

Mégavessie précoce d'origine obstructive : le pronostic peut-il être modifié par une intervention in utero ?

C Vayssière^{1,2}, M Groussolles^{1,2}, A Sartor¹

¹Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Paule de Viguier, CHU Toulouse

²UMR 1027 INSERM, Epidémiologie périnatale, Université Paul Sabatier, Toulouse III

Introduction

Les anomalies obstructives du bas appareil urinaire sont rares avec une prévalence de 2 à 3,5 pour 10 000 naissances. Les valves de l'urètre postérieur (VUP) représentent la majorité de celles-ci avec une prévalence d'environ 2 pour 10 000 naissances [1].

Le pronostic des valves de l'urètre postérieur (VUP) diagnostiquées au 1^{er} trimestre ou au début du 2^{ème} trimestre est sombre. Elle expose le nouveau-né à un décès à la naissance par hypoplasie pulmonaire et en cas de survie à une insuffisance rénale sévère, à des anomalies de la fonction vésicale.

Du fait de ce mauvais pronostic, une majorité des patientes vont demander une interruption médicale de grossesse (IMG) qui sera généralement acceptée après présentation à un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PreNatal (CPDPN). Pourtant il existe aujourd'hui 2 traitements potentiels, le drainage par pose de drain vésico-amniotique (DVA) et la foetoscopie laser pour fulgurer la valve par voie intravésicale.

Nous aimerions savoir quelle pourrait être aujourd'hui la légitimité de ces thérapeutiques et ce qu'on peut en attendre.

Le dépistage de VUP par l'échographie

Pour espérer modifier le pronostic de cette anomalie par le traitement in utero, il faut espérer une forte valeur diagnostique de l'échographie pour le diagnostic de VUP. Dans le registre du West Midland regroupant l'ensemble des enfants nés entre 1995 à 2007 avec une pathologie urinaire obstructive, le diagnostic anténatal de VUP avait été seulement de 47% [1]. Les auteurs ont conclu que la prévalence faible de VUP et le faible taux de détection anténatal étaient une limite au nombre de patientes pouvant être éligibles à une proposition de traitement in utero. Roy et al. , sur une série consécutive de 31 patientes sur 3 ans à l'hôpital Bicêtre ont montré une sensibilité de l'échographie de 93% avec une spécificité à 67% pour le diagnostic de VUP[2]. Le rapport de vraisemblance était de 4,8 pour l'épaississement de la paroi vésicale, de 4,2 pour l'oligoamnios, de 3,6 pour la dilatation du haut urètre (Keyhole sign), de 2,4 pour la dilatation vésicale et de 1,6 pour la dilatation urétérale. La combinaison des 4 premiers signes avait une VPP à 100%, mais la sensibilité n'était plus que de 22% (4/18) [2]. Ces résultats sont assez instructifs. Cela signifie que pour éviter les faux positifs de VUP, il est nécessaire d'observer la plupart de ces signes avant de

proposer une thérapeutique invasive ; or dans ce cas, seulement un peu plus d'un cas sur cinq (probablement les plus graves) pourrait en bénéficier.

En pratique, une éventuelle proposition thérapeutique nécessite avant 24 semaines d'aménorrhée (SA) l'association d'une dilatation très importante de la vessie, d'une dilatation de l'épaisseur du detrusor, d'une dilatation pyélocalicielle bilatérale, d'un oligoamnios avec vérification de la normalité du caryotype et présence d'un résultat pathologique de la biochimie urinaire [3].

Malgré ces critères stricts, il est assez fréquent de retrouver une autre pathologie que la VUP durant le geste in utero en cas de foetoscopie. Dans une série de 111 cas de suspicion VUP potentiellement éligibles à un traitement in utero avec l'association des signes échographiques décrits ci-dessus, Ruano et al. ont retrouvé 51% de VUP (57), 22% d'atrésies urétrales (24) et 27% d'autres pathologies (4 sténoses urétrales, 5 syndromes de Prune Belly, 7 reflux vésico-urétérales, 7 dystrophies cloacales, 4 méga-urètre, 3 syndromes mégavessie-microcolon) [4].

Le traitement

1/ la pose de drain vésico-amniotique

Le traitement par shunt vésico-amniotique in utero a été rapporté pour la première fois en 1982. Depuis, plusieurs séries de cas ont suggéré l'intérêt de cette thérapeutique pour augmenter la survie postnatale de ces enfants [5]. Le bénéfice attendu est d'éviter la dysplasie rénale secondaire à une stase urinaire chronique. L'équipe de Birmingham a rapporté les résultats de l'essai PLUTO (Percutaneous vesicoamniotic shunting in Lower Urinary Tract Obstruction) fin 2013 dans le Lancet [6]. Dans cet essai, les patientes avaient soit la pose d'un shunt soit un suivi habituel après tirage au sort avant 24 SA. L'essai a été arrêté après 4 ans et l'inclusion de seulement 31 patientes sur les 150 requises (20%) [7]. En intention de traiter, aucune différence sur la survie néonatale (28 jours) n'a été observée. Sur l'échantillon des patientes ayant bien reçu la prise en charge tirée au sort, les enfants du groupe shunt avaient une survie néonatale multipliée par 3 (9/15 vs 3/16 ; RR = 3,2 [1,06-9,62], p=0.03. L'amélioration de survie était probablement liée à une réduction du taux d'hypoplasie pulmonaire. Cependant, seulement 2 des 7 enfants survivants dans le groupe shunt avaient une fonction rénale normale à 1 an. Ces résultats restent décevants et ne permettent pas de recommander la pose d'un shunt en cas de VUP. On peut expliquer en partie ces résultats décevants par les complications potentielles liées à la pose de shunt : l'obstruction, la migration, l'infection du liquide amniotique et l'augmentation de risque de rupture prématurée des membranes [7]. Par ailleurs, un des effets secondaires du drain est la potentielle altération de la fonction sphinctérienne vésicale du nouveau-né à court ou moyen terme, la vidange vésicale n'ayant pu se faire normalement durant la grossesse.

2/ la foetoscopie laser

La foetoscopie à visée thérapeutique semble prendre de l'essor en médecine fœtale [8,9]. En dehors de la prise en charge du syndrome transfuseur transfusé des jumeaux, elle pourrait avoir une place dans certains cas graves de séquestration pulmonaire compliquée, de chorioangiomes, de brides amniotiques, de tératomes sacro-coccygiens. Les valves de l'urètre postérieur font également partie des indications potentielles. La valve de l'urètre

postérieur forme une membrane oblique qui s'insère dans le veru montanum distal et vers le toit de l'urètre postérieur. L'ablation des valves par fœtoscopie apparaît être un traitement plus direct de la pathologie puisqu'il s'agit de rentrer par la partie supérieure de la vessie afin d'être dans l'axe de l'urètre et de pouvoir lever par un tir de laser l'éventuelle valve. Il pourrait probablement permettre durant la procédure, contrairement à la pose de shunt, de poser le diagnostic différentiel d'atrésie urétrale qui contre-indique le laser. Ce traitement se fait avec l'aide du même matériel que celui utilisé pour le syndrome transfuseur-transfusé des grossesses gémellaires avec utilisation du petit fœtoscope de 1,2 mm de diamètre. L'âge gestationnel de réalisation du geste est proche de 18 SA (15-24 SA) après avoir vérifié la normalité du diagnostic et le mauvais pronostic par une biochimie urinaire fœtale. Le geste est réalisé sous anesthésie locorégionale et une analgésie fœtale par dérivé morphinique et curarisation fœtale est le plus souvent préalablement effectuée. La participation d'un chirurgien infantile spécialisé en urologie durant l'intervention est souhaitable. Il existe des risques similaires à toute chirurgie fœtoscopique, fausse couche tardive, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré. Après l'intervention, un suivi régulier échographique sera réalisé, afin de vérifier la reconstitution du liquide amniotique et de la bonne évolution de l'anatomie et de l'échostructure des voies urinaires.

Il existe plusieurs cas rapportés et plusieurs petites séries semblant montrer un potentiel bénéfique à cette technique. Il n'existe à ce jour pas d'essai randomisé comparant le laser à la prise en charge non invasive en cas de suspicion in utero de VUP. Une série multicentrique a été récemment publiée [4] incluant 3 unités de médecine fœtale, Houston (USA), Strasbourg (France) et Sao Paulo (Brésil). Sur 23 cas traités par laser, le taux de survie a été de 61% (14/23) et une fonction rénale a été considérée comme normale dans 86% des cas (12/14). On notera que la définition d'une fonction rénale normale n'est pas précisée dans cet article et il est notifié que les résultats sont évalués pour chaque cas au moment de l'écriture du papier, ce qui fait craindre une évaluation hétérogène et à court terme de la fonction rénale de ces fœtus limitant la portée des résultats. Les auteurs rapportent 4 cas de fistules urologiques (10%). Quatre facteurs semblent associés à ces fistules, un âge gestationnel plus élevé au moment du diagnostic, l'utilisation d'une gaine semi-courbe plutôt qu'une courbée, l'utilisation du laser diode (versus le laser Yag), une puissance élevée de laser et d'énergie. Si ces résultats sont prometteurs, ils doivent nous inciter à poursuivre les études avec un relevé rigoureux des complications en recommandant une évaluation de la fonction rénale à plus long terme (> 2 ans)[10].

3/ comparaison des 2 techniques

Il n'existe pas aujourd'hui de comparaison directe des 2 techniques par un essai randomisé. Un premier essai multicentrique devrait débuter prochainement (Clinicaltrials.gov, NCT01552824). Par ailleurs, ces techniques pourraient être complémentaires dans la mesure où un shunt vésico-amniotique pourrait être posé au décours d'une fœtoscopie en cas de difficulté opératoire ou de doute diagnostique.

En 2011, une analyse de la littérature a permis le recensement de 63 cas publiés [11]. Sur ces 2 courtes séries, la cystoscopie avait rectifié le diagnostic de VUP en atrésie de l'urètre dans 25% et 36% des cas. Par rapport à l'absence de traitement, la cystoscopie fœtale améliorait le taux de survie avec un OR à 20,5 (3,9-108,7). Il n'a pas été montré de bénéfice

de la fœtoscopie versus le shunt vésico-amniotique sur la survie OR= 1,5 (0,13-17,0). On note dans cette revue la largeur de l'intervalle de confiance liée à de petits effectifs ce qui incite à la prudence dans l'interprétation. En 2015, Ruano et al. ont rapporté une série bicentrique de 111 fœtus avec VUP sévères parmi lesquelles 34 ont été traités par fœtoscopie, 16 par shunt vésico-amniotique et 61 n'ont pas eu de traitement. Les groupes apparaissent comparables concernant les signes échographiques, les nombres d'oligoamnios sévères et les résultats de la biochimie urinaire anténatale. La survie à 6 mois était meilleure en cas de traitement, respectivement 38% et 44% que dans le groupe pas d'intervention 20%, ($p=0.04$ pour chaque intervention versus l'abstention). Comparée à l'absence d'intervention, la fœtoscopie était associée à une plus grande fréquence de fonction rénale normale à 6 mois (créatininémie $< 50 \mu\text{mol/L}$ sur la moyenne de 5 prélèvements avec l'absence du recours à la dialyse), 75% versus 39% ($p=0.03$) alors qu'avec 60% de survie la différence n'était pas significative pour le shunt vésico-amniotique ($p=0,29$). Ces résultats semblent en faveur de la fœtoscopie, mais il faut prendre ces chiffres avec une grande prudence du fait du risque de biais d'indication pour les 2 types d'intervention et un biais lié à des opérateurs différents. Enfin, il paraît indispensable dans ce type de pathologie que la comparaison de ces techniques puisse se faire à partir d'une évaluation à plus long terme de la fonction rénale [10].

4/ Vers une meilleure évaluation du pronostic rénal en anténatal

La biochimie urinaire sur liquide amniotique au début du 2^{ème} trimestre apparaît aujourd'hui plus performante pour pouvoir mieux sélectionner les fœtus avec une fonction urinaire anormale, potentiels candidats à une intervention in utero. À partir d'une série rétrospective entre 2003 et 2011 incluant 72 cas de VUP sévères, plusieurs paramètres de la fonction urinaires ont pu être évalués avant 23 SA [12]. Cinq cas de fistules urodigestives ont pu être diagnostiqués. À partir d'un prélèvement d'urine fœtale, la $\beta 2$ microglobuline, le sodium, le chlore et le calcium permettaient de bien sélectionner les fœtus ayant un pronostic défavorable à 1 an de vie. L'équipe toulousaine de l'INSERM U1048 a de son côté montré l'intérêt de la protéomique (étude des protéines spécifiques d'un tissu ou d'un fluide biologique) dans l'urine fœtale au cours de la grossesse pour prédire le pronostic rénal à 2 ans de vie [13]. Une sélection de 12 peptides a été réalisée, se montrant tous très liés au pronostic rénal à 2 ans. Sur une série de 38 cas, les auteurs ont montré que ce dosage peptidique (score à partir du dosage de ces 12 peptides) était plus prédictif que la biochimie urinaire avec l'avantage notamment d'être stable au cours de la grossesse [13]. Ces résultats favorables à la protéomique sur la biochimie urinaire se retrouvaient également pour les patientes au début du 2^{ème} trimestre potentiellement éligibles à une proposition thérapeutique. Ces progrès dans l'évaluation anténatal du risque d'insuffisance rénale ultérieur pourraient permettre de mieux sélectionner les candidats à une thérapie in utero.

Conclusion

Aujourd'hui la prise en charge des patientes avec mégavessie de début de grossesse reste un challenge délicat. Une demande d'interruption médicale de grossesse est le plus souvent formulée par la patiente et acceptée. Aujourd'hui, aucune intervention in utero n'a montré un bénéfice évident pour améliorer à la fois la survie et la fonction rénale rénale à 2 ans ou

plus. Si le laser paraît prometteur, il paraît raisonnable aujourd'hui de poursuivre l'évaluation de cette technique par des études méthodologiquement solides en tenant compte des complications, avant de proposer aux patientes cette technique en routine.

Bibliographie

1. Malin G, Tonks AM, Morris RK, Gardosi J, Kilby MD (2012) Congenital lower urinary tract obstruction : a population-based epidemiological study. *BJOG* 119 : 1455-64.
2. Roy S, Colmant C, Cordier AG, Senat MV (2015) Apport des signes d'appel échographiques dans le diagnostic anténatal des valves de l'urètre postérieur : expérience de 3 ans à la maternité de l'hôpital Bicêtre. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (in press)*
3. Ruano R, Sananes N, Sangi-Haghpeykar H, hernandez-Ruano S, Moog R, Becmeur F, Zaloszc A, Giron AM, Morin B, Favre R (2015) Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction : a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 452-8.
4. Sananes N, Favre R, Koh CJ, Zaloszc A, Braun MC, Roth DR, Moog R, Becmeur F, Belfort MA, Ruano R (2015) Urological fistulas after fetal cystoscopy laser ablation of posterior urethral valves : surgical technical aspects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 183-9.
5. Morris RK, Malin GL, Khan KS, Kilby MD (2010) Systematic review of the effectiveness of antenatal intervention for the treatment of congenital lower urinary tract obstruction *BJOG* 117 : 382-90.
6. Morris RK, Malin GL, Quinlan-Jones E, Middleton LJ, Hemming K, Burke D, Daniels JP, Khan KS, Deeks J, Kilby MD (2013) percutaneous vesicoamniotic shunting versus conservative management for fetal lower urinary tract obstruction (PLUTO) : a randomised trial. *Lancet* 382 : 1496-506.
7. Van Mieghem T, Ryan G (2013) The PLUTO trial : a missed opportunity. *Lancet* 382 : 1471-3.
8. Garabedian C, Jouanic JM, Benachi A, Senat MV, Favre R, Houfflin-Debarge V (2015) Thérapie fœtale et foetoscopie : une réalité clinique en 2015. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (in press)*.
9. Mathis J, Raio L, Baud D (2015) Fetal laser therapy : applications in the management of fetal pathologies. *Prenat Diagn* 35 : 1-13.
10. Lucks FI (2015) Re : Fetal intervention for severe lower urinary tract obstruction : a multicenter case-control study comparing fetal cystoscopy with vesicoamniotic shunting. Ruano R et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 45 : 373-6.
11. Morris RK, Ruano R, Kilby MD. (2011) Effectiveness of fetal cystoscopy as a diagnostic and therapeutic intervention for lower urinary tract obstruction : a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 37 : 629-37.
12. Abdennadher W, Chalouhi G, Dreux S, Rosenblatt J, Favre R, Guimiot F, Salomon L, Oury JF, Ville Y, Muller F (2015) Fetal urine biochemistry at 13-23 weeks of gestation in lower urinary tract obstruction : criteria for in-utero treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol (in press)*.
13. Klein J, Lacroix C, Caubet C, Siwy J, Zürbig P, Dakna M, Muller F, Breuil B, Stalmach A, Mullen W, Mischak H, Bandin F, Monsarrat B, Bascand JL, Decramer S, Schanstra JP (2013) Fetal Urinary peptides to predict postnatal outcome of renal disease in fetuses with posterior urethral valves (PUV) *Sci Transl Med* 5(198): 198ra106. doi: 10.1126/scitranslmed.3005807.