



HAL
open science

Évaluation de la sécurité, l'efficacité et du résultat à moyen terme de l'embolisation artérielle super-sélective des angiomyolipomes (AMLs) en utilisant de l'Onyx (Copolymère d'Alcool Éthylène Vinyle) comme agent d'embolisation

Rémi Rolland

► To cite this version:

Rémi Rolland. Évaluation de la sécurité, l'efficacité et du résultat à moyen terme de l'embolisation artérielle super-sélective des angiomyolipomes (AMLs) en utilisant de l'Onyx (Copolymère d'Alcool Éthylène Vinyle) comme agent d'embolisation. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04501195

HAL Id: dumas-04501195

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04501195>

Submitted on 12 Mar 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**ÉVALUATION DE LA SÉCURITÉ, L'EFFICACITÉ ET DU
RÉSULTAT A MOYEN TERME DE L'EMBOLISATION
ARTÉRIELLE SUPERSÉLECTIVE DES
ANGIOMYOLIPOMES EN UTILISANT DE L'ONYX
(COPOLYMÈRE D'ALCOOL ÉTHYLÈNE VINYLE) COMME
AGENT D'EMBOLISATION.**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Montpellier-Nîmes
et examinée par les Enseignants de ladite Faculté pour le compte de la Faculté des Antilles

Le 14 Octobre 2022

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

ROLLAND RÉMI

Examineurs de la Thèse

Madame le Professeur KOVACSIK Présidente
Monsieur le Professeur BEREGI Juge
Monsieur le Professeur THURET..... Juge
Monsieur le Professeur DE BAZELAIRE Juge
Monsieur le Docteur LOUBET Directeur de Thèse

UNIVERSITE DES ANTILLES



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Président de l'Université : Michel GEOFFROY

Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Christophe DELIGNY

NEVIERE Rémi

Physiologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 0696

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE-À-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Bertand De TOFFOL

Neurologie

CH de CAYENNE

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

DE BANDT Michel

Rhumatologie

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 21 01
Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

André CABIE

Infectiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

**Bactériologie-Virologie-Hygiène option
virologie**
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 24 11

Sébastien BREUREC

**Bactériologie & Vénérologie
Hygiène hospitalière**
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 12 80

Antoine ADENIS

**Epidémiologie, Economie de la Santé et
Prévention**
CH de CAYENNE

Annie LANNUZEL

Neurologie
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 14 13

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 20 44

Mathieu NACHER

Epidémiologie
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 93 50 24

Michel CARLES

Anesthésie-Réanimation
CHU de POINTE-A-PITRE/BYMES
Tel : 05 90 89 17 74

Magalie DEMAR-PIERRE

Parasitologie et Infectiologie
CH de CAYENNE
Tel : 05 94 39 53 09

Vincent MOLINIE

Anatomie Cytologie Pathologique
CHU de MARTINIQUE

Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50

Philippe KADHEL

Gynécologie-Obstétrique
CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES
Tel : 0690

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine Générale
Cabinet libéral au Gosier
Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

MEJDOUBI Mehdi

Radiologie et Imagerie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 0696

VENISSAC Nicolas

**Chirurgie Thoracique et
Cardiovasculaire**
CHU de MARTINIQUE
Tel : 0696

DJOSSOU Félix

Maladies Infectieuses Et tropicales
CH de CAYENNE
Tél : 0694

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 22 55

Narcisse ELENGA

Pédiatrie
CH de CAYENNE
Tel : 0694

ZAPPA Magaly

Radiologie et Imagerie Médicale
CH de CAYENNE

Jocelyn INAMO

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

EPELBOIN Loïc

Maladies Infectieuses
CH de CAYENNE

RESIERE Dabor

Thérapeutique-médecine de la douleur
CHU de MARTINIQUE

PARANT Olivier

Gynécologie-Obstétrique
CHU de GUADELOUPE

BACCINI Véronique

Hématologie, Transfusion
CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Tel : 05 90 89 12 77

Karim FARID

Médecine Nucléaire
CHU de MARTINIQUE
Tel : 05 96 55 24 61

Moustapha DRAME

**Epidémiologie Economie de la Santé et
Prévention**
CHU de MARTINIQUE

TABUE TEGUO Maturin

**Médecine interne : Gériatrie et biologie
Du vieillissement**
CHU de GUADELOUPE
Tel : 0690

CORDEL-WATTIER Nadège

Dermato -Vénérologie
CHU de GUADELOUPE

ROGER Pierre-Marie

Maladies Infectieuses, Maladies Tropicales
CHU de GUADELOUPE

MERLE Harold

Ophthalmologie
CHU de MARTINIQUE

Kallel HATEM

Médecine Intensive-Réanimation
CHU de CAYENNE

Stéphanie PUGET

Neurochirurgie
CHU de MARTINIQUE

DELOUMEAUX-TYNDAL Jacqueline

**Epidémiologie, économie de la santé et
prévention**
CHU de GUADELOUPE

Professeurs des Universités Associés

Françiane GANE-TROPLENT

Médecine générale
Cabinet libéral les Aymes
Tel : 05 90 20 39 37

Papa Ngalgou GUEYE

Médecine D'urgence
CHU de MARTINIQUE

Hossein MEHDAOUI

Médecine Intensive-Réanimation
CHU de MARTINIQUE

PLAWECKI Stéphane

Chirurgie Orthopédique
CHU de MARTINIQUE

PUJO Jean-Marc

Médecine d'Urgence
CH de CAYENNE

Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90 89 13 03

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90 89 13 00

GELU-SIMEON Moana

Gastroentérologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 06 8 40 - Fax : 05 90 75 84 38

ROLLE Amélie

Anesthésie-Réanimation
CHU de GUADELOUPE

SEVERYNS Mathieu

Chirurgie Orthopédique-Traumatologie
CHU de MARTINIQUE

MASSE Franck

Médecine Générale
Tél : 0596 56 13 23

JOACHIM-CONTARET Clarisse

**Epidémiologie, Economie de la Santé
et prévention**
CHU de MARTINIQUE

BRUREAU Laurent

Chirurgie Urologique
CHU de GUADELOUPE

KANGAMBEGA-CHATEAU-DEGAT Walé

Médecin généraliste
Maison de santé Pluriprof du Lamentin

CARRERE Philippe

Médecin généraliste
60 route du camp Jacob
Tel : 0690

BERAL Cindy

Ophtalmologie
CHU de GUADELOUPE

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

PELAGES Malaïka
ileaucaramel@hotmail.com

Endocrinologie
CHU DE GUADELOUPE

CHAUMONT Hugo

Neurologie
CHU de GUADELOUPE

GOUBAND Agathe

Hématologie
CHU de GUADELOUPE
Tel : 05 90 89 14 50

OBERT-MARBY Camille

Médecin Générale
CH de l'OUEST
GUYANAIS

BAGOEÉ Cécile

Médecine Interne
CHU de MARTINIQUE

AOUN Tanous

**Chirurgie Cardiaque et
Thoracique**
CHU de MARTINIQUE

GUCKERT Marion

Gynécologie Obstétrique
CHU de
GUADELOUPE

ABOUT Frédégonde

Maladies Infectieuses
CHU de MARTINIQUE

LOUIS-SIDNEY Fabienne

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE

CEVA Antoine

ORL
CHU de GUADELOUPE

DECAESTECKER Antoine

Anesthésiologie/Réanimation
CHU de GUADELOUPE

HERTAULT Hugo

Chirurgie Générale
CHU de MARTINIQUE

LAMOUREUX Carl

Dermatologie
CHU de CAYENNE

LOBJOIS Quentin

Neurologie
CHU de MARTINIQUE

JEANTET Pierre

Cardiologie
CHU de MARTINIQUE

MONNIER Benjamin

Gynécologie Obstétrique
CHU de GUADELOUPE

SADREUX Yvonne

BODESCU Véronica Adela

BAALA Mélina

COUSIN Pauline

LARA Kève-Yann

VAINQUEUR Larissa

SELLENET Thomas

Urologie
CHU de GUADELOUPE

Psychiatrie
CHU de MARTINIQUE

Médecine Générale
Cabinet du Dr BUCHER

Médecine Générale
Service CDSP

Médecine Générale
Maison Médicale de la Rotonde

Médecine Interne Gériatrie
CHU de GUADELOUPE

Chirurgie Orthopédique
CHU MARTINIQUE

SOMMAIRE

RÉSUMÉ	1
ABSTRACT	3
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	5
ARTICLE	30
INTRODUCTION :	30
MATERIALS AND METHODS :	31
PATIENTS DEMOGRAPHICS & STUDY DESIGN	30
DIAGNOSIS AND TUMOR MEASUREMENTS	31
EMBOLIZATION TECHNIQUE	32
POSTPROCEDURE MANAGEMENT	34
FOLLOW-UP	34
STATISTICAL ANALYSIS	35
RESULTS :	35
PATIENTS' CHARACTERISTICS	35
ANGIOMYOLIPOMA CHARACTERISTICS	36
SELECTIVE ARTERIAL EMBOLIZATION AND VOLUME SHRINKAGE	38
OTHER OUTCOMES	40
COMPLICATIONS	40
DISCUSSION	41
CONCLUSION	47
REFERENCES	47
SERMENT D'HIPPOCRATE	5

RÉSUMÉ

Évaluation de la sécurité, l'efficacité et du résultat à moyen terme de l'embolisation artérielle super-sélective des angiomyolipomes (AMLs) en utilisant de l'Onyx (Copolymère d'Alcool Éthylène Vinyle) comme agent d'embolisation.

R. ROLLAND (1) ; A. Loubet (1) ; S. Bommart (1) ; V. Monnin-Bares (1) ; H. Zarqane (1) ; J. Vanovershelde (1) ; H. Kovacsik (1) (1) Montpellier, France

OBJECTIF

Évaluer la sécurité, l'efficacité et le résultat à moyen terme de l'embolisation artérielle supersélective des angiomyolipomes (AML) en utilisant de l'Onyx (Copolymère d'alcool Éthylène Vinyle, EVOH) comme agent d'embolisation.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Entre Juin 2013 et Mars 2022, 29 embolisations ont été réalisées chez 24 patients consécutifs (âge moyen : 53,86 ans ; 21 femmes et 3 hommes) avec 25 AMLs présentant un saignement, symptomatiques, ≥ 4 cm et/ou présentant un/des anévrisme(s) > 5 mm. Le volume moyen des AML avant embolisation était de 201cm³ (13.2 – 2539.81cm³). Les données recueillies comprenaient le suivi clinique et radiologique, la modification du volume de l'AML, la quantité et la concentration d'EVOH utilisée (6%, Onyx-18 ou 8%, Onyx-34), le taux de resaignement, la fonction rénale et le détail des complications liées à l'embolisation.

RÉSULTATS

Sur les 29 embolisations réalisées pour 25 AMLs, quatre ont été effectuées en urgence pour saignement. Chez un patient, l'embolisation de 2 AMLs différents a été réalisée. Une réduction de volume moyenne de 53,59 % (-3,2 - 99,1 %) des AMLs a été obtenue. Nous avons obtenu un succès technique de 100 %. La durée moyenne du suivi était de 446 jours (2-1735 jours), par évaluation clinique et IRM ou scanner. Un volume moyen de 0,5 ml (0,14-11 ml) d'Onyx a été injecté par AML sur les 25 traités. Une association statistique significative ($p < 0,05$) a été trouvée entre la présence d'anévrismes au moment du diagnostic et la nature symptomatologique des AMLs, ainsi qu'entre le taux d'embolisation secondaire et la présence de pédicules artériels multiples. Deux patients (8%) ont eu une néphrectomie après embolisation en raison de la taille tumorale pour l'un (Sclérose Tubéreuse de Bourneville) et

de la persistance de pédicules artériels à haut risque d'embolisation non-cible pour l'autre. 3 AMLs ont eu une seconde embolisation (succès technique secondaire), en raison de la persistance de pédicules vasculaires non embolisés. Les taux de complications mineures et majeures étaient respectivement de 12 % et 12 %. Aucun resaignement ni altération de la fonction rénale n'a été dénoté. La survie spécifique à la maladie est de 100%.

CONCLUSION

L'embolisation artérielle super-sélective des AMLs par Onyx est efficace avec de bons résultats à moyen terme, sûre et réalisable en pratique courante.

MOTS-CLÉS : Angiomyolipome ; ONYX ; Embolisation artérielle super-sélective ; copolymère d'éthylène alcool vinylique (EVOH) ; hémorragie ;

ABSTRACT

Safety, efficacy and mid-term outcome for superselective arterial embolization (SAE) of renal angiomyolipoma using ethylene vinyl alcohol copolymer liquid embolic agent (EVOH EA).

R. ROLLAND (1); A. Loubet (1); S. Bommart (1); V. Monnin-Bares (1); H. Zarqane (1); J. Vanovershelde (1); H. Kovacsik (1) (1) Montpellier, France

OBJECTIVE

To evaluate safety, efficacy and mid-term outcome for transcatheter arterial embolization of renal angiomyolipoma (AML) using ethylene vinyl alcohol copolymer liquid embolic agent (EVOH EA).

MATERIALS AND METHODS

Between June 2013 and March 2022, 29 embolizations were carried out in 24 consecutive patients (mean age: 53,86 years old; 21 women and 3 men) with 25 AMLs for severe bleeding, symptomatic AMLs, tumor size > 4 cm and / or presence of aneurysm(s) > 5 mm. Mean AML volume before embolization was 201 cm³ (range: 13.2 - 2539.81cm³). Data collected included imaging and clinical outcomes, change in AML volume, rebleeding, renal function, volume and concentration of EVOH EA used and complications.

RESULTS

Out of 29 embolizations performed for 25 AML, four were performed in emergency. In one patient, embolization of 2 different AML was performed. Mean volume reduction of 53.59 % (range : -3.2 - 99.1 %) of the AML was achieved. Technical success was 100%. Mean follow-up time was 446 days (range : 2-1735 days), using MRI or CT scan. A significant statistical association ($p < 0.05$) was found between the presence of aneurysms at diagnosis and the symptomalogical nature of AML, as well as secondary SAE and multiple arterial pedicles on angiogram. Mean volume of 0.5 mL (range : 0.14-11 mL) of EVOH EA was injected per lesion. Two patients (8%) underwent nephrectomy after superselective embolization due to tumor's size associated with tuberous sclerosis complex in one patient and persistent tumor vascularization with high risk of non-targeted embolization with the other one. 3 AML had a second embolization (secondary technical success), due to previously non-embolized vascular

pedicles. Minor and major complication rates were 12 % and 12 % respectively. Neither rebleeding nor renal function impairment was noticed. Disease-specific survival of the entire cohort was 100%.

CONCLUSION

Superselective embolization of AML using EVOH EA is effective, feasible and safe with good mid-term results.

KEY WORDS : Angiomyolipoma, renal, ONYX, outcome, long-term, Transcatheter embolization; ethylene vinyl alcohol (EVOH) copolymer; hemorrhage;

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I. LES ANGIOMYOLIPOMES

❖ EPIDEMIOLOGIE :

L'angiomyolipome (AML) est la tumeur rénale bénigne la plus fréquente rencontrée au niveau rénal, pour la première fois décrite en 1900 par Grawitz¹ comme une volumineuse tumeur composée de graisse (Figure 1), de muscle et de vaisseaux dysplasiques.

Son incidence est estimée entre 0,14% et 0,44% selon les études^{2,3} avec une large prédominance féminine (0.60% contre 0.28% chez les patients de sexe masculin)³.

Cette prévalence féminine serait due à une sensibilité aux hormones stéroïdiennes au cours de la croissance, notamment à l'œstrogène et la progestérone^{4,5}.

Des cas de croissance rapide lors de la grossesse ou lors de stimulations ovariennes ont également été rapportés notamment par Fernández Arjona et al⁶.

Alors que 80 % des AMLs sont sporadiques, 20 % sont intégrés dans une maladie génétique comme la Sclérose Tubéreuse de Bourneville ou plus rarement la Lymphangioléiomyomatose.

Les AMLs sporadiques ont une croissance estimée entre 0,021 cm à 0,19 cm par an selon les études⁷.

Ils sont très majoritairement retrouvés dans le rein mais peuvent exceptionnellement être retrouvés dans le foie, le rétropéritoine, l'ovaire, les trompes de Fallope, le cordon spermatique, le palais ou le côlon⁸.



Figure 1. Rein siège de multiples angiomyolipomes chez un patient muté TSC2. Tiré de *WHO Classification of Tumours Online, Angiomyolipoma*, with Courtesy of A. Calio

❖ HISTOLOGIE :

L'histologie des AMLs a été la première fois décrite par Fischer⁹ en 1911, décrivant un ensemble de tissu adipeux mature, de vaisseaux dysplasiques et de fibres musculaires lisses (Figure 2 et 3). Il décrit l'ensemble comme une prolifération anormale de tissus naturellement présents dans le rein, classant les AMLs comme des hamartomes.

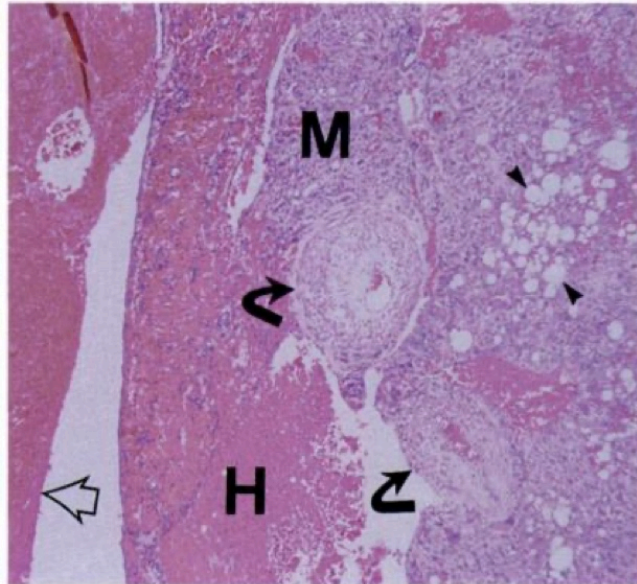


Figure 2. Angiomyolipome avec coloration à l'hématoxyline-éosine. On retrouve les composants classiques de l'AML : des adipocytes (têtes de flèches), muscle lisse (M) et des vaisseaux aux parois épaissies (flèches pleines). Des remaniements hémorragiques sont également présents en périphérie (H) et en dehors de la tumeur (flèche ouverte). Tiré de « *Adult renal hamartomas* », Wagner et al. RadioGraphics, 1997.

De récentes études montrent qu'il s'agit plus certainement d'une néoplasie⁸. En effet, les AMLs résulteraient d'une prolifération clonale avec comme progéniteur une cellule épithélioïde périvasculaire, se différenciant ensuite en cellules musculaires lisses mais également en cellules fusiformes à caractéristiques adipeuses. Elles expriment des marqueurs mélanocytaires (HMB45, melan-A et MITF), marqueurs de muscle lisse (SMA et calponine) et surexpriment la cathepsine K, qui permettent, en cas de doute diagnostique, de réaliser une biopsie et de les différencier des carcinomes rénaux par immunohistochimie.

En outre, les angiomyolipomes présentent une composante vasculaire dysplasique, à parois épaisses, qui représente le premier risque des angiomyolipomes : le saignement. Plus la tumeur grossit, plus le flux artériel intra-tumoral devient important et dilate ces vaisseaux dysplasiques. Ces derniers possèdent une importante armature musculaire lisse et peu de fibres élastiques (Figure 3), les rendant très sensibles à toute distension. Leur aspect rappelle celui des veines artérialisées ou des malformations artério-veineuses¹⁰.

Cette particularité histologique favorise la formations d'anévrysmes intra-tumoraux et donc le saignement tumoral. De ce fait, les AMLs se manifestent généralement par une hématurie ou une douleur du flanc, brutale ou insidieuse, soit par saignement aigu ou par compression des structures rénales adjacentes.

Un sous-type particulier, l'AML épithélioïde, de description récente¹¹, présente des cellules mononuclées épithélioïdes, à cytoplasme clair présentant des atypies cytonucléaires sévères (Figure 4). Ces AMLs peuvent se comporter de manière agressive et récidiver de manière locale voire même métastaser. Leurs caractéristiques radiologiques restent néanmoins assez atypiques car ils ne présentent pas de graisse macroscopique et sont donc très souvent confondus, à tort, avec des carcinomes rénaux¹². L'immunohistochimie permet de trancher, la biopsie est donc indispensable.

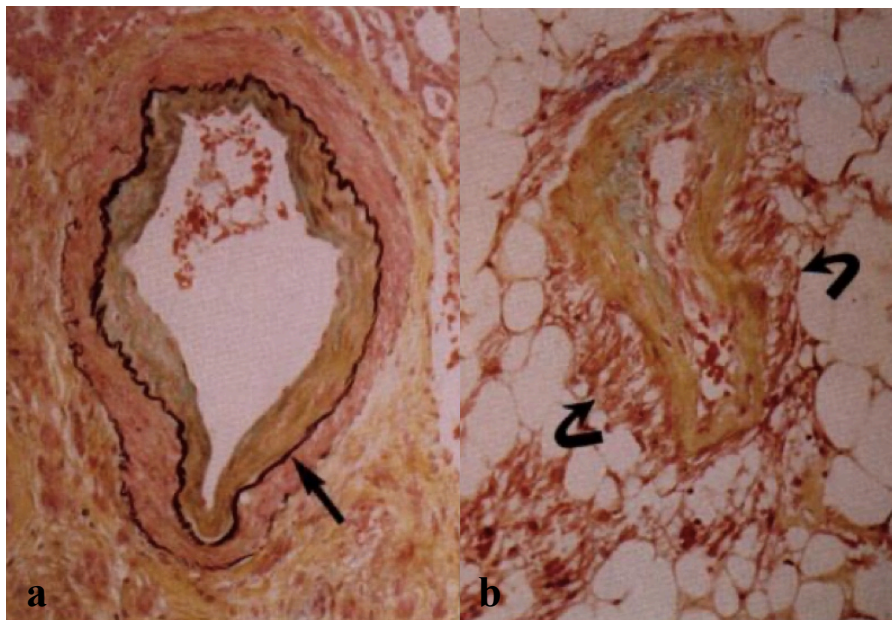


Figure 3. Coupes histologiques avec coloration de Movat. (a) Vaisseau normal avec une couche élastique (flèche droite). (b) Vaisseau au sein d'un angiomyolipome sans couche élastique, de multiples cellules adipeuses alentours et une prolifération de cellules musculaires lisses adjacentes au vaisseau (flèches courbes). Tiré de « Adult renal hamartomas », Wagner et al. RadioGraphics, 1997.

Par ailleurs, il a déjà été décrits des cas de dégénérescence maligne extrêmement rares, notamment en léiomyosarcome¹³ avec, dans ce cas précis, rapporté par Lowe et al., des métastases pulmonaires. Néanmoins comme le soulignent les auteurs, les AMLs sont des tumeurs bénignes quand leur présentation est caractéristique et doivent être prises en charge comme telles.

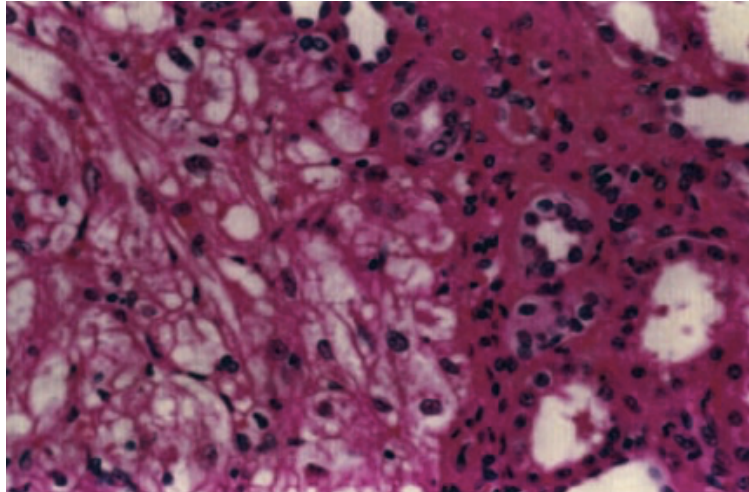


Figure 4. Coupe histologique d'un AML épithélioïde avec coloration à l'hématoxyline-éosine. On retrouve une claire démarcation entre le parenchyme rénal sain et les cellules épithélioïdes polygonales. Tiré de « *Renal angiomyolipomata* », Bissler et al., *Kidney International*, Vol. 66, 2004.

❖ GÉNÉTIQUE :

Sclérose Tubéreuse de Bourneville

Pathologie autosomique dominante de pénétrance incomplète, la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB) a été pour la première fois décrite en 1880 par Mr Bourneville à qui il a donné son nom. Son incidence concerne 1 personne sur 6 000 et touche les deux sexes de manière égale. Ce trouble se caractérise par le développement de multiples tumeurs bénignes (« tubers ») au sein des organes, principalement au niveau cutané (angiofibromes, fibromes sous-unguéaux, macules hypochromiques), neurologique (astrocytomes, dysplasie corticale, nodules sous-épendymaires), rénal (angiomyolipomes), ophtalmologique (hamartomes rétiniens) et cardiaque (rhabdomyome)¹⁴.

La STB est généralement diagnostiquée dans l'enfance devant l'apparition d'une atteinte cutanée typique associée à un retard mental et une épilepsie.

Elle est causée par des mutations des gènes *TSC1* (9q34) et/ou *TSC2* (16p13.3), qui codent pour des protéines inhibant indirectement la voie mTOR. mTOR est notamment impliqué dans la prolifération et la croissance cellulaire. L'expressivité de ces mutations est variable, conditionnées par des modulateurs épigénétiques. Le diagnostic définitif suit une série de critères précis avec l'association minimale de 2 caractéristiques majeures et 1 caractéristique mineure ou 1 caractéristique majeure et 2 caractéristiques mineures (Conférence de Consensus 2012 de l'International Tuberous Sclerosis Complex Consensus

Group, Figure 5). L'identification d'une mutation génétique pathogène confirme le diagnostic de manière indépendante mais n'est pas indispensable si les critères cliniques sont remplis.

Figure 5. Critères diagnostics de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (Conférence Consensus, 2012)	
Critères majeurs	Critères mineurs
Macules hypochromes, de 5 mm de diamètre au moins (> 3)	Lésions cutanées « confetti »
Angiofibromes faciaux (> 3) ou plaque fibreuse céphalique	Fibromes intra-buccaux ou gingivaux (>2)
Fibromes unguéaux (> 2)	Tache achromique rétinienne
Plaque « peau de chagrin »	Kystes rénaux multiples
Hamartomes rétiniens multiples	Hamartomes non rénaux
Dysplasie corticale	Anomalies de l'émail dentaire (> 3)
Nodules sous-épendymaires	
Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes	
Rhabdomyome cardiaque	
Lymphangioliéomyomatose	
Angiomyolipomes (> 2)	

Environ 55 % à 90 % des patients porteurs d'une STB présentent des angiomyolipomes. Ils sont généralement multiples et bilatéraux contrairement aux AMLs sporadiques qui sont généralement solitaires. Leur taille est plus importante, leur croissance plus importante et le risque de saignement plus important. Seyam et al.¹⁵ ont réalisé une étude comparant les caractéristiques des AMLs sporadiques et ceux dans le cadre d'une Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Ils ont retrouvé une différence significative entre les deux groupes concernant la taille tumorale, leur croissance, l'âge de présentation, le caractère bilatéral et la symptomatologie ou mortalité (Figure 6).

Leur plus grande symptomatologie et risque hémorragique viennent de leur grande taille et de leur plus grand nombre d'anévrismes intratumoraux.

Figure 6. Différence entre les AMLs sporadiques et ceux associés à la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB).			
Variable	STB	Sporadique	P Value
Age de découverte	26 ± 3.2	49.4 ± 2	<0.001
Taille tumorale, cm ± SD	19.3 ± 4.8	4.1 ± 0.7	<0.001
Croissance pendant le suivi, cm ± SD	4.7 ± 3.4	0.6 ± 0.2	<0.05
Taux de croissance annuel, cm	1.25	0.19	
Caractère multiple bilatéral (%)	14 (100)	6 (13)	<0.001
Symptomatologie ou décès (%)	6 (42.9)	4 (8.7)	<0.01

Modifié d'après Seyam et al. *Changing trends in presentation, diagnosis and management of renal angiomyolipoma: comparison of sporadic and tuberous sclerosis complex-associated forms*. Urology. 2008.

Lymphangioliéiomyomatose

La lymphangioliéiomyomatose sporadique (LAM) est une pathologie rare de symptomatologie principalement pulmonaire, due à la prolifération de cellules musculaires principalement au niveau pulmonaire sous forme de kystes, remplaçant peu à peu le parenchyme pulmonaire¹⁶ (Figure 8). Elle touche presque exclusivement les femmes, environ 1/129 000 à 1/385 000 femmes adultes en Europe. Elle peut également être associée à une STB et apparaît dans 30 à 40 % des cas de STB chez l'adulte.

L'association à des AMLs se fait dans 30 à 50% des cas¹⁷ (Figure 7).

La maladie se traduit par une atteinte respiratoire avec une dyspnée progressive, des pneumothorax et possiblement des chylothorax, conduisant à une insuffisance respiratoire chronique. Une ascite chyleuse, une lymphadénopathie thoracique et abdominale, ainsi que des masses kystiques (lymphangioliéiomyomes), surtout rétropéritonéales, peuvent être observées. Les symptômes peuvent s'aggraver pendant la grossesse, due à une influence probablement hormonale.

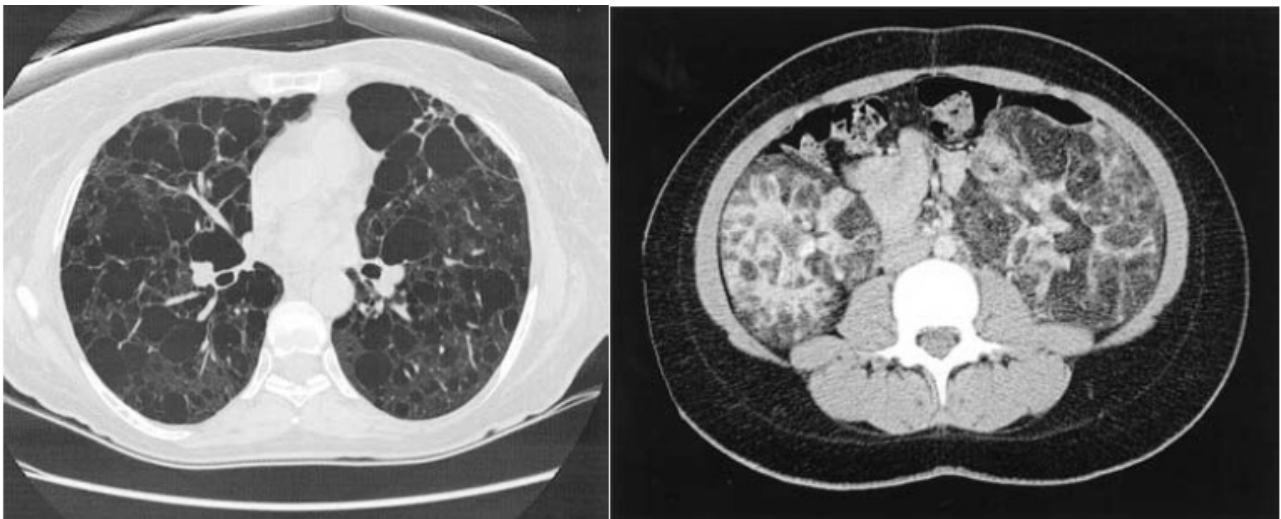


Figure 7. Lymphangioliéiomyomatose pulmonaire avec de multiples kystes pulmonaires (a), et de multiples formations graisseuses réales bilatérales très évocatrices d'AMLs (b). « Renal angiomyolipomata », Bissler et al., *Kidney International*, Vol. 66 (2004), pp. 924–934

La LAM sporadique est due à des mutations touchant les gènes TSC1 et du gène TSC2 codant pour les principales protéines de signalisation, hamartine et tubérine. Les mutations conduisent à une prolifération excessive de cellules musculaires.

Son diagnostic définitif est posé avec un scanner thoracique qui montre des kystes pulmonaires typiques et diffus. D'autres critères peuvent conforter le diagnostic comme l'association à une STB, des cellules immatures anormales de type muscle lisse à la biopsie, des AMLs rénaux, un épanchement chyleux abdominal ou thoracique, un lymphangioliéiomyome ou un taux sérique élevé du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire D au-delà de 800 mg/L.

La prise en charge comprend la pleurodèse en prévention secondaire du pneumothorax, le sirolimus (inhibiteur mTOR) et en cas d'échec, la transplantation pulmonaire.

❖ DIAGNOSTIC :

a. Échographie

Elle met généralement évidence une formation corticale hyperéchogène avec un cône d'ombre postérieur (Figure 8). Ce cône d'ombre est la résultante de l'ensemble des interfaces entre les composantes graisseuses et non graisseuses de la tumeur, et est accentué par l'utilisation d'une sonde à haute fréquence. Dans le cas d'AMLs à faible composante graisseuse, ils peuvent apparaître iso-échogènes et mal se différencier du parenchyme rénal adjacent. Cependant, 10 % des masses hyperéchogènes rénales correspondent à un carcinome rénal, un complément d'imagerie reste donc systématiquement nécessaire.

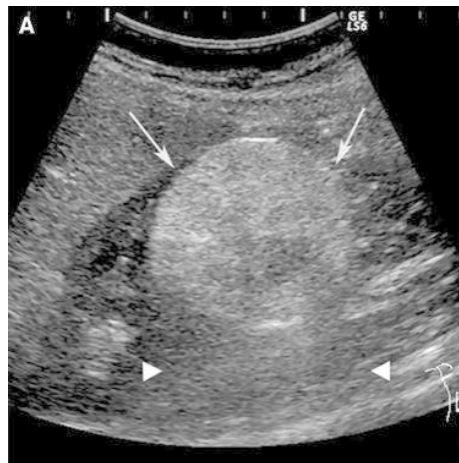


Figure 8. Angiomyolipome de 4,2 cm du rein droit (flèches blanches) chez une femme de 61 ans. La masse est hyperéchogène avec cône d'ombre acoustique postérieur (têtes de flèches). Tiré de Jinzaki et al. *Renal angiomyolipoma: a radiological classification and update on recent developments in diagnosis and management*. *Abdom Imaging*. June 2014

b. Scanner

La présence de graisse macroscopique intra-lésionnelle sans calcifications permet dans la majorité des cas de différencier un AML d'un carcinome rénal.

Davenport et al.¹⁸ ont montré qu'une atténuation inférieure ou égale à -20 UH avec un ROI de 19-24 mm² au sein de la tumeur permet de différencier la plupart des AMLs par rapport aux carcinomes rénaux, et de manière bien supérieure à un scanner avec injection de produit de contraste et acquisition à un temps néphrogénique (Figure 9).



Figure 9. Coupe en axial d'un scanner injecté avec acquisition au temps tardif, montrant un angiomyolipome typique du pole supérieur du rein droit de contenu graisseux majoritaire. La composante tissulaire de réhaussement hétérogène est le résultat des composantes vasculaire et musculaire de l'AML. Tiré de Halpenny et al. *The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status*. Clin Radiol. February 2010.

Wasser et al.¹⁹ ont néanmoins montré qu'il peut exceptionnellement exister des cas de graisse intra-tumorale dans les carcinomes rénaux.

La présence de graisse au sein de carcinomes rénaux peut s'expliquer par une métaplasie osseuse combinant un tissu osseux calcifié avec une moelle graisseuse, une évolution graisseuse d'une nécrose intratumorale ou même une portion de graisse rétropéritonéale ou du sinus rénal incluse au sein du stroma tumoral²⁰ lors de l'invasion tumorale des tissus adjacents.

L'étude de Wasser et al. met en lumière plusieurs points permettant de différencier un AML d'un carcinome rénal :

- la présence de graisse intra-tumorale dans le cadre des carcinomes rénaux s'accompagne généralement de calcifications, la présence de graisse seule est exceptionnelle.
- les calcifications intra-tumorales sont exceptionnelles dans les AMLs.
- d'autres éléments comme des ganglions non graisseux en regard, une invasion de la graisse périrénale, de la graisse du sinus rénal ou des veines adjacentes sont des éléments en faveur d'une lésion maligne rénale.

c. Imagerie par Résonance Magnétique

La graisse macroscopique est visible en hypersignal T1 et T2. Cependant, un hypersignal T1 au sein du parenchyme rénal n'est pas spécifique, compte tenu de l'aspect similaire des kystes hémorragiques et de certains carcinomes rénaux. Dans ce cas, la séquence en T1 avec suppression de graisse (T1 FatSat) s'avère très utile pour diagnostiquer de la graisse focale macroscopique, rarement présente dans les carcinomes rénaux.

La séquence en opposition de phase, pour sa part, peut montrer des limites selon Outwater et al.²¹. En effet, en séquence en opposition de phase, 59% des carcinome à cellules claires de l'étude présentaient une baisse de signal en out of phase significativement plus importante comparativement à la séquence in phase que dans la plupart des masses rénales. Cette baisse de signal en opposition de phase est due à des vacuoles lipidiques intracytoplasmiques, également présente dans les angiomyolipomes.

Cette séquence ne peut donc pas être utilisée seule pour le diagnostic d'AML, mais en complément d'autres séquences.

C'est notamment ce que présente l'étude de Lim et al.²², plus spécifiquement pour les AMLs de contenu graisseux minoritaire (non macroscopique) qui sont difficiles à différencier des carcinomes rénaux. Ils suggèrent une excellente spécificité de l'ensemble des caractéristiques suivantes pour les AMLs de contenu graisseux minoritaire (Figure 10) :

- Un hyposignal T2.
- Une chute du signal intra-tumoral en opposition de phase comparativement à la séquence in phase
- Un rehaussement précoce avec un wash-out.

Pour leur part, les carcinomes rénaux chromophobes et à cellules claires montrent un iso/hypersignal T2 comparativement au cortex rénal et les carcinomes papillaires montrent généralement un rehaussement progressif aux différents temps d'acquisition avec injection (wash in), sans wash-out.

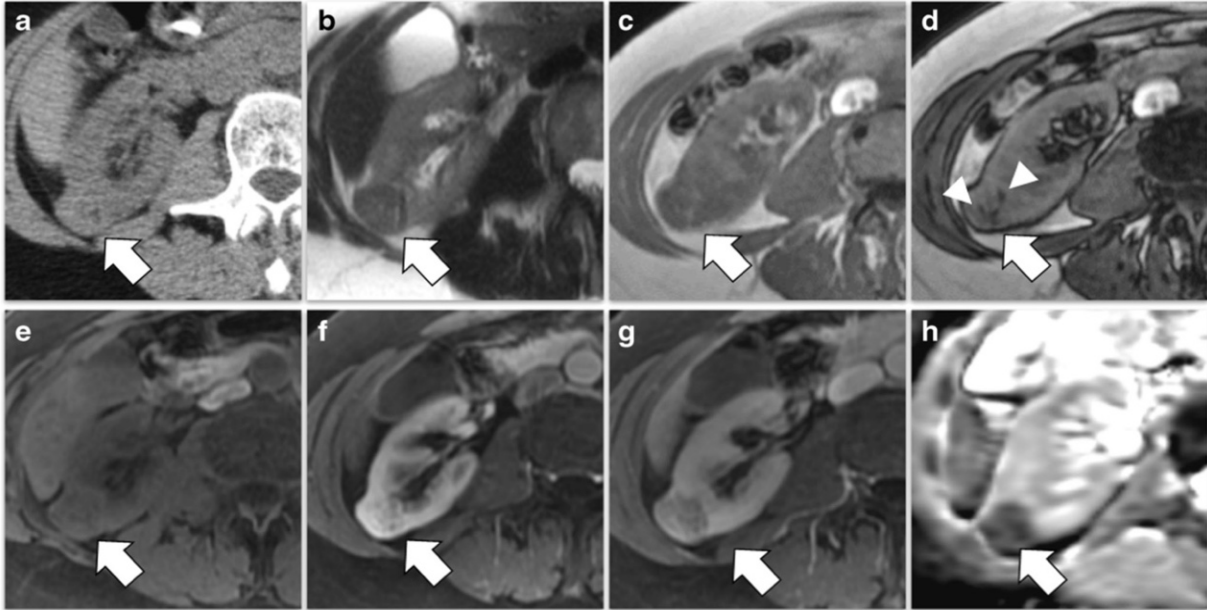


Figure 10. Femme de 32 ans avec un angiomyolipome du pôle inférieur du rein droit, sans graisse macroscopique. Le scanner sans injection (a) montre en axial une formation homogène exophytique de 3 cm (flèche blanche). La séquence T2 axial (b) montre un nodule homogène, hypo-intense comparativement au cortex (flèche blanche). Les séquences T1 en phase (IN)(c) et opposition de phase (OP)(d) montrent une baisse de signal en OP comparativement au IN (têtes de flèches), à cause de la présence de graisse microscopique intracellulaire. Les séquences T1 pré et post-gadolinium en FatSat au temps d'acquisition corticomédullaire (CM) et néphrographique (NG) (e, f, g) montrent un rehaussement important au temps CM avec un washout à la phase NG (flèche blanche). La séquence en cartographie d'ADC montre une restriction de diffusion homogène du nodule. Tiré de Lim et al. *Renal angiomyolipoma without visible fat: Can we make the diagnosis using CT and MRI?* Eur Radiol. 2018

❖ PRISE EN CHARGE :

Les angiomyolipomes ont pour principal risque leur saignement. Des critères ont donc notamment été créés pour éviter au maximum ce risque sans tomber dans la iatrogénie.

Un critère historique, défini par Oesterling²³ et al. en 1986, comme une taille tumorale supérieure ou égale à 4 cm, a été repris par de nombreuses études et centres. 82 à 94% des patients symptomatiques ont un AML ≥ 4 cm et 50 à 60%²³ saigneront au cours de leur vie. Un tiers de ces patients (AML ≥ 4 cm, symptomatique et ayant saigné) seront en choc hémorragique au moment de leur prise en charge²⁴.

Yamakado et al.²⁵ ont montré que la présence d'anévrismes intratumoraux ≥ 5 mm avait une sensibilité et une spécificité de 100% et 86% respectivement dans la prédiction du risque hémorragique. D'autres critères comme le caractère symptomatique des AMLs, l'âge de découverte, taux de croissance tumorale ou le choix personnel du patient sont généralement utilisés.

➤ **SURVEILLANCE ACTIVE**

Chez les patients ne présentant pas les critères précédemment mentionnés, avec notamment des angiomyolipomes asymptomatiques et de petite taille, une surveillance active peut leur être proposée.

Il n'existe cependant pas d'essai prospectif randomisé comparant la surveillance active et le traitement des angiomyolipomes sur lequel s'appuyer.

Une méta-analyse de l'Association Européenne d'Urologie par Fernandez-Pello et al.²⁶ a récemment montré que seulement 2% des AMLs de moins de 4 cm présentaient une rupture hémorragique.

Un suivi annuel est généralement proposé, comme recommandé par Oesterling et al.²³ avec un suivi tous les 12 mois.

➤ **CHIRURGIE**

Les techniques chirurgicales utilisées dans la prise en charge des angiomyolipomes sont la néphrectomie (partielle ou totale, plus rarement) ainsi que l'énucléation. Ces techniques ont l'avantage de permettre une résection optimale de la lésion comparativement aux autres techniques micro-invasives, au prix d'un risque hémorragique un peu plus important et des risques inhérents à une opération chirurgicale (cicatrisation des voies d'abord par exemple).

La néphrectomie totale est de plus en plus rare et réservée à quelques indications : les AMLs massifs occupant une majorité du parenchyme rénal, en cas de forte suspicion de lésion maligne ou quand les techniques de préservation rénale ne sont pas possibles (envahissement des structures adjacentes).

La néphrectomie partielle permet une épargne relative du parenchyme rénal comparativement à la néphrectomie totale. Heidenreich et al.²⁷ ont conduit une étude rétrospective sur 24 patients ayant eu une néphrectomie partielle pour un AML. Aucune altération de la fonction rénale n'a été retrouvée, ni de récurrence locale, avec une perte sanguine per opératoire moyenne de 320 (50±1200) ml, sans nécessité transfusionnelle. 3 patients ont présenté une fistule urinaire (10,7%) post néphrectomie. Boorjian et al.⁵ ont pour leur part, montré un taux de récurrence locale de 3,4 % avec 2 patients sur 58 pour un suivi de 8 ans avec un taux de complications précoces de 12.1 % incluant un pneumothorax, des iléus ou des fistules urinaires par exemple.

L'énucléation, pour sa part, permet une épargne rénale maximale comparativement aux autres techniques chirurgicales car elle ne retire que la tumeur en suivant le plan de séparation avasculaire entre la pseudo-capsule tumorale et le parenchyme sain rénal (Figure 11). Minervini et al²⁸ ont montré que l'énucléation chez 35 patients était efficace sans récurrence au bout d'un suivi de 56 mois en moyenne. La perte de sang per-opératoire était de 170 mL en moyenne (70-650 mL) et la taille moyenne des AMLs était de 5,2 cm de grand axe. Le temps d'ischémie moyen était de 11,2 minutes en moyenne (9-21). L'énucléation n'a pas été totale chez trois patients où certaines berges ont nécessité des marges en parenchyme rénal sain. Chez deux de ces patients, l'extension tumorale était sinusale, rendant l'énucléation plus complexe. Un patient a également dû être transfusé de deux culots de sang.

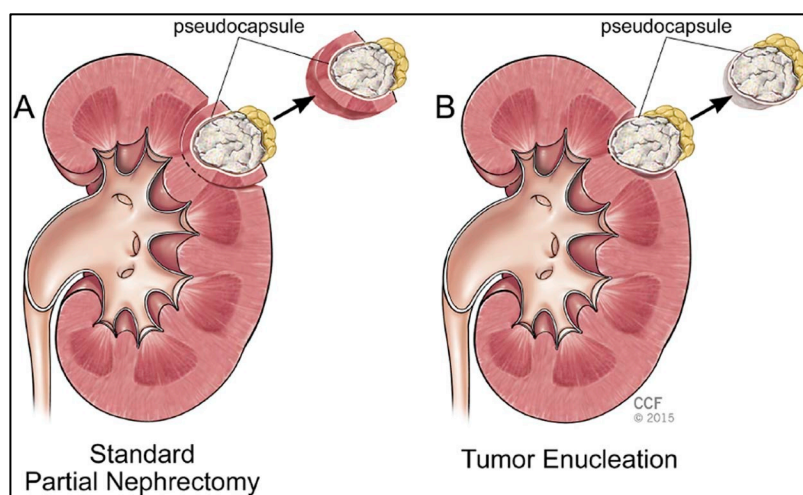


Figure 11. Néphrectomie partielle et Enucléation dans la prise en charge des angiomyolipomes. Extrait de *Journal of Urology*, 2015, 194:624

➤ INHIBITEURS M-TOR

L'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est également une alternative dans la prise en charge des AMLs, spécifiquement chez les patients atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Les deux principales études appuyant cette efficacité sont les études EXIST-1²⁹ EXIST-2³⁰, deux grandes études de phase 3, randomisées, en double-aveugle, contre placebo. Dans un sous-groupe de l'étude EXIST-1, après un suivi de 9,7 mois, une réduction d'au moins 50 % du volume des AMLs était présente chez 53,3 % des patients sous EVEROLIMUS contre 0% pour le placebo. Dans l'étude EXIST-2, à 48 semaines de traitement, 80 % des patients sous EVEROLIMUS ont présenté une réduction du volume tumoral d'au moins 50 %, et 100% des patients avaient une réduction en taille au moins égale à 30%. Sur 63 patients ayant obtenu une

réponse sous EVEROLIMUS, seules deux progressions ont été observées. Aucun saignement tumoral n'a été notifié pendant l'étude sous EVEROLIMUS, chez une population très à risque hémorragique. Des effets indésirables ont été reportés comme une protéinurie (4-30%), une inflammation muqueuse (50%), un surrisque d'infections (40-70%) principalement, mais qui sont contrebalancés par une maîtrise du risque hémorragique, très important chez ces patients. Ces médicaments restent un traitement d'exception qui ne s'applique pas aux patients ayant des AMLs sporadiques.

➤ **ABLATION PERCUTANÉE**

L'ablation percutanée (radiofréquence, cryoablation ou micro-ondes) permet une destruction tumorale ciblée via des sondes insérées au sein de l'AML¹⁰. Des marges de sécurité péri-tumorales doivent être assurées pour éviter l'atteinte des cavités pyélo-calicielles et vasculaires tronculaires.

L'ablation par radiofréquence utilise la circulation d'un courant électrique via une ou plusieurs électrode(s) implantée(s) au sein de la tumeur. Les ondes de radiofréquence induisent un échauffement local des tissus tumoraux par agitation moléculaire et une nécrose tissulaire au-delà de 50-60° C.

Les limites de ce traitement sont la conductibilité des tissus, très variable au sein des AMLs, notamment à cause de leur graisse, et qui peut limiter l'efficacité du traitement. Castle et al.³¹ ont montré que la radiofréquence des angiomyolipomes était efficace avec une cohorte de 15 patients, sans récurrence après un suivi de 21 mois. Les complications spécifiques à l'intervention étaient de 13,3 % (hématuries et lésions nerveuses intercostales sur la voie d'abord).

La cryoablation, pour sa part, utilise la décompression de l'argon au sein des sondes pour produire une température d'environ -110°C à leur extrémité (effet Joule-Thomson). A l'inverse, la décompression de l'hélium augmente leur température à +42°C. Des cycles de congélation-décongélation permettent d'induire une déshydratation cellulaire ainsi qu'une rupture membranaire propice à la mort cellulaire au contact de la sonde. Le glaçon ainsi formé peut être visualisé en imagerie en coupes. Les avantages de cette technique sont le nombre important de sondes utilisables au sein de la tumeur (jusqu'à 20 applicateurs) et le suivi en direct en imagerie en coupes du glaçon formé. Makki et al.³² ont montré l'efficacité de cette technique chez 12 patients ayant un angiomyolipome, avec une réduction d'environ 75% de leur taille après un suivi de 25 mois et un taux de complications mineures de 11% environ.

L'ablation par micro-ondes fonctionne quant à elle par émission de chaleur de manière similaire aux radiofréquences, à quelques différences près. La chaleur est obtenue par oscillation des molécules d'eau adjacentes aux sondes. Celle-ci ne dépend donc pas de la conductibilité des tissus. Les sondes chauffent plus rapidement et de manière plus intense que les sondes de radiofréquence et des zones de nécrose plus importantes peuvent être créées avec une sonde de taille équivalente.

Cristescu et al.³³ ont montré une bonne efficacité de cette technique chez 7 patients avec une réduction de volume de 47% après une moyenne de 23.1 mois, sans complications majeures.

➤ EMBOLISATION

L'embolisation trans-artérielle des angiomyolipomes repose sur l'obstruction par un matériel d'embolisation permanent (Figure 12) de la vascularisation tumorale pour d'une part, limiter leur saignement et d'autre part, réduire leur taille.

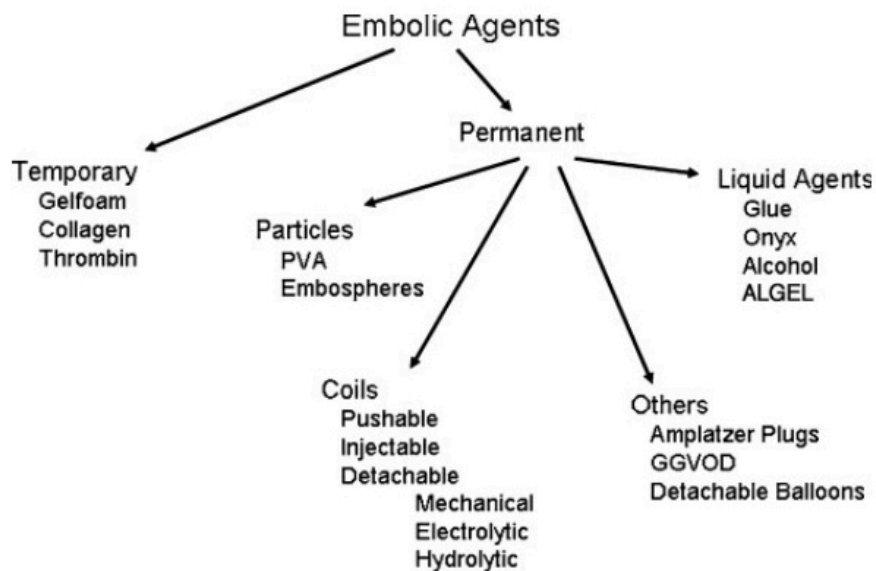


Figure 12. Différents types d'agents d'embolisation. Tiré de Vaidya S et al.

An overview of embolic agents. Semin Intervent Radiol. 2008

La procédure se déroule généralement sous anesthésie générale ou sédation profonde (hypnosédation) avec une antibioprophylaxie intraveineuse pour prévenir la surinfection de l'infarctus rénal induit par l'embolisation.

Une ponction d'artère fémorale est effectuée sous échographie pour la mise en place d'un désilet de 6 French (Fr). Puis un aortogramme est réalisé pour localiser les artères rénales et de possibles artères polaires accessoires. L'artère rénale visée est ensuite cathétérisée pour effectuer une angiographie sélective permettant de voir la vascularisation de l'angiomyolipome, ses pédicules nourriciers, d'éventuels anévrysmes et de localiser une potentielle fuite de produit de contraste (saignement actif). Un microcathéter est alors généralement utilisé pour cathétériser chaque pédicule vasculaire tumoral. L'embolisation a lieu avec le type d'agent d'embolisation choisi et un contrôle angiographique est effectué. Ce dernier permet de s'assurer de l'absence de pédicule vasculaire persistant non occlus ainsi que de la bonne vascularisation rénale du parenchyme sain.

L'embolisation trans-artérielle des angiomyolipomes permet une réduction du volume tumoral de 47,7 à 72% en fonction des études^{34,35}. Le taux de récurrence est variable selon les études, et concerne généralement les angiomyolipomes associés à une Sclérose Tubéreuse de Bourneville, de vascularisation anarchique et à la néovascularisation très active.

La complication la plus fréquente est le syndrome post-embolisation (54 % dans la méta-analyse de Lin et al.³⁶ sur 653 patients) qui est une réaction inflammatoire (fièvre, douleur, nausées et vomissements) due à la nécrose tumorale. Il peut être prévenu par la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens systématiquement après le geste et permet de le réduire drastiquement.

D'autres complications ont été reportées comme des complications infectieuses locales dues à la surinfection de la nécrose tumorale (abcès, pyélonéphrite), ou des faux-anévrysmes en regard du point de ponction³⁶. Cette procédure permet également une préservation de la fonction rénale en ne ciblant que la tumeur.

Chaque agent d'embolisation possède des caractéristiques propres et des limites.

L'éthanol :

L'éthanol peut être utilisé dans l'embolisation des angiomyolipomes, associé à un agent de contraste (Lipiodol par exemple), dans des proportions variables (75% à 98% d'éthanol selon les équipes). Il a pour avantage d'induire une toxicité endothéliale directe induisant une nécrose rapide et étendue du lit capillaire. Un ballonnet d'occlusion proximale est généralement utilisé pour éviter tout reflux dans des branches vasculaires non ciblées. Sa toxicité systémique (risque hémolytique, toxicité rénale, vasospasme des artères pulmonaires) en fait un agent

d'embolisation délicat d'utilisation dont l'injection doit être lente (0,1ml/kg par injection, espacées de 10 minutes, sans dépasser un volume total de 1ml/kg). Son utilisation complémentaire avec des particules puis des coils permet une occlusion vasculaire plus complète du lit capillaire aux artères tronculaires.

Sawada et al.³⁷ ont montré l'efficacité de l'éthanol associé au lipiodol en utilisant un cathéter avec un microballon (pour éviter tout reflux) chez 12 patients présentant 15 AMLs. Après un suivi de 4 mois en moyenne, le succès technique était de 93% avec une réduction de taille de 46% en moyenne. Le taux de complications mineures et majeures était de 33% (syndrome post-embolisation) et de 0% respectivement.

Les microparticules :

Elles forment une occlusion mécanique, induisant la formation d'un thrombus de stase sanguine et ainsi une réaction inflammatoire locale avec nécrose, plus intense pour des particules de petit calibre. Les particules utilisées actuellement sont des particules en PVA, sphériques (Contour SE ®, Boston Scientific; Bead Block ®, Terumo Biocompatible) ou en tris-acryl (Embosphère ® et Embogold ®, Biosphere Medical, Figure 13), qui permettent d'emboliser en distalité. Elles sont calibrées par intervalle de 200 microns. Il existe également des particules de calibre fixe, en hydrogel (Embozen ®, CeloNova), recouvertes d'un polymère perfluoré inorganique (Polyzene™-F) qui limite encore plus l'adhérence des microparticules aux parois vasculaires et permet une embolisation la plus distale possible. La taille des microparticules utilisées pour l'embolisation des angiomyolipomes varie généralement de 300

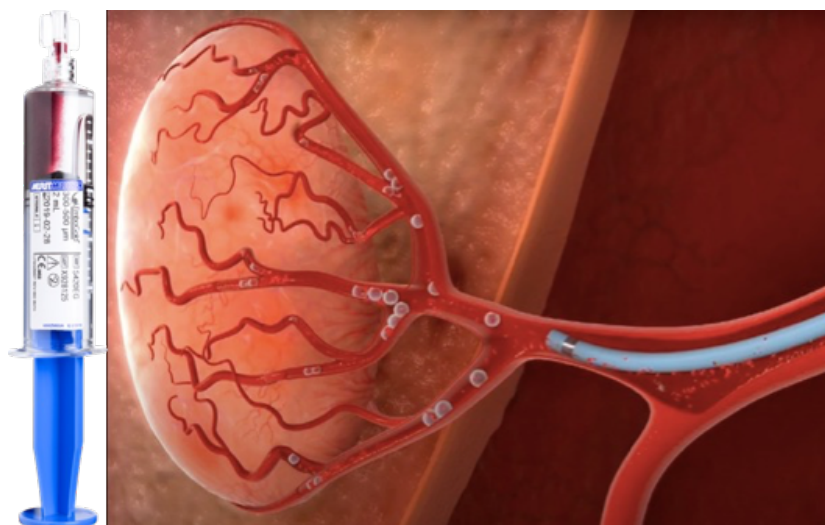


Figure 13. Microparticules (EmboGold® et Embosphere®, Biosphere Medical), modifié de MERIT MEDICAL

à 700 microns en fonction des équipes. Un agent de contraste est ajouté pour permettre de localiser le flux de microparticules (produit de contraste iodé). Une utilisation isolée des microparticules dans l'embolisation des angiomyolipomes peut conduire à une augmentation du risque de saignement précoce ou de récurrence. En effet, l'occlusion distale avec la persistance d'un flux proximal intra-tumoral induit une augmentation de la résistance vasculaire locale, sur des vaisseaux connus pour être dysplasiques, ce qui augmente le risque de resaignement. Par ailleurs, les troncs proximaux n'étant pas occlus, une néovascularisation est possible de par ces branches. Les microparticules sont donc généralement associées à une occlusion proximale par coils +/- distale capillaire à l'éthanol. Il est également nécessaire d'être vigilant vis-à-vis du reflux des particules dans des vaisseaux non cibles. En outre, les microparticules agissant par une thrombose focale, toute coagulopathie diminue drastiquement leur efficacité. Certaines équipes les mélangent à de la BLEOMYCINE, un antibiotique cytotoxique qui a des propriétés sclérosantes sur l'endothélium vasculaire.

Wang et al.³⁸ ont publié une étude sur l'embolisation par microparticules, Bléomycine, lipiodol et coils d'angiomyolipomes chez 79 patients sur 16.8 mois de suivi. La réduction de taille des angiomyolipomes après embolisation était de 20,7% en moyenne. 86% des patients ont présenté un syndrome post-embolisation. Le taux de complications majeures était de 3% avec une surinfection du foyer de nécrose post-embolisation et un épanchement pleural. Le succès clinique était de 92% avec 5 patients présentant des symptômes résiduels post-embolisation.

Les coils :

Ce sont des spires métalliques (ressorts en anglais) qui occluent la lumière vasculaire mécaniquement et induisent une thrombose endovasculaire. La plupart sont maintenant fibrés (nylon), ce qui permet une coagulation locale accélérée par ralentissement optimisé du flux sanguin (Figure 14). Leur utilisation permet une embolisation tronculaire et non distale. Certains ont un largage contrôlé qui permet de réajuster leur positionnement.

Leur utilisation isolée pour l'embolisation des AMLs induit seulement une occlusion proximale et laisse un lit capillaire intact, propice au recrutement de nouvelles collatérales par néoangiogénèse, qui seront plus complexes à traiter.

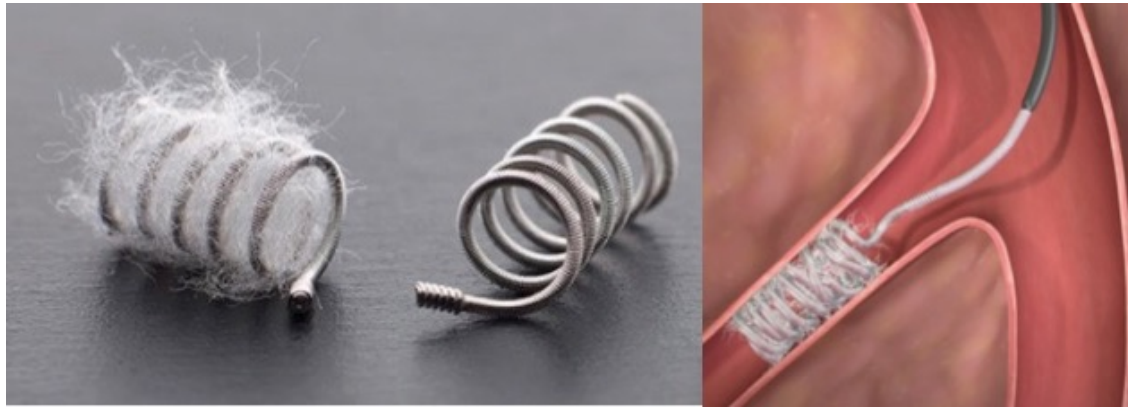


Figure 14. Coil fibré (gauche), coil simple (centre) et déploiement endovasculaire contrôlé (Retracta Coil, Cook Medical®). Modifié de Trerotola SO, Pressler GA, Premanandan C. *Nylon Fibered versus Non-Fibered Embolization Coils: Comparison in a Swine Model*. J Vasc Interv Radiol. 2019

N-butyl-cyanoacrylate (colle) :

La glue est un agent d'embolisation liquide (cyanoacrylate) qui, au contact de liquides ioniques, se polymérise avec une réaction chimique exothermique, constituant une réaction inflammatoire endovasculaire immédiate. Sa visibilité est assurée par une dilution avec un agent de contraste (généralement du Lipiodol), qui permet de moduler sa viscosité et sa vitesse de polymérisation, très rapide. Un ratio 1 : 1 polymérise généralement en 1 seconde contre 4 secondes pour un ratio 1 : 4 (cyanoacrylate : lipiodol)³⁹. La glue permet notamment d'occlure des vaisseaux tortueux non accessibles aux coils. Sa limite principale est la technicité de sa maîtrise, avec une courbe d'apprentissage importante. Le risque de complications est plus important en cas de maîtrise technique incomplète de par sa grande vitesse de polymérisation : embolisations non cibles ou encollage du cathéter en cas de retrait tardif par exemple.

Prigent et al.⁴⁰ ont montré une efficacité de la glue dans l'embolisation des AMLs avec une réduction moyenne de 55.1% du volume tumoral après 15 mois de suivi. 57% des patients ont présenté un syndrome post-embolisation et le taux de complications majeures était de 11 %.

Onyx :

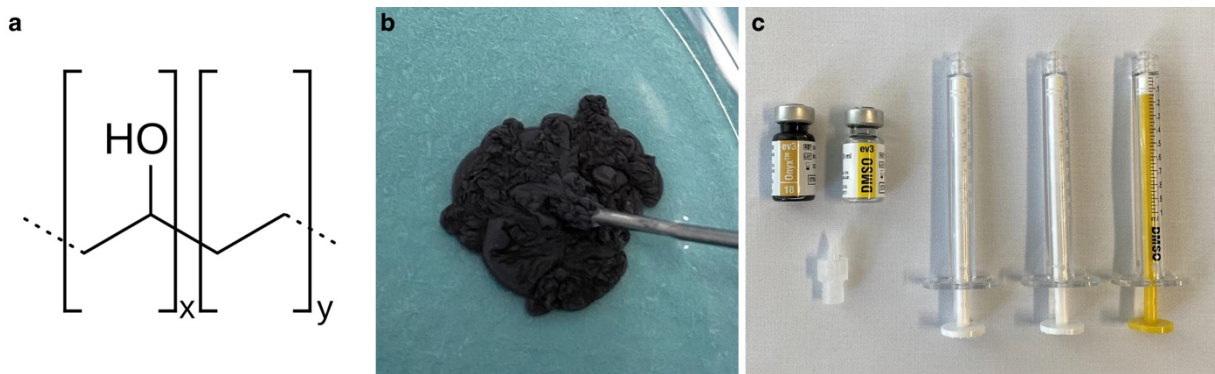


Figure 15. Formule chimique de l'ONYX (a), apparence macroscopique en « coulée de lave » (b) et matériel nécessaire pour l'injection (c). Tiré de Vollherbst et al. *Glue, Onyx, Squid or PHIL? Liquid Embolic Agents for the Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations and Dural Arteriovenous Fistulas*. Clin Neuroradiol 32, 25–38 (2022).

Son nom vient du grec ancien "ὄνυξ" qui signifie « coup d'ongle », et provient d'une pierre généralement sombre, du même nom, une variation d'agates, utilisée depuis l'Antiquité en décoration et joaillerie, qui présente des inclusions fines en « coups d'ongles ».

L'ONYX est un agent embolique liquide non adhésif composé d'un copolymère EVOH (Éthylène alcool de vinyle) (Figure 15a) dissout dans un solvant, le DMSO (diméthylsulfoxyde) (Figure 15c). De la poudre de tantaliu micronisée en suspension y est ajoutée comme agent de contraste pour une bonne visualisation sous fluoroscopie. Il existe en plusieurs formules : ONYX 18 (6% d'EVOH) ou ONYX-34 (8% EVOH). Plus la quantité d'EVOH est grande plus l'ONYX est visqueux et recommandé pour l'embolisation dans un flux artériel rapide. Une fois l'ONYX injecté, le DMSO est dissout dans la circulation sanguine et l'EVOH polymérise au contact du sang. L'ONYX possède des propriétés très particulières car c'est un agent d'embolisation non adhésif. Il comble l'espace vasculaire endoluminal à la manière d'une coulée de lave (Figure 15b), sans adhérer aux parois vasculaires, avec une pénétration vasculaire très distale entraînant une réaction inflammatoire modérée sur l'endothélium. Il permet ainsi d'emboliser des vaisseaux très tortueux et permet une embolisation contrôlée de par sa lente polymérisation (comparativement à d'autres agents comme la glue). Son efficacité ne dépend pas de la coagulation contrairement aux particules ou aux coils par exemple. Il a pour la première fois été utilisé par le Dr Taki⁴¹ en 1990 pour l'embolisation des malformations artérioveineuses neurovasculaires puis a progressivement été utilisé en radiologie interventionnelle dans les saignements digestifs, les endofuites aortiques de type II ou très récemment, dans l'embolisation des angiomyolipomes. Sa principale limite reste le coût élevé de l'ONYX ainsi que des microcathéters compatibles qui doivent être résistants au contact du DMSO (solvant).

Katsanos et al.⁴² furent les premiers à publier une étude sur l'embolisation des angiomyolipomes à l'ONYX avec un cas, sans complications au décours du geste, une réduction modérée du volume tumoral, sans revascularisation tumorale. Aucune altération de la fonction rénale n'a été retrouvée.

Thulasidasan et al.⁴³ ont montré l'efficacité de l'ONYX chez 7 patients avec 10 AMLs. Après 284.2 jours de suivi en moyenne, ils ont retrouvé une réduction tumorale de 22 mm en moyenne, sans saignement post procédure ni altération de la fonction rénale.

Urbano et al. ont montré des résultats similaires chez 22 patients, avec une réduction moyenne de 45,7% de la taille tumorale après 37,7 mois de suivi. Le taux de complications mineures et majeures était de 7,4 % et 0% respectivement et incluait une surinfection de nécrose post embolisation et une embolisation non cible asymptomatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Grawitz. P. Grawitz, “Demonstration eines grossen Angiomyolipomas der Niere,” *Dtsch Med Wochenschr*, Vol. 26, 1900, p. 290.
2. Fujii, Y., Ajima, J., Oka, K., Tosaka, A. & Takehara, Y. Benign renal tumors detected among healthy adults by abdominal ultrasonography. *Eur Urol* **27**, 124–127 (1995).
3. Fittschen, A. *et al.* Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging* **39**, 1009–1013 (2014).
4. Henske, E. P. *et al.* Frequent progesterone receptor immunoreactivity in tuberous sclerosis-associated renal angiomyolipomas. *Mod Pathol* **11**, 665–668 (1998).
5. Boorjian, S. A. *et al.* The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology* **70**, 1064–1068 (2007).
6. Fernández Arjona, M. *et al.* [Rapidly-growing renal angiomyolipoma associated with pregnancy]. *Actas Urol Esp* **18**, 755–757 (1994).
7. Ruud Bosch, J. L. H. *et al.* Factors associated with the number and size of renal angiomyolipomas in sporadic angiomyolipoma (sAML): a study of adult patients with sAML managed in a Dutch tertiary referral center. *Int Urol Nephrol* **50**, 459–467 (2018).
8. Bissler, J. J. & Kingswood, J. C. Renal angiomyolipomata. *Kidney International* **66**, 924–934 (2004).
9. Fischer, W. Die Nierentumoren bei der Tuberosen Hirnsklerose. *Zeigl Beitr Pathol Anat Allg Pathol*, 50: 235, 1911.
10. Gillard, P. Ablation percutanée des angiomyolipomes rénaux, Thèse, Médecine Humaine et Pathologie (dumas-03639986). (Université de Paris, 2020).
11. He, W. *et al.* Epithelioid angiomyolipoma of the kidney: pathological features and clinical outcome in a series of consecutively resected tumors. *Mod Pathol* **26**, 1355–1364 (2013).
12. Bharwani, N., Christmas, T. J., Jameson, C., Moat, N. & Sohaib, S. A. Epithelioid angiomyolipoma: imaging appearances. *Br J Radiol* **82**, e249-252 (2009).
13. Lowe, B. A., Brewer, J., Houghton, D. C., Jacobson, E. & Pitre, T. Malignant transformation of angiomyolipoma. *J Urol* **147**, 1356–1358 (1992).
14. Pr Alexis ARZIMANOGLOU & Pr Katarzyna KOTULSKA-JOZWIAK. Sclérose tubéreuse de Bourneville. *Encyclopédie Orphanet* (2021).
15. Seyam, R. M. *et al.* Changing Trends in Presentation, Diagnosis and Management of

Renal Angiomyolipoma: Comparison of Sporadic and Tuberous Sclerosis Complex-associated Forms. *Urology* **72**, 1077–1082 (2008).

16. Pr Vincent COTTIN. Lymphangioliomyomatose. *Encyclopédie Orphanet* (2022).
17. Meraj, R., Wikenheiser-Brokamp, K. A., Young, L. R. & McCormack, F. X. Lymphangioliomyomatosis: new concepts in pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Semin Respir Crit Care Med* **33**, 486–497 (2012).
18. Davenport, M. S. *et al.* Diagnosis of renal angiomyolipoma with hounsfield unit thresholds: effect of size of region of interest and nephrographic phase imaging. *Radiology* **260**, 158–165 (2011).
19. Wasser, E. J. *et al.* Renal cell carcinoma containing abundant non-calcified fat. *Abdom Imaging* **38**, 598–602 (2013).
20. Halpenny, D., Snow, A., McNeill, G. & Torreggiani, W. C. The radiological diagnosis and treatment of renal angiomyolipoma-current status. *Clin Radiol* **65**, 99–108 (2010).
21. Outwater, E. K., Bhatia, M., Siegelman, E. S., Burke, M. A. & Mitchell, D. G. Lipid in renal clear cell carcinoma: detection on opposed-phase gradient-echo MR images. *Radiology* **205**, 103–107 (1997).
22. Lim, R. S., Flood, T. A., McInnes, M. D. F., Lavalley, L. T. & Schieda, N. Renal angiomyolipoma without visible fat: Can we make the diagnosis using CT and MRI? *Eur Radiol* **28**, 542–553 (2018).
23. Oesterling, J. E., Fishman, E. K., Goldman, S. M. & Marshall, F. F. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* **135**, 1121–1124 (1986).
24. Soulen, M. C., Faykus, M. H., Shlansky-Goldberg, R. D., Wein, A. J. & Cope, C. Elective embolization for prevention of hemorrhage from renal angiomyolipomas. *J Vasc Interv Radiol* **5**, 587–591 (1994).
25. Yamakado, K. *et al.* Renal Angiomyolipoma: Relationships between Tumor Size, Aneurysm Formation, and Rupture. *Radiology* **225**, 78–82 (2002).
26. Fernández-Pello, S. *et al.* Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. *Eur Urol Oncol* **3**, 57–72 (2020).
27. Heidenreich, A., Hegele, A., Varga, Z., von Knobloch, R. & Hofmann, R. Nephron-sparing surgery for renal angiomyolipoma. *Eur Urol* **41**, 267–273 (2002).

28. Minervini, A. *et al.* Simple enucleation for the treatment of renal angiomyolipoma. *BJU Int* **99**, 887–891 (2007).
29. Franz, D. N. *et al.* Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet* **381**, 125–132 (2013).
30. Kingswood, J. C. *et al.* The effect of everolimus on renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex being treated for subependymal giant cell astrocytoma: subgroup results from the randomized, placebo-controlled, Phase 3 trial EXIST-1. *Nephrol Dial Transplant* **29**, 1203–1210 (2014).
31. Castle, S. M., Gorbatiy, V., Ekwenna, O., Young, E. & Leveillee, R. J. Radiofrequency ablation (RFA) therapy for renal angiomyolipoma (AML): an alternative to angio-embolization and nephron-sparing surgery. *BJU Int* **109**, 384–387 (2012).
32. Makki, A. *et al.* Cryoablation of Renal Angiomyolipoma: An Evaluation of Safety and Efficacy. *Journal of Endourology* **31**, 1117–1122 (2017).
33. Cristescu, M. *et al.* Percutaneous Microwave Ablation of Renal Angiomyolipomas. *Cardiovasc Intervent Radiol* **39**, 433–440 (2016).
34. Hocquet, A. *et al.* Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. *Eur Radiol* **24**, 1785–1793 (2014).
35. Sheth, R. A., Feldman, A. S., Paul, E., Thiele, E. A. & Walker, T. G. Sporadic versus Tuberous Sclerosis Complex–Associated Angiomyolipomas: Predictors for Long-Term Outcomes following Transcatheter Embolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* **27**, 1542–1549 (2016).
36. Lin, L. *et al.* Renal function, complications, and outcomes of a reduction in tumor size after transarterial embolization for renal angiomyolipomas: a meta-analysis. *J Int Med Res* **47**, 1417–1428 (2019).
37. Sawada, Y. *et al.* Transcatheter Arterial Embolization for Renal Angiomyolipoma Using a Micro-balloon Catheter and a Mixture of Ethanol and Lipiodol. *Cardiovasc Intervent Radiol* **40**, 1933–1939 (2017).
38. Wang, C. *et al.* Transarterial embolization for renal angiomyolipomas: A single centre experience in 79 patients. *J Int Med Res* **45**, 706–713 (2017).
39. Chabrot, P. Embolisation: synthèse de travaux, Médecine humaine et pathologie.

(Université d'Auvergne, 2011).

40. Prigent, F.-V. *et al.* Selective Arterial Embolization of Renal Angiomyolipomas with a N-Butyl Cyanoacrylate-Lipiodol Mixture: Efficacy, Safety, Short- and Mid-Term Outcomes. *J Clin Med* **10**, 4062 (2021).
41. Taki, W. *et al.* A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. *AJNR Am J Neuroradiol* **11**, 163–168 (1990).
42. Katsanos, K., Sabharwal, T., Ahmad, F., Dourado, R. & Adam, A. Onyx Embolization of Sporadic Angiomyolipoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* **32**, 1291–1295 (2009).
43. Thulasidasan, N., Sriskandakumar, S., Ilyas, S. & Sabharwal, T. Renal Angiomyolipoma: Mid- to Long-Term Results Following Embolization with Onyx. *Cardiovasc Intervent Radiol* **39**, 1759–1764 (2016).

ARTICLE

INTRODUCTION :

Renal Angiomyolipoma (AML) is the most frequent renal neoplasm with a 0.4 % incidence in the general population¹. It was first described as an entity in 1900 by Grawitz² and its histopathology was explained in 1911 by Fischer³ as a large mesenchymal renal tumor including three main components : dysmorphic blood vessels, smooth muscle and mature adipose tissue^{4,5}, in various proportions. It is now known to be a benign tumor based on its clinical outcome and molecular characteristics⁴. While 80% of AML are sporadic, approximately 20% are associated with tuberous sclerosis complex (TSC)¹ or less often with lymphangiomyomatosis (LAM)⁶. They appear more frequently in females, due to hormonal sensitivity with receptors for both estrogen and progesterone⁷. The age of patients at discovery varies, with TSC patients presenting generally by their 20s-30s and sporadic AML patients in their 40s-50s⁸. Because of their fat composition, AML are usually detectable on computed tomography and magnetic resonance imaging (MRI), with a specificity of 99% on MRI⁹.

Most renal angiomyolipoma are asymptomatic and discovered fortuitously. However, as the tumor grows, intra-tumoral blood flow increases, inducing vessel distension and aneurysm formation¹⁰. The natural course of the disease is revealed by bulking-effect complications such as hematuria, flank pain¹¹, obliteration of healthy renal parenchyma and eventual renal failure^{12,13}. AML are usually vascularized by tortuous and aneurysmal vessels derived from pedicles of the renal artery or aberrant renal arteries^{14,15}. Their arteries possess poor elastic layers and a disorganized adventitial cuff of smooth muscle, making them aneurysmal and prone to rupture⁵.

AML were recently stated as the most common cause of renal hemorrhage¹⁴. A more dramatic complication, with tumor rupture and retroperitoneal hemorrhage, is called Wunderlich syndrome^{16,7} and can be life-threatening. Strongly associated risk factors for severe bleeding are a tumor size > 4 cm⁵, intra-tumoral aneurysms > 5 mm¹⁰, and TSC^{10,14}. The decision for prophylactic treatment can be discussed when those risk factors are present¹⁷.

Treatment options include open surgery, exemplified by enucleation¹⁸ or partial/total nephrectomy¹⁹. However, other modes of minimally invasive surgical therapy (laparoscopic²⁰ or robotic partial nephrectomy²¹), percutaneous ablation techniques (radiofrequency ablation²², cryoablation²³) or super-selective renal arterial embolization (SAE)¹⁴, have recently gained

popularity as preferential treatments for AML. Indeed, the most relevant angiomyolipoma treatment is guided by sparing normal renal tissue⁷. Total or partial nephrectomy could complicate the patient's long-term care especially with angiomyolipoma associated with TSC which are bilateral. It would result in a possible loss of functional renal tissue, a higher risk for perioperative bleeding, thus hastening the need for renal replacement therapy⁷. Therefore, SAE is particularly recommended in this case with high efficacy and low complication rate¹⁴, especially in case of spontaneous hemorrhage^{15,24}. It was firstly used to treat AML approximately 40 years ago since Moorhead et al. reported its clinical efficacy²⁴. It is now the first-line option for treating AML¹¹ as the most successful nephron-sparing procedure⁴. To this day, numerous agents can be used for the embolization of AML²⁵ and no study has demonstrated the superiority of one embolic agent over another with regard to treating symptoms, actively bleeding AML or preventing hemorrhage.

Ethylene vinyl alcohol copolymer (EVOH or Onyx, Micro Therapeutics, Inc., Irvine, CA) is an elastic polymer used as a “magma-like”²⁶ liquid embolic agent, known for its controlled delivery injection, slow polymerization, non-adhesive nature, high fluoroscopic visibility²⁷, high vascular penetration, small inflammatory effect on the endothelium²⁸ and high hemostasis effect²⁹. It was first used as an embolic agent by Dr. Taki in 1990²⁸ for cerebral arteriovenous malformations and then progressively used in peripheral interventional radiology^{29,30}. EVOH was firstly used by Katsanos et al.¹⁶ for arterial embolization of renal angiomyolipoma.

We choose to complete the data already present in the literature with our experience on safety, efficacy and mid-term outcome for arterial embolization of renal angiomyolipoma using EVOH. We here present details of our series including 29 arterial embolizations for 25 neoplasms, in preventive, symptomatic and emergency AML using EVOH, with imaging and clinical follow-up.

MATERIALS AND METHODS :

PATIENTS DEMOGRAPHICS & STUDY DESIGN

We carried out a retrospective observational study of consecutive patients with renal AML who underwent EVOH embolization at the Montpellier University Hospital over a 9-year period between June 2013 and March 2022. We identified and reviewed 24 patients who underwent 29 embolization procedures for 25 AML, by searching our clinical database using the indexing terms “angiomyolipoma” and “Onyx”. Our ethics committee approved the study

and waived the requirement for informed patient consent in compliance with French legislation on retrospective studies of anonymized data. All medical records and outpatient charts were reviewed. Data collected included patient demographic characteristics, imaging and clinical outcomes, change in AML volume, volume and concentration of EVOH used, rebleeding, renal function and complications.

DIAGNOSIS AND TUMOR MEASUREMENTS

AML were diagnosed on the basis of macroscopic fat content and the absence of calcification or necrosis at computed tomography (CT ; <-20 Hounsfield Units, HU) or magnetic resonance imaging (MRI ; cancellation of a high-intensity signal on T1-weighted MR images with fat saturation)¹⁷, before treatment (Figure 1). If no macroscopic fat was identified, a biopsy was performed (1 case). To determine the volume of AML, we used three orthogonal diameters (d1, d2, d3) measurements recorded on radiologic investigation (CT or MRI) before embolization and on the most recent CT or MRI obtained during follow-up, after embolization. The AML volume was considered ellipsoid and we used the formula as follow : $(d1 \times d2 \times d3 \times \pi/6)^{31}$. Aneurysms were diagnosed and measured on diagnostic imaging studies performed

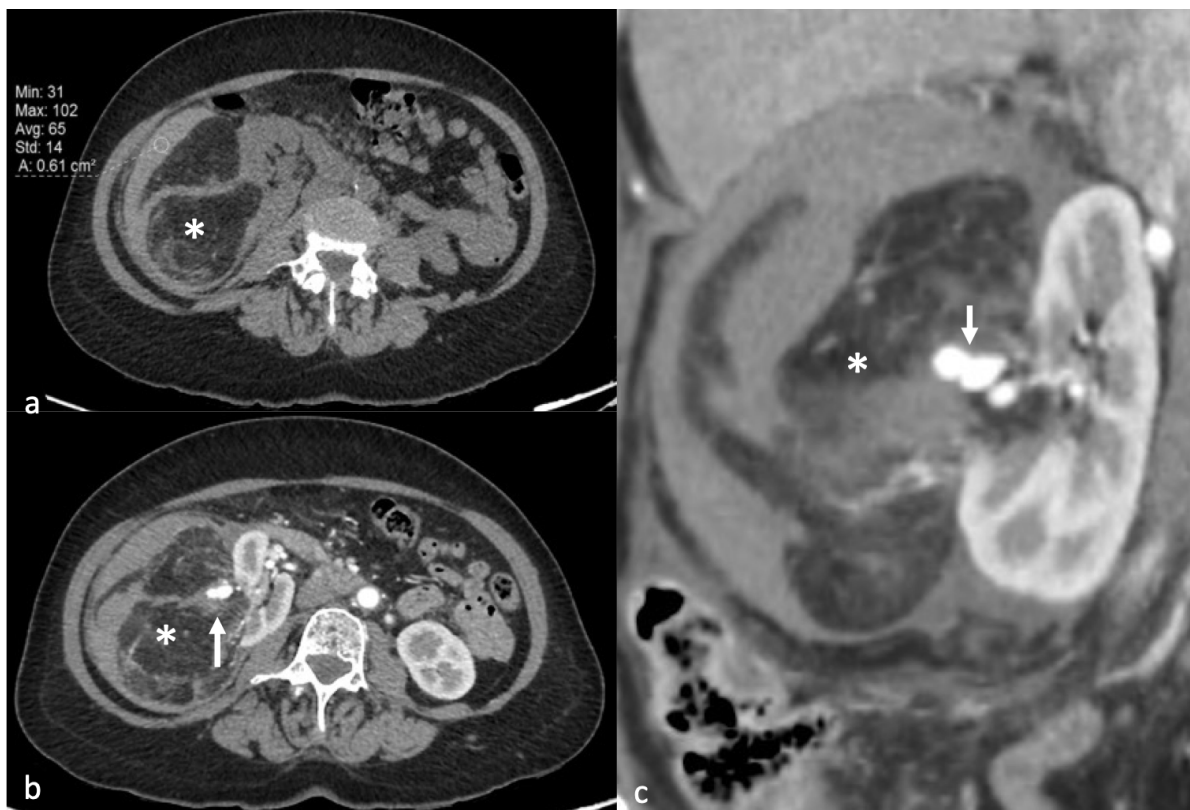


Figure 1. Patient of 70 years old with right AML (*), Wunderlich Syndrome and aneurysm (white arrow).
 (a) Yellow box showing retroperitoneal hemorrhage (65 HU) on axial computed tomography without injection
 (b) Axial computed tomography with injection and arterial acquisition
 (c) Coronal computed tomography with injection and arterial acquisition

with injected contrast material (Figure 1). Patients were referred to an interventional radiologist for embolization after clinical evaluation by a urologist. Indications for SAE were an AML size threshold of greater than 40mm maximal diameter, an aneurysm of 5mm or greater, a symptomatic AML or acute hemorrhage from an AML of any size.

EMBOLIZATION TECHNIQUE

All SAE procedures were performed by four experienced interventional radiologists (H.V, n=24, 82,5%; H.Z, n=2, 7%; J.V, n=2, 7%; S.B, n=1, 3,5%) who were familiar with the procedure. 3 patients had previous embolization with micro-particles and/or micro-coils. The Onyx vials contain EVOH dissolved in dimethyl sulfoxide (DMSO) and mixed with micronized tantalum powder for radiopacity. The bottles need to be shaken to obtain a consistent mixture of the tantalum powder. As a result, the Onyx vials were already being stirred before the patient's arrival in the angiography suite so that, when the Onyx was injected, 20 minutes of stirring would already have been completed. The procedures were generally performed under general anesthesia or hypnosis at the anesthesiologist's discretion. Systemic anticoagulation was achieved during the procedures with intraarterial heparin in 3000-IU bolus injection, except during emergency procedures. SAE was planned during a hospitalization of minimum 24-hours. Before undergoing embolization, patients received 1g of cefazolin (Ancef; GlaxoSmithKline, Philadelphia, Pennsylvania), to prevent superinfection of renal infarction associated with embolization. The right or left common femoral artery was punctured under ultrasound-imaging and a 6-French (Fr) sheath was introduced by Seldinger technique. An aortogram was obtained first through a 6-Fr guiding sheath to locate the renal arteries and to identify any accessory renal arteries or extra-renal feeding arteries. Selective renal angiography was then performed to assess the vascularization of the AML (Figure 2a-b), extension of tumor vessels outside the normal nephrogram, and vessel displacements by the tumor, as well as to identify aneurysms (Figure 2a). In patients with severe bleeding, active extravasation and retroperitoneal blood were identified. Then, superselective catheterization of the AML feeding vessels was achieved to spare as much renal parenchyma as possible, using a coaxial 2.0 microcatheter with dual marker bands (Echelon[®]; Micro Therapeutics, Inc ©2005), as well as an Onyx-compatible microcatheter. Dual marker band microcatheters were used to increase fluoroscopic visibility during embolization as the distal marker is usually covered by the embolizing agent during the procedure. Onyx-compatible microcatheters should be used because they are designed to withstand contact with DMSO, a solvent that would dissolve a

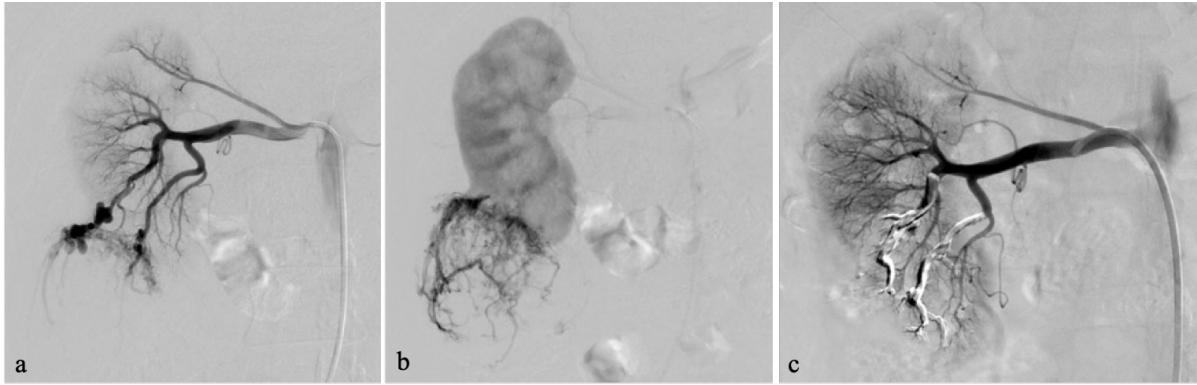


Figure 2. Selective arterial embolization (SAE) of a large right renal angiomyolipoma (AML).

(a) Angiography shows two feeding arteries to the AML with multiples aneurysms.

(b) The hypervascularity and dysplastic vessels of this AML are typical.

(c) Final control after SAE of two arterial branches with ONYX 18 (6% EVOH) with technical success (lack of opacification of the AML)

conventional microcatheter. The dead space of the microcatheter was meticulously flushed with DMSO solvent to avoid early polymerization of the Onyx in the lumen of the catheter. Onyx (6% or 8% EVOH) was injected at a steady rate of 0.16 ml/min firstly, whilst the dead space was being filled, to avoid development of vasospasm due to DMSO²⁷. Then, once the EVOH began to leave the microcatheter, the injection rate was maintained or increased, but not exceeding the recommended limit of 0.3 mL/min³⁰, to prevent reflux of the agent around the microcatheter. The polymer injection was executed under fluoroscopic guidance to avoid occlusion of non-target vessels. When Onyx comes into contact with the blood, the DMSO mixes with the bloodstream, allowing polymerization of the plastic polymer, which forms a cast of blood vessels (Figure 2c). The EVOH concentration (6% or 8%) was arbitrarily chosen based on our experience with tumor devascularization, considering that the lower the concentration of the copolymer, the less viscous the agent is, allowing a more distal embolization. 6% EVOH was preferably used (88% of AMLs). If check angiography identified other feeding vessels, further super-selective catheterization and embolization were performed. The injection was continued and repeated until the distal end of the feeding arteries of the AML and their dysplastic portions were completely occluded. Because of its non-adhesive properties, multiple injections of Onyx were performed. Thus, we were able to use the same catheter to catheterize multiple feeding arteries, after the microcatheter had been withdrawn first and then flushed with DMSO again before each catheterization. The endpoint of the procedure was complete devascularization of the tumor (Figure 2c), except when small branches cannot be catheterized (vessel diameter under 1 mm), which was specific to the individual vascular anatomy and clinical situation. Postembolization angiography performed through the 6-F catheter confirmed successful occlusion of the artery and the patency of others renal arteries branches. After completion of

the injection, the microcatheter was removed by pulling gently during slight aspiration. Technical success was defined as a lack of opacification of the AML on the post-SAE angiogram (Figure 2c and Figure 3c).

POSTPROCEDURE MANAGEMENT

Patients were monitored in the interventional unit for the first 2 hours and hospitalized for a day. After 24 hours, before discharging patients, a Doppler ultrasound of the punctured femoral artery was performed to verify the absence of pseudoaneurysm. A CT-scan was also realized to assess the extent of renal infarction associated with embolization. Depending on the extent of renal infarction, a prescription was systematically made for a 3-days to 1 week of a nonsteroidal anti-inflammatory drug combined with a proton-pump inhibitor and an analgesic, to reduce the clinical manifestations of post-embolization syndrome. Renal function was tested pre-procedure and post-procedure by measuring serum creatinine and estimating the glomerular filtration rate according to local laboratory method.

FOLLOW-UP

All patients were followed-up by the referring radiologist (H.V). Follow-up imaging was performed with either CT or gadolinium-enhanced MRI, with the first study being usually performed a minimum of 30 days post-procedure, then annually for 3 years. Then, a clinical follow-up was assessed every two years for four years, according to the patient's choice. Clinical follow-up was provided by the referring interventional radiologist and at least once by the referent urologist. This angiographic follow-up examination was part of a continuous treatment strategy to show that planned-interval embolization is successful in obliterating the angiogenic component and preventing bleeding and rupture. The efficacy of embolization was determined over a mean follow-up period from embolization of 14,7 months (range: 0,06–57 months). Patients with incomplete follow-up were contacted by telephone to verify the absence of recurrence and to ask for the most recent imaging study and laboratory test results. Recurrence was defined as an increase in tumor size on follow-up imaging, rebleeding or recurrent symptoms requiring repeat embolization. Minor and major complications were defined according to the Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee guidelines³². Indications for repeat embolization included pain, hemorrhage, subsequent increase in the size of the mass or persistence of intra-tumoral vascular pedicles.

STATISTICAL ANALYSIS

Quantitative variables were described as means and standard deviation (SD), medians and ranges (min; max). Kruskal-Wallis or Wilcoxon tests were used to compare the distributions of quantitative variables. Categorical variables were described by the number of participants and the associated percentage. Chi-2 test was used to compare proportions (or Fisher's exact test if the expected frequencies are less than 5). For the study of tumor volume variation, paired tests were performed (Student's test for paired series or Wilcoxon test for paired series based on normality). All statistical tests were two-sided and p values < 0.05 were considered significant. Statistical analyses were performed with SAS Enterprise Guide version 8.2 software. Due to the low rate of missing values, we did not use any imputation method for the main outcome. Analyses were performed on the complete cases.

RESULTS :

29 SAE were carried out in 24 patients, with a total of 25 AML treated at our center in Montpellier, during the study period between June 2013 and March 2022.

PATIENTS' CHARACTERISTICS

The mean age of the patients was 53.86 years (20-82 years old). The majority of patients were women (87.5%, n= 21 patients). One patient had an authenticated diagnosis of TSC, and the remaining patients had sporadic lesions with no underlying syndrome. Eight patients (32%) underwent embolization for symptomatic AML : 2 patients had isolated hematuria, 4 patients had isolated flank pain and 2 patients had both. 4 patients (16%) underwent emergency embolization for active bleeding after stabilisation, including one hypovolemic shock. The remaining were embolized electively (n =13 patients, 52 %). We found a significant statistical association (p < 0.05) between the presence of aneurysms at diagnosis and the symptomological nature of AML. Table 1 presents the main patient characteristics.

Table 1. Mean features of the 24 study patients (25 angiomyolipoma (AML)).

Variable	Value
N. of patients	24
N. of embolized AML	25
N. of embolization	29
Females/Males, n (%)	21 (87.5) / 3 (12.5)
Age (years), mean \pm SD	53.86 (\pm 16.21)
TSC n (%)	1 (4)
Clinical Presentation, n (%)	
Symptomatic	8 (32)
Emergency	4 (16)
Incidental discovery	13 (52)
Therapeutic indication	
Size ^a	23 (92)
Symptomatic	8 (32)
Bleeding	4 (16)
Aneurysm ^b	5 (20)
Pre-therapeutic imaging : CT/MRI, n (%)	15 (60) / 10 (40)
Post-therapeutic imaging : CT/MRI, n (%)	6 (24) / 19 (76)
Side of AML : left/right, n (%)	14 (56) / 11 (44)
Location : Exophytic/Intraparenchymatous, n (%)	24 (96)/ 1(4)
Previous embolic agents, n (%)	3 (12)

AML, renal angiomyolipoma; *n*, number; %, percentage; SD, standard deviation; ^a tumors > 4 cm in size; ^b aneurysm > 5 mm in size.

ANGIOMYOLIPOMA CHARACTERISTICS

The average arterial pedicle per angiomyolipoma was 1.44 (\pm 0.77). Arterial pedicle count was the number of angiographically visible arterial pedicles that were a direct division of the renal artery and participated in the vascularization of the tumor. A high arterial pedicle count was significantly predictive of a second embolization ($p < 0.01$). The mean pre-embolization volume was 201.07 (\pm 504.10) mm³. The majority of angiomyolipoma were exophytic (96%, $n = 24$). 10 patients had aneurysms on angiography (Figure 2a) including only 5 seen on pre-

embolization imaging at diagnosis (Figure 1). Table 2 presents the different AML characteristics.

Table 2. Outcomes, Selective arterial embolization (SAE) features, follow-up, kidney function, and tumor size before and after SAE		
Variable	Value	
	Mean (\pm SD)	Median (range)
N. of arterial pedicles per AML	1.44 (\pm 0.77)	1 (1-4)
AML before SAE		
Size, mm	70.90 (\pm 38.04)	54 (41-203)
Volume, cm ³	201.07 (\pm 504.1)	41.47 (13.2-2539.81)
Radiologic follow-up, days	448.56 (\pm 473.83)	248 (2-1735)
AML after SAE		
Size, mm	53.11 (\pm 34.07)	48 (21-169)
Volume, cm ³	93.39 (\pm 253.11)	24.92 (2.36-1223.97)
Tumor size reduction		
mm	17.78 (\pm 21.09)	12.40 (-2-98.5)
%	24.38 (\pm 20.33)	18 (-1.43-77.87)
Tumor volume reduction		
cm ³	107.69 (\pm 267.33)	25.27 (-14.34-1315.84)
%	53.59 (\pm 28.27)	51.81 (-3.2-99.1)
Volume reduction < 5%		2 (8)
Size increasing after SAE, n (%)		1 (4)
Onyx (EVOH)		
Type used : 18/34, n (%)		22 (88) / 3 (12)
Quantity per SAE, mL	1.22 (\pm 2.28)	0.5 (0.14-11)
Total quantity used per patient	1.42 (\pm 2.42)	0.6 (0.2-11)
Serum creatinine level		
Before SAE, μ mol/L	70.51 (\pm 24.22)	63 (49-161)
After SAE, μ mol/L	68.30 (\pm 16.95)	64 (49-122)
N. of SAE per AML	1.17 (\pm 0.38)	1 (1-2)
Need for re-embolization, n (%)		4 (16)
Renal surgery after SAE, n (%)		2 (8)
Minor complications after SAE, n (%)		3 (12)

Non-targeted embolization	1 (4)	
Femoral pseudoaneurysm	1 (4)	
Post-embolization syndrome	1 (4)	
Major complications after SAE, n (%)	3 (12)	
Abscess with lipuria	1 (4)	
Arterial Dissection	1 (4)	
Healthcare associated pyelonephritis	1 (4)	
Anesthesia : General / Hypnosedation, n (%)	20 (80) / 5 (20)	
Re-bleeding after SAE, n (%)	0	
Recurrence, n (%)	1 (4)	
Tumor regrowth	1 (4)	
Dosimetry per SAE : Gy.cm ² , n (%)	55.06 (± 52.07)	31.02 (6.86-215.18)
Contrast agent used per SAE : mL, n (%)	53.54 (± 25.41)	46 (10-100)

AML, renal angiomyolipoma; *n*, number; %, percentage; SD, standard deviation; cm, centimeter(s); cm³, cubic centimeter; SAE, selective arterial embolization

SELECTIVE ARTERIAL EMBOLIZATION and VOLUME SHRINKAGE

The therapeutic indication for Onyx embolization was based on size in 92% of cases (n=23 patients), on symptomatology in 32% of patients (n=8 patients), on bleeding in 16% of them (n=4 patients), and in 20% of patients on the presence of an aneurysm (n=5 patients). The mean post-embolization volume was 93.39 (± 253.11) cm³, with a mean volume reduction of 107.69 cm³ (± 267.33) per lesion or 53.59 % (± 28.27 %) (Figure 3). We had successful treatment of angiomyolipoma in 92% of cases : 20 (80%) with primary success in one session and 3 (12 %) with secondary success in two sessions.

3 patients underwent a second embolization with secondary success because of the persistence of a non-catheterized arterial pedicle during the first embolization (3 patients). In 2 patients, it was decided to wait to see the morphological and clinical outcome at follow-up, and embolization occurred during follow-up at 301 and 588 days. The third patient had a second embolization after 56 days, given the results of the previous patients with a second embolization. 3 patients had been embolized with other embolization agents before Onyx.

One patient, with TSC (Figure 4), had three previous embolization with microparticles

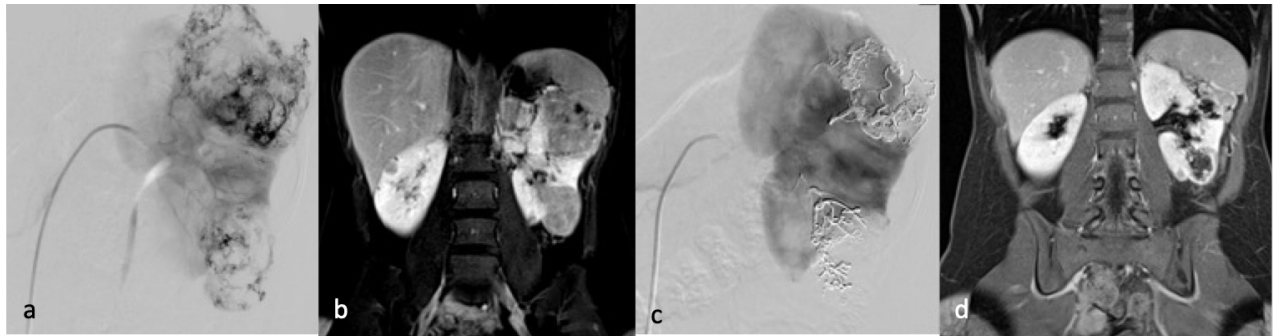


Figure 3. Selective arterial embolization (SAE) of two large left AML.

(a) Angiography shows two AML with dysplastic vascularization.

(b) MRI showing the two AML on coronal T1 FatSat VIBE Sequence with Gadolinium with hyposignal T1 aneurysms before SAE.

(c) Final angiographic control after SAE of the two arterial branches with ONYX 18 (6% EVOH) with technical success (lack of opacification of the AML)

(d) MRI showing the two AML on coronal T1 FatSat VIBE Sequence with Gadolinium after SAE, with a volume shrinkage of 83 % for the upper one and 49% for the lower one.

(700 and 900 microns) and supplemental coil occlusion before embolization with Onyx, at the treating radiologist's discretion. One other patient had a previous embolization with 900-micron microparticles. Finally, another patient had been embolized with two micro-coils in another center. The mean amount of Onyx per embolization was 1,22 mL (± 2.28). The average amount of Onyx used per patient was 1.42 (± 2.42) mL. 3 angiomyolipoma were embolized with Onyx 34 (12%) and 22 with Onyx-18 (88%). Two patients had a post-embolization surgery (8%). After multi-disciplinary conciliation meeting, and an AML regrowth by recruitment of neo-vessels, one patient had a total nephrectomy in the context of TSC. Subsequently, the patient also had an active bleeding within the nephrectomy lodge. Concerning the other patient, after a first embolization, there was a persistence of tumor vascularization resistant to embolization, from suprarenal, lumbar and diaphragmatic arterial branches, which was not safe to embolize considering the high risk of non-targeted embolization. An indication of left enlarged nephrectomy by subcostal laparotomy was therefore given after multi-disciplinary conciliation meeting. 80% of our patients (n=20) had general anesthesia versus 20% with hypnosisedation (n=5). The average dose of contrast injected by embolization was 53.54 (± 25.41) mL. The average dosimetry per embolization was 55.06 (± 52.07) Gy.cm².

OTHER OUTCOMES

Follow-up time, defined as the time from the first embolization to the last available imaging, was 448,56 (2-1750) days on average. None of the patients developed significant change in renal function following embolization. The recurrence rate was 4% and concerned only one patient with TSC for whom surgery had to be considered. There was no recurrence concerning sporadic AMLs. There was no rebleeding during the post-embolization follow-up of our patients. Pre-therapeutic imaging was mostly CT (60%, n=15) versus 40% by MRI (10

patients). Post-therapeutic imaging was mostly done by MRI (76%, n=19) rather than CT (24%, n=6) because of artifacts related to Onyx. None of the patients presented with acute bleeding or pain during follow-up. Disease-specific survival of the entire cohort was 100%. Two patients had a tumor volume reduction of less than 5%. One of them had radiological follow-up for only 2 days. The patient did not wish to continue the radiological follow-up but has been asymptomatic for almost 2 years now (no bleeding, no symptoms). Initial presentation was a hemorrhagic AML. The other patient had a 98-day follow-up with high-fat content AML. No rebleeding nor new symptoms were found in this patient.

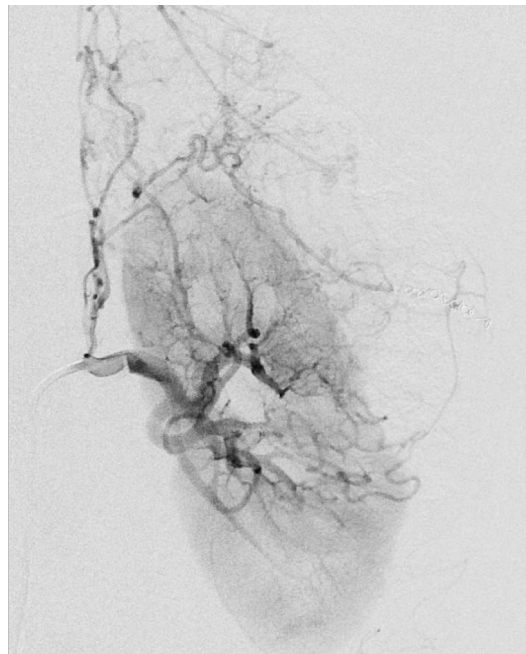


Figure 4. Arteriogram showing a large left renal angiomyolipoma (AML) with anarchic vascularization, as part of a Tuberous sclerosis complex in a patient of 32 years old.

COMPLICATIONS

Minor complications were recorded in three patients (12%) and major complications in three patients (12%). One patient had a non-targeted embolization of the renal parenchyma during embolization (minor complication). The Onyx was not correctly visible (on poor homogenization with tantalum powder). The non-target embolization represented 28% of renal parenchyma, with no alteration of renal function at follow-up. One other patient had a pseudo-aneurysm of the punctured femoral artery resulting in an additional day of hospitalization (minor complication). Doppler follow-up showed resolution of the latter after being successfully treated by ultrasound-guided compression and monitoring. One patient had a post-embolization syndrome, 48 hours after embolization, with further anti-inflammatory and analgesic treatment (minor complication). One patient had a renal artery dissection during

embolization, ultimately leading to non-target embolization of 20% of the kidney (major complication). The patient then had a pulmonary embolism and the appearance of a bilateral pleural effusion. She presented with hypovolemic shock due to massive retroperitoneal rupture of the tumor. She also developed a healthcare associated pyelonephritis (major complication). One other patient presented, 15 days after embolization, a superinfection of the embolization site with fistulization in the pyelocaliceal system, leading to lipuria (Figure 4). The patient was hospitalized with antibiotic and analgesic treatment (major complication). The AML drained itself almost completely into the pyelocaliceal cavities, conducting to a volume shrinkage of 99 %.

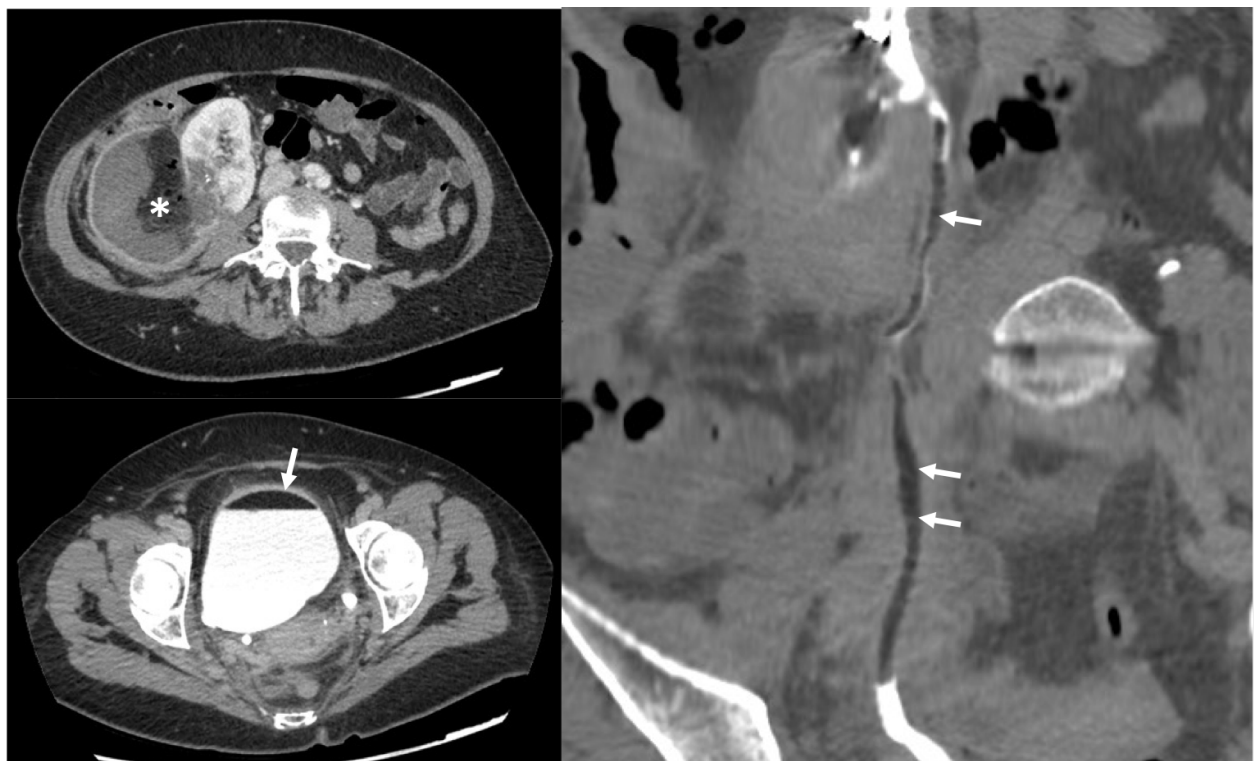


Figure 5. Post-embolization lipuria in a patient of 70 years old with a right angiomyolipoma
 (a) Intratumoral necrosis (*) on axial computed tomography with injection and urinary acquisition
 (b) Fat-supernatant indicating lipuria (white arrow) on axial computed tomography with injection and urinary acquisition
 (c) Intra-ureteral fat (white arrows) on coronal computed tomography with injection and urinary acquisition

DISCUSSION :

Our retrospective single-center study of SAE with EVOH shows its efficacy and safety in the management of angiomyolipoma. It has a high technical success rate, with few complications. To our knowledge, this study is the largest cohort study (n=24 patients) concerning SAE with EVOH with 25 AMLs and 29 embolizations. These excellent results have been achieved thanks to a thorough follow-up. The tumor shrinkage was significant, and no

patient experienced any effect on their renal function after SAE, neither rebleeding nor rupture during follow-up. We have shown that SAE of angiomyolipoma with Onyx results in an average volume reduction by half.

Angiomyolipoma are benign tumors whose main risk is bleeding, due to their dysplastic vascular component. Given their benign nature, treatments that preserve the renal parenchyma should be preferred. Historically, angiomyolipoma were systematically managed by surgery. Transarterial embolization was introduced in the 1980s as an interesting alternative because it specifically targets the dysplastic component of AML, with low complication rates¹⁵. By obstructing the tumor vasculature, it limits the risk of bleeding and stops tumor growth, which even becomes hypotrophic, allowing also the management of symptomatic angiomyolipoma due to their size. In the case of multiple lesions, notably in TSC, SAE is a favored alternative because it is superselective and allows sparing of the normal renal parenchyma, targeting only the tumor vasculature. The surgical indication should be reserved for SAE failures, for cases where embolization is too complex or if malignant evolution is suspected³³.

There is currently no consensus on the preferred use of an embolization agent in the management of angiomyolipoma, and no study has yet demonstrated the superiority of one. Microcoils and gelatin sponge are respectively permanent and temporary embolic agents that induce clot formation but are therefore dependent on a normal coagulation status with an increased risk of clinical failure with coagulopathy³⁴. Besides being clearly visible on imaging, usually controllable and easily deployable, coils could nonetheless be difficult to deploy throughout tortuous vessels^{35,36}. Particles are also dependent on thrombosis, but the lack of imaging visibility may conduct to reflux into nontarget vessels³⁷. They may also be shunted through large collateral vessels or acquired fistulae^{35,36}. Some studies^{35,38,39} have pointed to the occurrence of post-embolization hemorrhage or rebleeding with coils or micro-particles because of its technical limitations. As for N-butyl cyanoacrylate glue, it benefits from a high hemostasis effect with a low recurrent bleeding rate, but its vascular penetration can be unpredictable and requires substantial experience (high learning curve) to avoid technical complications¹⁷. Ethanol can also be used, with the help of a micro-balloon to avoid reflux⁴⁰, inducing a very distal, permanent capillary occlusion and tissue necrosis⁴¹. An opacifying agent such as lipiodol or is necessary for good visualization⁴². However, it could be difficult to advance a balloon catheter into a tiny feeding artery and the use of micro-catheter alone increase the risk of reflux and non-target embolizations⁴⁰. Besides, non-embolized arterial pedicles may lead to recruitment of new collaterals by the angiomyolipoma and lead to tumor regrowth. It is not sufficient to embolize the capillary bed

but also the proximal arterial pedicles which are usually responsible for new collaterals⁴³.

Onyx, due to its properties, would limit the risk of recurrence. It was historically used in neurovascular malformations²⁸ and has become popular for peripheral applications as a novel embolization agent. Due to its viscous, lava-like nature and slow polymerization, it allows precise control of embolization to reduce the risk of off-target embolization and infarction of healthy parenchyma²⁹. Many patients presenting with hemorrhage have an acquired coagulopathy, which does not affect the properties of Onyx, unlike coils for example³⁴, because it does not rely on the patient's ability to form thrombus. Moreover, EVOH is not adhesive in contact with arteries or compatible catheters, unlike glue for example³⁰ and allows a high vascular penetration because of its progressive and gradual solidification from the periphery to the center of the vessel lumen. Its non-absorption in blood makes the embolization definitive as it remains in the vessel, unlike ethanol, for example. The progression of the EVOH is made possible by the pressure applied on the injection syringe by the operator and not by blood flow. This ensures a very safe procedure, allowing the flow to be stopped instantly. The risk of reflux is therefore very limited if the injection is done slowly, allowing embolization of short arterial pedicles, which is usually counter-indicated in the use of cyanoacrylates for example. Onyx has a less extravascular inflammatory effect compared with cyanoacrylates, resulting in a more tolerable experience for patients^{17,28}. The addition of tantalum powder allows good visualization on angiography, without artifacts on MRI, unlike coils. Onyx-18 (6% EVOH) is generally used, due to its low viscosity compared to Onyx-34 (8% EVOH), for its greater vascular penetration.

However, angiolipoma could potentially grow. Although benign neoplasms, their size increase leads to an enhanced risk of rupture or being symptomatic¹¹. A 4-cm cut-off is generally used to indicate active treatment of AML according to Oesterling et al. in 1986⁵ and various studies^{4,5}. Nevertheless, this criterion has recently been questioned by several studies. Yamakado et al.¹⁰ showed that this criterion had a sensitivity and specificity of 100% and 38%, respectively, to predict AML's rupture. Rimon et al.⁴⁴ have shown that large AML with small vascular composition are less likely to bleed. We used this historical criterion but associated with other criteria such as the presence of aneurysms > 5 mm, symptomatology or on patient request. Some centers added other criteria of active treatment for AML : age, rate of growth, women planning pregnancy, patients requiring prolonged anticoagulation, and patients with no rapid access to an appropriate medical care facility^{8,45}. We found a significant statistical association ($p < 0.05$) between the presence of aneurysms at diagnosis and the symptomatological nature of AML, suggesting that dysplastic vasculature tend to be symptomatic as tumor growth, consistent with the pathophysiological data available on AMLs

in the literature.

Post-embolization tumor size reduction with Onyx was significant in our cohort, in agreement with values already presented in the literature. Two patients had a tumor volume reduction of less than 5%. The first patient had a radiological follow-up of only 2 days, and did not wish to continue the subsequent radiological follow-up. The patient has been contacted and had no symptoms or rebleeding 2 years after her embolization of an initially hemorrhagic AML. We therefore decided to keep this patient in our study since embolization was successful on the hemorrhagic risk and the symptomatology. The other patient had a 98-day follow-up with high-fat content AML. No rebleeding nor new symptoms were found in this patient. We suppose that this minor post-embolization size reduction was due to this high-fat content. Several studies^{17,46} showed that a low-fat content (< 50%) predicted greater volume reduction ($p < 0.001$), since SAE has a greater effect on highly vascularized components of AML.

Thus, because embolization is effective on the hypervascular portion of the angiomyolipoma responsible for the risk of bleeding, the measurement of the decrease in volume of AML may not be the best criterion for evaluating the effectiveness of embolization, especially in high-fat content tumors, which are less vascularized. Reduction of the non-fat component may be a more relevant criterion. Both myoid and vascular components should not enhance on postcontrast imaging after SAE⁴³, and pre/postcontrast MRI is probably the ideal modality. CT is not recommended because the tantalum powder contained within the Onyx (to aid fluoroscopic visualization) causes streak artefact. A large majority of our cohort patients were indeed followed by MRI after SAE. Standardized MRI follow-up could be suggested to optimize the analysis of post-embolization angiomyolipoma in our center.

We do not find that longer follow-up was associated with greater tumor volume reduction in our patients, contrary to Prigent et al.¹⁷. This may be due to confounding biases related to AML with high-fat content with longer follow-up, but also to the fact that tumors embolized several times have generally a modest reduction in volume and are followed-up for a longer period of time.

We had three minor complications in our cohort, including only one post-embolization syndrome. It is an inflammatory reaction caused by arterial embolization (regardless of the embolizing agent used), inducing fever and pain within 48 hours of embolization. Its occurrence in our cohort was particularly low, compared to other series with preventive PES treatment. Lin et al⁴⁷ showed in a meta-analysis of 653 patients, with 54% of PES, in 30 studies. Three major complications occurred in our cohort. One patient had a renal artery dissection during embolization, ultimately leading to non-target embolization of 20% of the kidney. In the

context of her hemorrhagic shock, there was a prior diffuse vasospasm of the visceral arteries, making navigation of endovascular catheters more delicate and more likely to cause endothelial damage. The patient then developed a healthcare associated pyelonephritis. It was probably due to the presence of a voluminous post-hemorrhagic perirenal hematoma, which was compressing the ureter, preventing urine from draining properly and promoting a local infection. Superinfection of large hematomas is also common in intensive care units. She also had a pulmonary embolism after embolization and the appearance of a bilateral pleural effusion. Transfusion is known to be associated with increased thromboembolic risk, due to increased blood viscosity with new red blood cells. Massive vascular filling during shock states is also known to favor the development of pleural effusions. She was discharged from the hospital with no deterioration in her quality of life. One other patient had a liquefaction of her AML with fistulization in the pyelocaliceal system, draining itself into the urinary tract. Liquefaction of the AML after SAE is secondary to ischemic necrosis and occurs regardless of the embolization agent used¹⁷.

Two patients underwent nephrectomy after SAE with Onyx (8%), as found in literature¹⁴. One had TSC with multiple AML regrowth and numerous embolizations with coils, microparticles and Onyx. Nephrectomy was assessed after multi-disciplinary conciliation meeting and it was the only case of tumor regrowth in our cohort. The surgical report describes a hemorrhagic kidney at the slightest manipulation with no visualization of the renal artery. Kuusk et al.⁴⁸ found that SAE is generally less effective than partial nephrectomy for tumors larger than 8 cm in agreement with the study of Chan et al.¹⁵ with AML larger than 10 cm. Their anarchic vascularity makes embolization more complex and less effective, with usually recurrent SAE¹³. Nevertheless, AML associated with TSC are frequently bilateral and a systematic nephrectomy would result in a significant loss of functional renal tissue, leaving embolization room for first-line treatment. Concerning the other patient who underwent nephrectomy, the persistence of tumor vascularization after SAE, from suprarenal, lumbar and diaphragmatic arterial branches, was not safe to embolize considering the high risk of non-targeted embolization. The risk of non-targeted ischemic lesions should be kept in mind when treating a tumor with multiple feeding arteries. This is consistent with the fact that the number of arterial pedicles was significantly associated with a secondary embolization in our cohort study.

Our cohort study confirms that SAE does not have a significant effect on renal function, as demonstrated previously^{14,17,29,40}. 3 patients underwent a second SAE because of the persistence of non-catheterized arterial pedicles during the first SAE, in keeping with the

literature^{14,15}. As put forward by Lee et al.³³, there are some usual technical difficulties associated with incomplete SAE tumors. Tumor vessels, being smaller than the microcatheters to be catheterized and tortuous vessels, making even microcatheters unable to follow them, constitute the two main aforementioned difficulties. Indeed, complete SAE in those cases could only be achieved by catheterizing a proximal renal branch supplying both the tumor and a large part of the non-targeted normal renal parenchyma. In routine practice, wishing to have a complete AML SAE must be balanced by the need to spare healthy renal parenchyma. As also explained by Lee et al.³³, our goal was to preserve renal function as much as possible while limiting the risk of tumor bleeding.

Besides, SAE with EVOH has some limitations : need for compatible microcatheters, use of DMSO, and the proper costs of the device mainly²⁶. DMSO solvent is obligatory to keep EVOH dissolved before injection and it can cause endothelial necrosis, pain and vasospasm in the event of quick injection^{27,26}. The usual doses injected during embolization are well below the toxic dose of DMSO. However, it should always be injected slowly and in a controlled manner to avoid vasospasm and endothelial necrosis. If the threshold dose of 200 mg/kg is exceeded, acute respiratory distress syndrome with severe pulmonary edema has already been reported⁴⁹ , probably due to an immuno-allergic reaction. EVOH also raises the local temperature and can generate acute burning pain. That is why most of our patients underwent general anesthesia and only 5 patients had hypnosedation. It is also required because it allows strict immobility for a precise and usually long procedure. In addition, Onyx need to be agitated for 15–20 minutes before use, which could be a potential limitation in case of life-threatening hemorrhage. Some centers like ours agitate vials before arrival of the patient to the angiography suite, to avoid additional loss of time. Moreover, the tantalum powder radiopacity may interfere with post-operative CT scan imaging, but is counteracted by the use of MRI follow-up. Strong garlic-like taste and breath smell during the first post-embolization day has been described¹⁶ and also experienced in our center. Sparks may also be produced during bipolar forceps ablation of an Onyx embolized angiomyolipoma due to the tantalum powder¹⁶. Finally, some authors highlight the high cost of Onyx as a potential limiting factor considering that compatible catheters are also more expensive than their more common counterparts^{16,26}.

Several limitations should be considered when interpreting the results of our study. The main limitation is its retrospective nature and relatively small cohort size. We only had one patient with TSC over 24 patients while they represent 20% of patients with angiomyolipoma in general population¹. The lack of strict inclusion and exclusion criteria may have also introduced sampling or selection bias. The most commonly Onyx concentration used was 6%

(Onyx-18), not allowing to study a possible link between Onyx concentration and AML size reduction or complications as we originally intended. Moreover, tumor volume was calculated using orthogonal measurements, which assume that the masses are ellipsoid. However, angiomyolipoma have various shapes and could be asymmetrical⁷, leading to possible inadequate volume estimation. Some centers used a standardized validated software program¹⁷ for volumetric analyses. Furthermore, active treatment was chosen at the discretion of the treating urologist and interventional radiologist rather than by a defined prospective protocol. The mean follow-up was rather short (442 days, 14,5 months) and varied considerably (2-1750 days). Patatas et al.⁵⁰ showed that the main volume reduction after SAE is attained in the first year, suggesting a minimum standardized follow-up of one year after embolization, in accordance with our results. Prospective randomized studies comparing Onyx versus different embolization agents or active treatment techniques would be necessary. However, angiomyolipoma being rare tumors, making such studies would be complex to implement.

CONCLUSION :

In conclusion, this article provides an evidence-based approach to support the treatment of AML with SAE using EVOH, in accordance with the literature. SAE with Onyx is feasible, effective and safe. It is well tolerated by patients and associated with minimal adverse events allowing preservation of renal function. Besides, as a minimally invasive technique, recurrent SAE is possible.

REFERENCES

1. Fittschen, A. *et al.* Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom. Imaging* **39**, 1009–1013 (2014).
2. P. Grawitz. P. Grawitz, “Demonstration Eines Grossen Angiomyolipomas der Niere,” *Dtsch Med Wochenschr*, Vol. 26, 1900, p. 290.
3. Fischer, W. Die Nierentumoren bei der Tuberosen Hirnsklerose. *Zeigl Beitr Pathol Anat Allg Pathol*, 50: 235, 1911.
4. Nelson, C. P. & Sanda, M. G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* **168**, 1315–1325 (2002).
5. Oesterling, J. E., Fishman, E. K., Goldman, S. M. & Marshall, F. F. The management of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* **135**, 1121–1124 (1986).
6. Avila, N. A., Kelly, J. A., Chu, S. C., Dwyer, A. J. & Moss, J. Lymphangioliomyomatosis: abdominopelvic CT and US findings. *Radiology* **216**, 147–153 (2000).
7. Bissler, J. J. & Kingswood, J. C. Renal angiomyolipomata. *Kidney Int.* **66**, 924–934 (2004).
8. Seyam, R. M. *et al.* Changing Trends in Presentation, Diagnosis and Management of Renal Angiomyolipoma: Comparison of Sporadic and Tuberous Sclerosis Complex-associated Forms. *Urology* **72**, 1077–1082 (2008).
9. Sasiwimonphan, K. *et al.* Small (<4 cm) renal mass: differentiation of angiomyolipoma without visible fat from renal cell carcinoma utilizing MR imaging. *Radiology* **263**, 160–168 (2012).
10. Yamakado, K. *et al.* Renal Angiomyolipoma: Relationships between Tumor Size, Aneurysm Formation, and Rupture. *Radiology* **225**, 78–82 (2002).
11. Ouzaid, I. *et al.* Active surveillance for renal angiomyolipoma: outcomes and factors predictive of delayed intervention. *BJU Int.* **114**, 412–417 (2014).
12. Hao, L. W., Lin, C.-M. & Tsai, S.-H. Spontaneous hemorrhagic angiomyolipoma present with massive hematuria leading to urgent nephrectomy. *Am. J. Emerg. Med.* **26**, 249.e3–5 (2008).
13. Kothary, N. *et al.* Renal angiomyolipoma: long-term results after arterial embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **16**, 45–50 (2005).
14. Ramon, J. *et al.* Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur. Urol.* **55**, 1155–1161 (2009).

15. Chan, C. K., Yu, S., Yip, S. & Lee, P. The efficacy, safety and durability of selective renal arterial embolization in treating symptomatic and asymptomatic renal angiomyolipoma. *Urology* **77**, 642–648 (2011).
16. Katsanos, K., Sabharwal, T., Ahmad, F., Dourado, R. & Adam, A. Onyx Embolization of Sporadic Angiomyolipoma. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **32**, 1291–1295 (2009).
17. Prigent, F.-V. *et al.* Selective Arterial Embolization of Renal Angiomyolipomas with a N-Butyl Cyanoacrylate-Lipiodol Mixture: Efficacy, Safety, Short- and Mid-Term Outcomes. *J. Clin. Med.* **10**, 4062 (2021).
18. Minervini, A. *et al.* Simple enucleation for the treatment of renal angiomyolipoma. *BJU Int.* **99**, 887–891 (2007).
19. Boorjian, S. A. *et al.* The role of partial nephrectomy for the management of sporadic renal angiomyolipoma. *Urology* **70**, 1064–1068 (2007).
20. Zhang, X. *et al.* Retroperitoneal laparoscopic nephron-sparing surgery for renal tumors: report of 32 cases. *Urology* **65**, 1080–1084; discussion 1084-1085 (2005).
21. Stein, R. J. *et al.* Robotic laparoendoscopic single-site surgery using GelPort as the access platform. *Eur. Urol.* **57**, 132–136 (2010).
22. Prevoo, W., van den Bosch, M. A. A. J. & Horenblas, S. Radiofrequency ablation for treatment of sporadic angiomyolipoma. *Urology* **72**, 188–191 (2008).
23. Byrd, G. F., Lawatsch, E. J., Mesrobian, H.-G., Begun, F. & Langenstroer, P. Laparoscopic cryoablation of renal angiomyolipoma. *J. Urol.* **176**, 1512–1516; discussion 1516 (2006).
24. Moorhead, J. D., Fritzsche, P. & Hadley, H. L. Management of Hemorrhage Secondary to Renal Angiomyolipoma with Selective Arterial Embolization. *J. Urol.* **117**, 122–123 (1977).
25. Villalta, J. D., Sorensen, M. D., Durack, J. C., Kerlan, R. K. & Stoller, M. L. Selective arterial embolization of angiomyolipomas: a comparison of smaller and larger embolic agents. *J. Urol.* **186**, 921–927 (2011).
26. Piacentino, F. *et al.* Non-Adhesive Liquid Embolic Agents in Extra-Cranial District: State of the Art and Review of the Literature. *J. Clin. Med.* **10**, 4841 (2021).
27. Bommart, S. *et al.* Transarterial ethylene vinyl alcohol copolymer visualization and penetration after embolization of life-threatening hemoptysis: technical and clinical outcomes. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **35**, 668–675 (2012).
28. Taki, W. *et al.* A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **11**, 163–168 (1990).

29. Urbano, J., Manuel Cabrera, J., Franco, A. & Alonso-Burgos, A. Selective arterial embolization with ethylene-vinyl alcohol copolymer for control of massive lower gastrointestinal bleeding: feasibility and initial experience. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **25**, 839–846 (2014).
30. Saeed Kilani, M. *et al.* Ethylene vinyl alcohol copolymer (Onyx®) in peripheral interventional radiology: indications, advantages and limitations. *Diagn. Interv. Imaging* **96**, 319–326 (2015).
31. Mayr, N. A. *et al.* Method and timing of tumor volume measurement for outcome prediction in cervical cancer using magnetic resonance imaging. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52**, 14–22 (2002).
32. Angle, J. F. *et al.* Quality Improvement Guidelines for Percutaneous Transcatheter Embolization. *J. Vasc. Interv. Radiol.* **21**, 1479–1486 (2010).
33. Lee, S.-Y. *et al.* Embolization of renal angiomyolipomas: short-term and long-term outcomes, complications, and tumor shrinkage. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **32**, 1171–1178 (2009).
34. Navuluri, R., Kang, L., Patel, J. & Van Ha, T. Acute lower gastrointestinal bleeding. *Semin. Interv. Radiol.* **29**, 178–186 (2012).
35. Khalil, A. *et al.* Pulmonary artery occlusion with ethylene vinyl alcohol copolymer in patients with hemoptysis: initial experience in 12 cases. *AJR Am. J. Roentgenol.* **198**, 207–212 (2012).
36. Sauk, S. & Zuckerman, D. A. Renal artery embolization. *Semin. Interv. Radiol.* **28**, 396–406 (2011).
37. Weldon, D. T., Burke, S. J., Sun, S., Mimura, H. & Golzarian, J. Interventional management of lower gastrointestinal bleeding. *Eur. Radiol.* **18**, 857–867 (2008).
38. Ao, M. *et al.* First case in China: Onyx for bronchial artery embolization in treatment of refractory massive hemoptysis in one case. *J. Thorac. Dis.* **5**, E98–E102 (2013).
39. Bharadwaz, A. & Madhab, G. Liquid Embolization with Onyx in a Technically Challenging Case of Acute Upper GI Bleeding. *Indian J. Surg.* **75**, 495–496 (2013).
40. Sawada, Y. *et al.* Transcatheter Arterial Embolization for Renal Angiomyolipoma Using a Micro-balloon Catheter and a Mixture of Ethanol and Lipiodol. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **40**, 1933–1939 (2017).
41. Soulen, M. C., Faykus, M. H., Shlansky-Goldberg, R. D., Wein, A. J. & Cope, C. Elective embolization for prevention of hemorrhage from renal angiomyolipomas. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **5**, 587–591 (1994).

42. Lee, W. *et al.* Renal angiomyolipoma: embolotherapy with a mixture of alcohol and iodized oil. *J. Vasc. Interv. Radiol. JVIR* **9**, 255–261 (1998).
43. Thulasidasan, N., Sriskandakumar, S., Ilyas, S. & Sabharwal, T. Renal Angiomyolipoma: Mid- to Long-Term Results Following Embolization with Onyx. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* **39**, 1759–1764 (2016).
44. Rimon, U. *et al.* Large renal angiomyolipomas: digital subtraction angiographic grading and presentation with bleeding. *Clin. Radiol.* **61**, 520–526 (2006).
45. Fernández-Pello, S. *et al.* Management of Sporadic Renal Angiomyolipomas: A Systematic Review of Available Evidence to Guide Recommendations from the European Association of Urology Renal Cell Carcinoma Guidelines Panel. *Eur. Urol. Oncol.* **3**, 57–72 (2020).
46. Hocquelet, A. *et al.* Long-term results of preventive embolization of renal angiomyolipomas: evaluation of predictive factors of volume decrease. *Eur. Radiol.* **24**, 1785–1793 (2014).
47. Lin, L. *et al.* Renal function, complications, and outcomes of a reduction in tumor size after transarterial embolization for renal angiomyolipomas: a meta-analysis. *J. Int. Med. Res.* **47**, 1417–1428 (2019).
48. Kuusk, T. *et al.* Treatment of renal angiomyolipoma: pooled analysis of individual patient data. *BMC Urol.* **15**, 123 (2015).
49. Murugesan, C. *et al.* Severe pulmonary oedema following therapeutic embolization with Onyx for cerebral arteriovenous malformation. *Neuroradiology* **50**, 439–442 (2008).
50. Patatas, K., Robinson, G. J., Ettles, D. F. & Lakshminarayan, R. Patterns of renal angiomyolipoma regression post embolisation on medium- to long-term follow-up. *Br. J. Radiol.* **86**, 20120633 (2013).

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

ROLLAND REMI (THÈSE N° 2022ANTI0823)

SUJET DE LA THESE : Évaluation de la sécurité, l'efficacité et du résultat à moyen terme de l'embolisation artérielle supersélective des angiomyolipomes (AML) en utilisant de l'alcool vinylique d'éthylène (EVOH), un agent d'embolisation copolymère liquide.

THESE EN MEDECINE SPECIALISEE, DES RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE (2022)

**MOTS CLEFS : ANGIOMYOLIPOMES, ONYX, COPOLYMERE D'ETHYLENE VINYLE
ALCOOL, EMBOLISATION**

OBJECTIF : Évaluer la sécurité, l'efficacité et le résultat à moyen terme de l'embolisation artérielle supersélective des angiomyolipomes (AML) en utilisant de l'Onyx (Copolymère d'alcool Éthylène Vinyle, EVOH) comme agent d'embolisation.

METHODE : Entre Juin 2013 et Mars 2022, 29 embolisations ont été réalisées chez 24 patients consécutifs (âge moyen : 53,86 ans ; 21 femmes et 3 hommes) avec 25 AMLs présentant un saignement, symptomatiques, ≥ 4 cm et/ou présentant un/des anévrisme(s) > 5 mm. Le volume moyen des AML avant embolisation était de 201cm³ (13.2 – 2539.81cm³). Les données recueillies comprenaient le suivi clinique et radiologique, la modification du volume de l'AML, la quantité et la concentration d'EVOH utilisée (6%, Onyx-18 ou 8%, Onyx-34), le taux de resaignement, la fonction rénale et le détail des complications liées à l'embolisation.

RESULTATS : Sur les 29 embolisations réalisées pour 25 AMLs, quatre ont été effectuées en urgence pour saignement. Chez un patient, l'embolisation de 2 AMLs différents a été réalisée. Une réduction de volume moyenne de 53,59 % (-3,2 - 99,1 %) des AMLs a été obtenue. Nous avons obtenu un succès technique de 100 %. La durée moyenne du suivi était de 446 jours (2-1735 jours), par évaluation clinique et IRM ou scanner. Un volume moyen de 0,5 ml (0,14-11 ml) d'Onyx a été injecté par AML sur les 25 traités. Une association statistique significative ($p < 0,05$) a été trouvée entre la présence d'anévrismes au moment du diagnostic et la nature symptomatologique des AMLs, ainsi qu'entre le taux d'embolisation secondaire et la présence de pédicules artériels multiples. Deux patients (8%) ont eu une néphrectomie après embolisation en raison de la taille tumorale pour l'un (Sclérose Tubéreuse de Bourneville) et de la persistance de pédicules artériels à haut risque d'embolisation non-cible pour l'autre. 3 AMLs ont eu une seconde embolisation (succès technique secondaire), en raison de la persistance de pédicules vasculaires non embolisés. Les taux de complications mineures et majeures étaient respectivement de 12 % et 12 %. Aucun resaignement ni altération de la fonction rénale n'a été dénoté. La survie spécifique à la maladie est de 100%.

CONCLUSION : L'embolisation artérielle super-sélective des AMLs par l'Onyx est sûre, efficace avec de bons résultats à moyen terme et réalisable en pratique courante.

JURY : Président : Professeure KOVACSIK

Juges : Professeur BEREGI

Professeur THURET

Professeur DE BAZELAIRE

Dr LOUBET
