En cas de kyste atypique (parois épaisses, cloisons, tumeur) ou d'évolution rapide, une biopsie percutanée est indiquée.

INSUFFISANCE RENALE et HTA

L'insuffisance rénale est plus fréquente chez les patients ayant une STB (30%) que dans la population

générale. L'insuffisance rénale, et l'HTA, sont le plus souvent des symptômes tardifs, dus aux complications des AML (hémorragie, embolisation, interventions répétées, ablation d'un rein...). Le risque d'insuffisance rénale diminue si une prise en charge précoce de la STB et une surveillance régulière sont réalisées. Le risque de dialyse par insuffisance rénale chronique lors de la STB a été estimé à 15% des patients. Mais en cas de suivi régulier, ce risque est probablement plus faible.

DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE

L'imagerie fait partie du diagnostic initial, du traitement, de la prise en charge et du suivi des manifestations rénales de la STB.

En échographie rénale les AML sont des tumeurs hyperéchogènes localisées en périphérie du rein. Dans le cas de la STB, ces images sont multiples, bilatérales parfois volumineuses et peuvent être situées plus profondément dans le rein. En cas d'AML multiples très volumineux la structure du rein n'est plus reconnue. L'échographie peut aussi mettre en évidence les kystes rénaux sous forme d'images vides d'écho, dites anéchogènes. Du fait de son caractère non invasif, sans injection de produit de contraste et sans irradiation, l'échographie est l'examen de choix de la surveillance. Ses limites sont les patients obèses et la difficulté d'identifier précisément l'évolution d'un volumineux AML spécifiquement. Par ailleurs l'apparition d'un petit cancer rénal au sein des AML peut être difficile. L'échographie rénale n'est pas adaptée pour évaluer un saignement d'AML. En scanner, toutes les lésions rénales de la STB sont plus facilement identifiées (AML, kystes, cancer). Les AML sont caractéristiques par leur densité négative (**images 1 et 2**). Les lésions sont multiples, bilatérales, parfois volumineuses, déforment les reins. Le suivi individuel des lésions est plus facile.

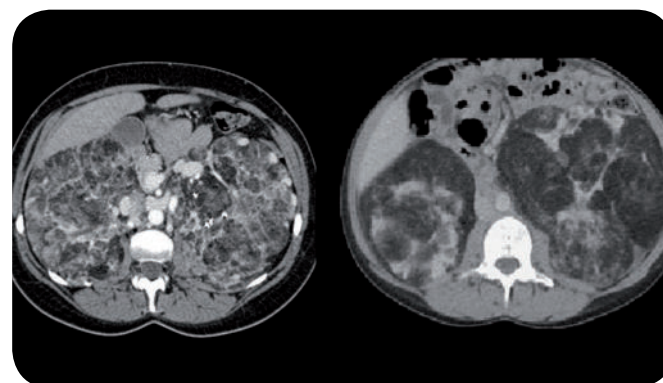


Image 1 - Scanner : AML rénaux bilatéraux



Image 2 - Scanner : volumineux AML rénaux bilatéraux

Le scanner doit décrire les lésions : taille, densité, localisation, nombre, existence de micro anévrysmes ou autre anomalie vasculaire. Les limites sont son caractère irradiant et la nécessité d'injecter du produit de contraste qui peut être toxique pour la

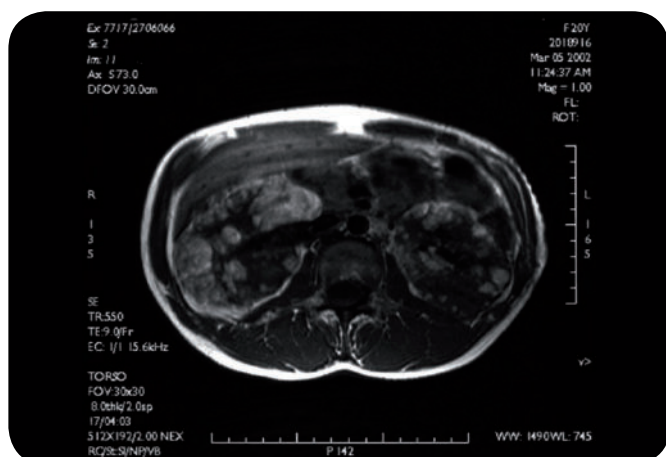


Image 3 - IRM : multiples AML des 2 reins

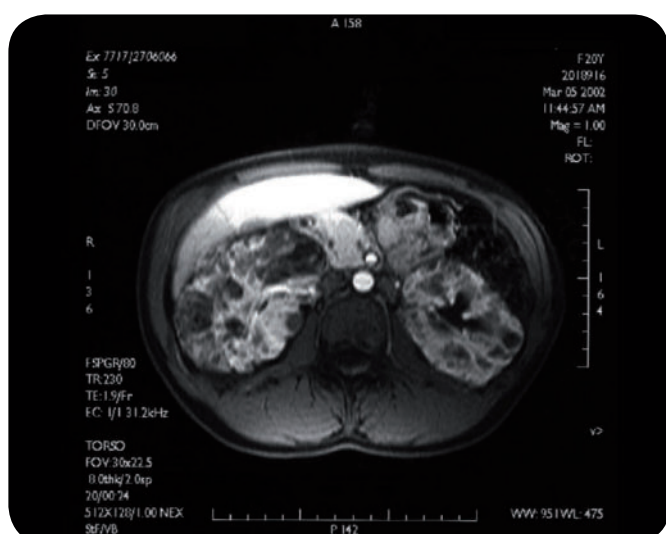
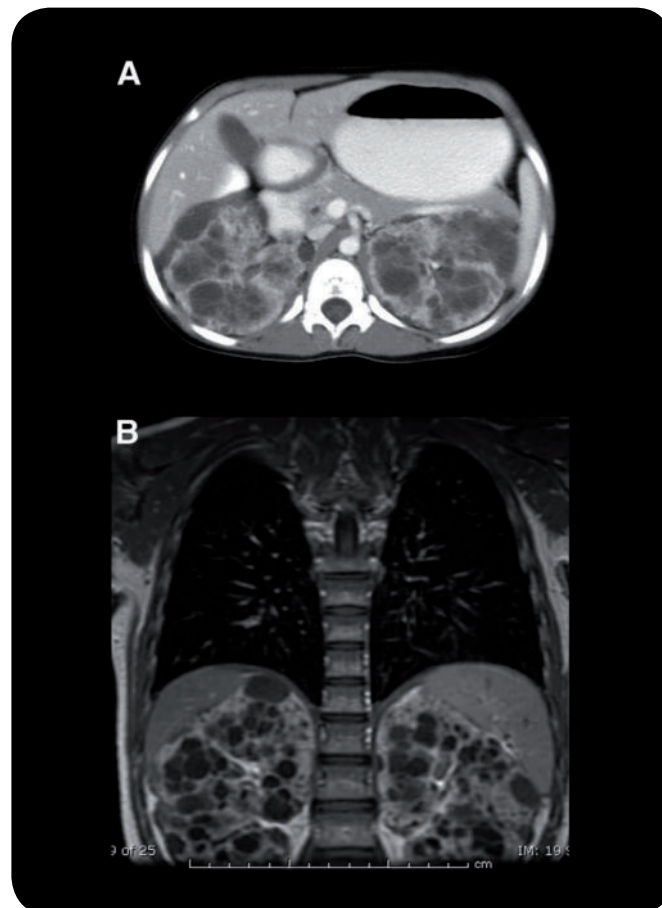


Image 4 - IRM injectée : AML des 2 reins

Image 5 - Kystes rénaux bilatéraux
A : scanner - B : IRM

fonction rénale. Par ailleurs, les AML pauvres en graisse peuvent être difficiles à identifier. Le scanner est aussi utilisé pour réaliser les biopsies des lésions suspectes.

Des coupes pulmonaires doivent être régulièrement réalisées durant le suivi pour dépister ou suivre une éventuelle lymphangiomyomatose pulmonaire parfois associée à la STB chez la femme et qui nécessite une prise en charge spécifique.

L'IRM est un excellent moyen d'identifier les lésions rénales de la STB (**images 3 et 4**) et de caractériser certaines lésions rénales de la STB : AML pauvres en graisse, kystes atypiques, petites tumeurs. L'IRM est actuellement un examen de 2^{ème} intention. Ses avantages sont l'absence d'irradiation et l'utilisation de produit de contraste moins toxique pour la fonction rénale.

En 2016, les experts de la 2^{nde} Conférence de Consensus de Washington proposent que l'IRM rénale soit réalisée en 1^{ère} intention pour le diagnostic des lésions rénales de la STB puis renouvelée tous les 2-3 ans.

Les kystes rénaux peuvent être évalués par scanner ou IRM (images 5A, 5B et 6).

L'artériographie n'est pas un moyen radiologique diagnostique mais est un moyen thérapeutique pour emboliser en urgence ou préventivement les AML hémorragiques, symptomatiques, de grande

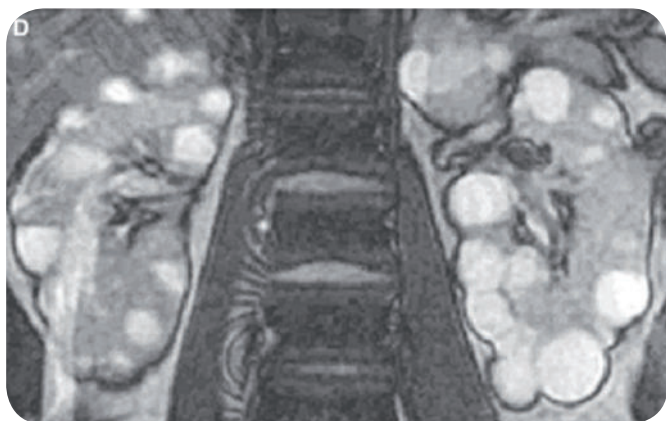


Image 6 - IRM : kystes rénaux bilatéraux



Image 7 - IRM : Artériographie avant embolisation : AML inférieur du rein droit avec vaisseaux anormaux

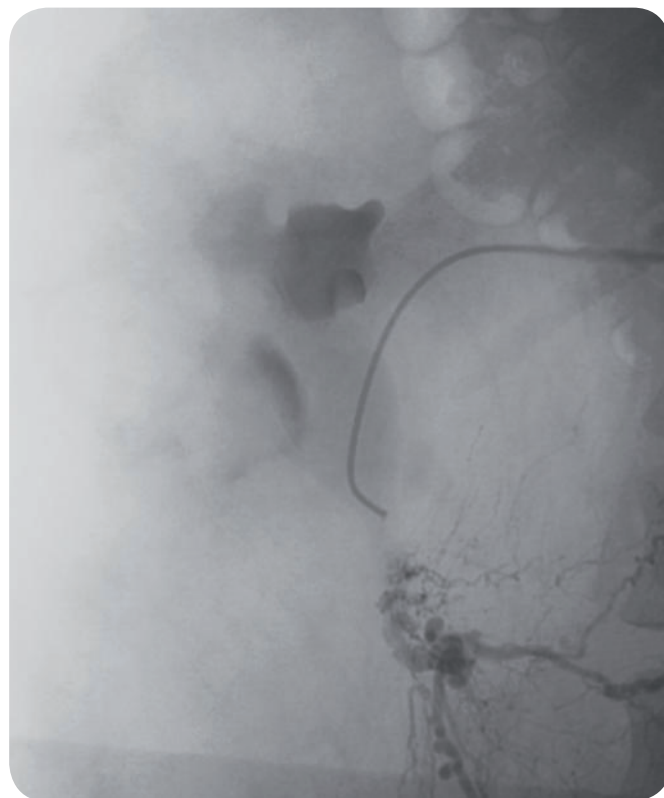


Image 8 - Artériographie avant embolisation : AML inférieur du rein droit avec vaisseaux anormaux

taille (4 cm), avec microanévrismes, malformations vasculaires, ou évolutifs (images 7, 8 et 9).

PRISE EN CHARGE : SURVEILLANCE

La surveillance rénale des AML rénaux doit être précoce dès la puberté, régulière (1 à 2 fois par an), et faite par le néphrologue (fonction rénale, HTA, diététique), l'urologue (AML, kystes, tumeurs) et le radiologue (échographie, scanner, IRM). La surveillance rénale est multidisciplinaire (médecin référent, urologue, néphrologue, radiologue) basée sur l'examen clinique (poids, tension artérielle, périmètre abdominal, gène abdominale), les examens biologiques (hémoglobine, créatininémie, clairance de la créatininémie, protéinurie) et les examens radiologiques (échographie rénale, scanner, IRM). La diététique est importante afin d'éviter l'altération de la fonction rénale (sel, protéines, sucres, hydratation). L'HTA doit être prise en charge (diététique, médicaments) précocement et régulièrement surveillée. Chez les patients asymptomatiques ayant au moins un AML de plus de 4 cm, un dosage de la créatininémie et un examen TDM ou IRM sera réalisé tous les deux ans ; cette fréquence sera à adapter en fonction de l'évolutivité des AML. En 2016, les experts de la 2nde Conférence de Consensus de Washington proposent un suivi par IRM

rénale tous les 2-3 ans. L'apparition de symptômes compatibles avec une complication rénale (douleur du flanc, pesanteur abdominale, hématurie, état de choc) doit faire pratiquer un examen TDM ou IRM en urgence.

Les patientes atteintes de STB ayant des AML rénaux (et/ou une LAM pulmonaire) doivent éviter les traitements oestrogéniques (pilule oestroprogestative, traitement oestrogénique substitutif) en raison du risque de rupture des AML rénaux et de progression de la LAM pulmonaire. La surveillance doit être réalisée durant toute la vie du patient.

PRISE EN CHARGE : RADIOLOGIE

La surveillance radiologique repose sur l'IRM ou l'échographie tous les 2-5 ans selon les volumes des AML, chez les sujets jeunes. Chez les sujets de plus de 20 ans la surveillance radiologique est effectuée tous les 1-3 ans par IRM ou scanner rénal. En cas d'AML évolutif ou douloureux la surveillance doit être plus rapprochée. L'IRM ou l'échographie sont préférées au scanner car elles ne sont pas irradiantes. La radiologie peut aussi traiter certains AML. Il s'agit de la radiologie interventionnelle par des techniques percutanées qui détruisent les tumeurs par le chaud (radiofréquence) ou le froid (cryoablation) ou par embolisation. Les AML qui nécessitent un traitement radiologique sont les AML de plus de 3, 5-4 cm, ou symptomatiques (douleurs) ou évolutifs (augmentation de taille) ou avec des vaisseaux nombreux anormaux (micro anévrismes) ou chez les femmes désirant une grossesse. L'embolisation est actuellement la technique de choix, en urgence mais aussi en prévention de complications.

Elle permet de réduire la taille et l'évolution des AML, le risque hémorragique en préservant au mieux la fonction rénale. Elle peut être réalisée en ambulatoire ou avec une hospitalisation de 24-48h. Les complications immédiates sont la douleur et la fièvre (90% des cas) que l'on prévient par des corticoïdes pendant 2-7 jours. Par contre, il existe un risque de reprise d'évolution des AML qui peut nécessiter une nouvelle embolisation. Les AML embolisés doivent être contrôlés par TDM (ou IRM) à un et deux ans ; en cas de bon résultat, un suivi tous les deux ans est suffisant par la suite. Les techniques de destruction des AML par radiofréquence ou cryoablation sont faites par ponction à travers la peau avec des aiguilles/sondes

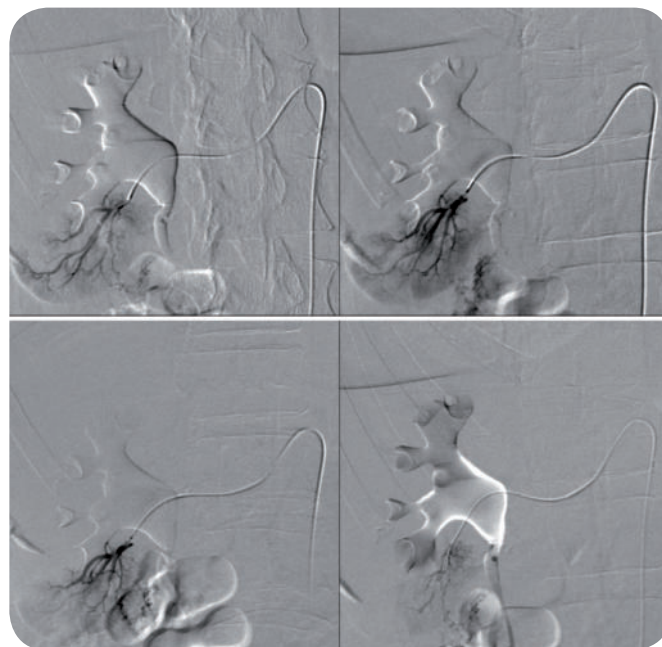


Image 9 - Embolisation d'un AML inférieur droit

adaptées, sous anesthésie locale ou générale, avec un guidage par scanner. L'hospitalisation dure 24-48h. Ces techniques concernent certains AML bien sélectionnés (petite taille, localisation) et sont en cours d'évaluation. Le recul est encore insuffisant pour proposer ces techniques en routine.

PRISE EN CHARGE : CHIRURGIE

Le traitement chirurgical doit être évité le plus possible afin de ne pas altérer la fonction rénale. La chirurgie est indiquée en dernier recours en cas d'échec ou d'impossibilité de l'embolisation ou des traitements percutanés. En cas de traitement chirurgical nécessaire, il doit conserver le plus possible la fonction rénale et éviter l'ablation du rein. Il s'agit d'une chirurgie difficile même en coelioscopie ou avec l'assistance robotique. La chirurgie nécessite une hospitalisation et un arrêt des activités professionnelles.

PRISE EN CHARGE : MEDICAMENTS

Il n'existe pas de traitement médical qui interrompt le processus génétique de la STB. L'HTA doit être prise en charge (diététique, médicaments) précocement et régulièrement surveillée. Le traitement spécifique des AML est possible avec la classe des inhibiteurs de mTOR, sirolimus et everolimus.

En France, l'évérolimus 10 mg est autorisé et indiqué chez les adultes ayant un angiomyolipome rénal associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) qui présente un risque de complications (sur la base de facteurs de risque tels que la taille de la

tumeur, ou la présence d'un anévrisme ou la présence de tumeurs multiples ou bilatérales) mais qui ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale immédiate. Le critère de taille (3 ou 4 cm) pour débiter le traitement n'est pas clairement défini. Il permet de réduire la taille des AML, évite la progression des AML chez la majorité des patients et diminuerait le risque de saignement. Bien que bien toléré, l'évérolimus a des effets secondaires dont les plus fréquents sont les infections, des irritations ORL, de l'acné, des céphalées, du cholestérol et de la toux.

Une surveillance tous les 2-6 mois est nécessaire. La durée optimale du traitement n'est pas connue. En cas de chirurgie, l'évérolimus doit être interrompu 1 semaine avant l'acte. En 2016, les experts de la 2nde Conférence de Consensus de Washington proposent pour les AML asymptomatiques mais évolutifs et de plus de 3 cm, un inhibiteur de mTOR en 1^{ère} intention et une embolisation sélective ou la chirurgie en 2nde intention. Des études en cours doivent valider si l'évérolimus peut être instauré plus tôt dans la maladie et non pas au stade de la maladie évoluée.

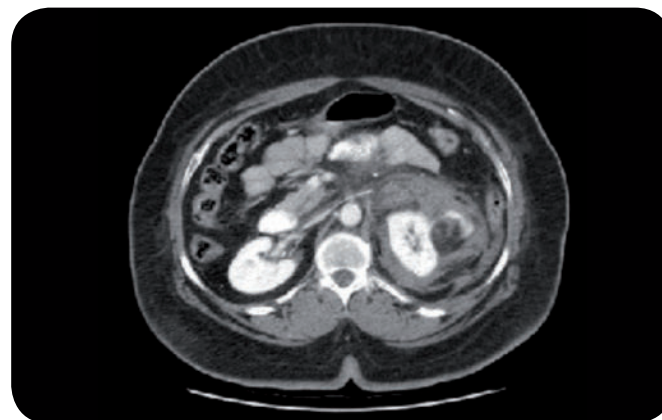


Image 10 - Scanner: AML du rein gauche avec hématome péri-rénal gauche



Image 11 - Scanner: AML du rein gauche avec hématome péri-rénal gauche

PRISE EN CHARGE EN URGENCE : LE SAIGNEMENT

Le risque hémorragique des AML de la STB (50-80%) concerne surtout les AML de plus de 4 cm, avec microanévrismes de plus de 0,5 cm, symptomatiques, évolutifs. En cas d'hémorragie (images 10 et 11) (douleur lombaire brutale, intense avec pâleur, sueurs, baisse de tension, malaise), il faut réaliser en urgence une artériographie pour identifier l'origine du saignement et faire une embolisation (image 9). Il faut éviter la chirurgie qui dans ces cas est le plus souvent une néphrectomie totale.

Les patients doivent être informés du risque et des signes cliniques de rupture hémorragique des AML (douleur aiguë du flanc, état de choc) et les centres hospitaliers susceptibles de prendre en charge ces ruptures aiguës près de leur domicile doivent être identifiés. ■

Conclusion

Les manifestations rénales de la STB sont fréquentes et variables d'un patient à l'autre. Elles font le pronostic de la STB à l'âge adulte. La prise en charge doit être précoce et personnalisée. Elle repose sur une surveillance multidisciplinaire clinique, biologique et radiologique régulière. La prise en charge des AML vise à éviter les complications des AML en conservant le plus possible la fonction rénale et la qualité de vie des patients. Cette prise en charge doit être coordonnée avec les autres spécialistes impliqués dans la STB.

Kapoor A, Girard L, Lattouf JB et al. Evolving strategies in the treatment of TSC-AML. Urology 2016,89:19-26 • Kingswood JC, Bissler J, Budde K et al. Review of tuberous sclerosis renal guidelines from 2012 consensus conference: current data and future study. Nephron 2016,134:51-58 • Bissler J, Cappelle K, Charles H et al. Long term clinical morbidity in patients with renal AML associated with TSC. Urology 2016,95:80-87 • Rouvière O, Nivet H, Grenier N, Zini L, Lechevallier E. Atteintes rénales de la STB : recommandations de prise en charge. ProgUrol 2012,22 :367 379.