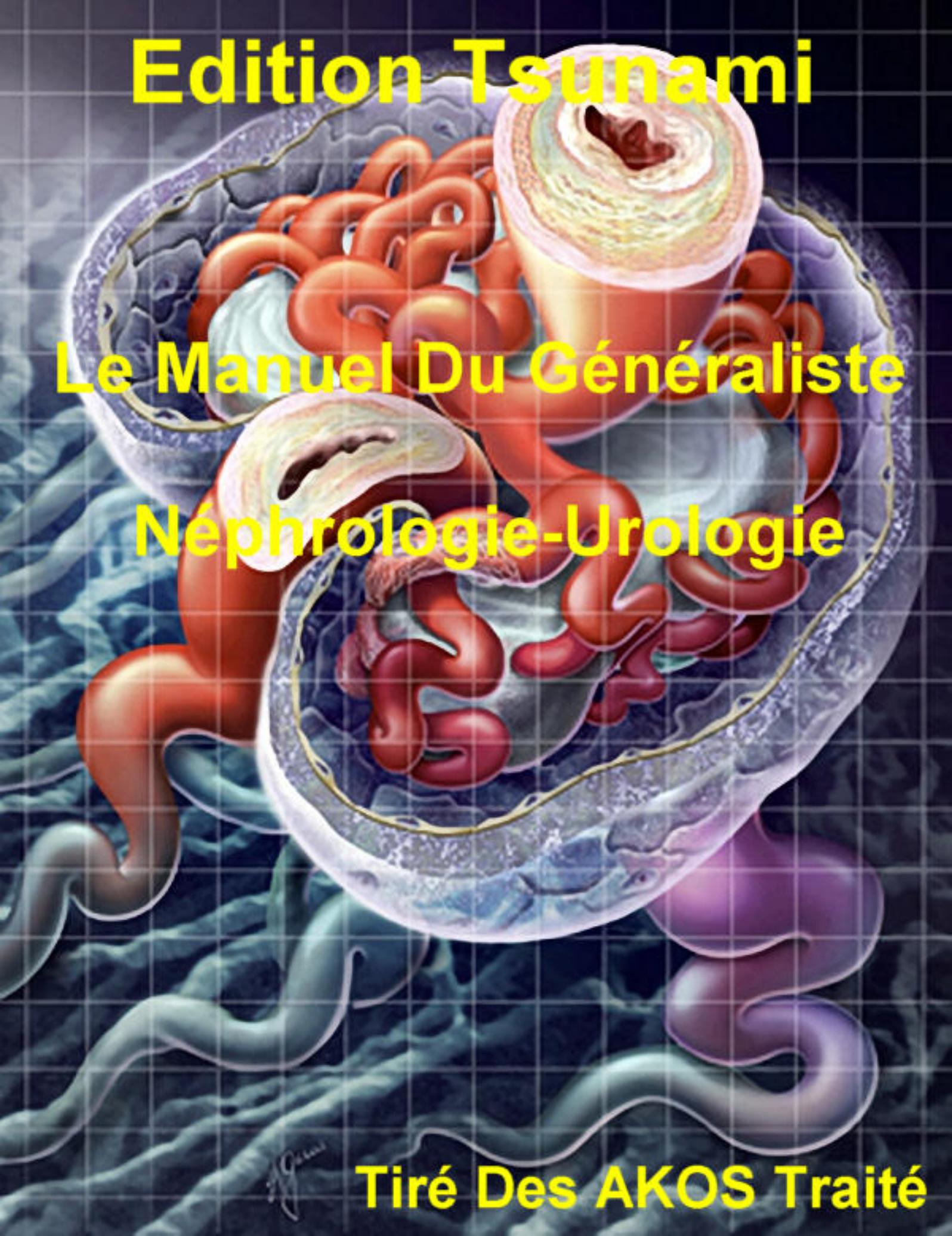


Edition Tsunami

Le Manuel Du Généraliste

Néphrologie-Urologie

Tiré Des AKOS Traité



Assembled By Tsunami

من صنع إليكم معروفا فكافئوه

Assembled B

فإن لم تجدوا ما تكافئونه

فادعوا له حتى تروا أنكم قد كافأتموه

Assembled By Tsunami

Assembled B

Assembled By Tsunami

Copyright

ANALYSE DES URINES

H IZZEDINE

L'examen des urines porte sur l'étude de leur volume, de leur coloration, de la protéinurie, de l'observation et de la numération au microscope des éléments figurés de l'urine, de l'étude bactériologique des urines. Des résultats de ces investigations et de leur confrontation avec les examens sanguins et les données cliniques, découlent des renseignements d'une valeur considérable pour aboutir au diagnostic des syndromes néphrologiques. L'examen des urines permet dans de très nombreux cas d'orienter précisément vers la lésion organique ou fonctionnelle caractérisant une néphropathie ou un désordre extrarénal.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : urine, bandelette urinaire, sédiment urinaire.

INTRODUCTION

L'urine est un témoin classique et incontournable dans les maladies rénales. Son analyse tant macroscopique que microscopique reste fondamentale.

ANALYSE MACROSCOPIQUE DES URINES

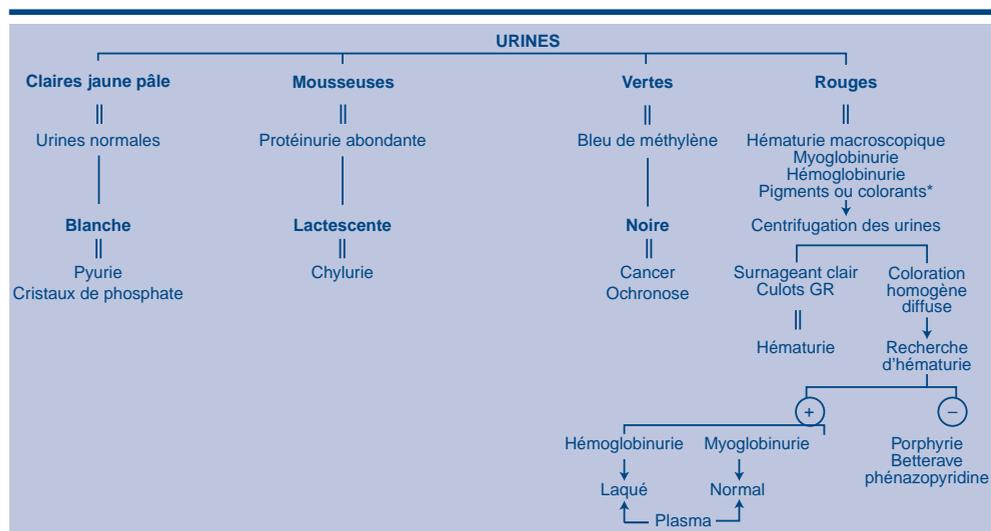
L'urine est normalement claire et de couleur jaune pâle. La coloration de l'urine est plus claire lorsque l'urine est diluée (par exemple après diurétiques), et plus foncée lorsque l'urine est concentrée, comme après une restriction hydrique nocturne. L'urine peut être anormalement colorée, ce qui traduit généralement un processus pathologique spécifique (fig 1).

L'urine peut être blanche, comme en cas de présence d'une pyurie (cf infra) ou de cristaux de phosphate. Dans ce dernier cas, le trouble disparaît après adjonction de quelques gouttes d'acide acétique. Cette situation n'est pas pathologique et reflète l'apport alimentaire riche en phosphate.

L'urine mousseuse témoigne de la présence d'une protéinurie abondante qui diminue la tension de la surface (de façon analogue aux détergents).

L'urine lactescente, souvent par intermittence et rythmée par les repas, traduit la présence de globules graisseux dans l'urine. La lipidurie atteint 2 à 40 g/L. Cette chylurie traduit une communication directe des lymphatiques avec le bassinet ou l'uretère. La cause la plus fréquente de chylurie est la filariose à *Wuchereria bancrofti* surtout observée en Chine, dans le nord du Japon et le Pacifique sud. Il existe aussi des causes non parasitaires (malformations lymphatiques et obstruction du canal thoracique).

L'urine peut être verte après l'administration de bleu de méthylène ou d'amitriptyline.



1 Aspect macroscopique des urines.

* Colorants responsables d'urines rouges : colorations endogènes (porphyrie, alcaptonurie, pigments biliaires, mélanurie) ; colorations médicamenteuses : analgésiques (phénacétine, antipyrine) ; antibiotiques (rifampicine, métronidazole, nitrofurantoïne) ; anticoagulants (phényndione, coumadine) ; anticonvulsivants (phénytoïne) ; colorations végétales (betteraves, paprika, certains colorants alimentaires).

L'urine peut être noire dans certains cancers ou l'ochronose.

L'urine peut enfin être rouge.

La coloration de l'urine en blanc, vert ou noir est extrêmement inhabituelle. En revanche, la coloration rouge ou brunâtre de l'urine peut être observée dans plusieurs conditions cliniques : hématurie macroscopique, myoglobinurie et hémoglobinurie, excrétion de différents pigments endogènes ou de colorants alimentaires ou médicamenteux.

Hématurie macroscopique

La couleur par elle-même ne reflète pas directement la quantité de sang présente, puisque 1 mL de sang par litre d'urine est suffisant pour induire une modification visible de la couleur de l'urine. L'urine est typiquement rouge à rosée au

cours d'une atteinte extraglomérulaire. Une telle coloration peut également être observée avec certaines lésions glomérulaires. En revanche, une coloration brunâtre « coca-cola » des urines suggère la combinaison d'un temps de transit prolongé à travers le néphron et d'un pH urinaire acide aboutissant à la formation de méthémoglobine qui a cette couleur particulière. Cet aspect est donc plus évocateur d'une origine glomérulaire. Celle-ci est par exemple de la coloration dite « bouillon sale » des urines au cours du syndrome néphritique aigu.

Myoglobinurie

La myoglobine circulante est une protéine de petit poids moléculaire qui est librement filtrée par le glomérule et qui peut apparaître dans l'urine en grande quantité (rhabdomyolyse). L'urine est alors trouble ou claire mais avec généralement une

couleur brune. Après centrifugation de l'urine, le surnageant reste coloré et réagit positivement avec test à la benzidine, même en l'absence de globules rouges.

La myoglobulinurie est une cause importante d'insuffisance rénale aiguë qui peut être évitée par l'administration précoce et abondante de solutés salés et alcalins. Il est important d'identifier la cause de la rhabdomyolyse. Les désordres métaboliques qui prédisposent à la rhabdomyolyse sont l'hypophosphatémie, l'hypothermie et l'hypokaliémie, qui nécessitent des traitements spécifiques. D'autres causes fréquentes de rhabdomyolyse sont les convulsions généralisées, l'exercice musculaire intense et les déficits génétiques de certaines enzymes musculaires.

Hémoglobinurie

L'hémoglobinurie résulte de l'hémolyse intravasculaire, et survient lorsque la capacité de l'haptoglobine à lier l'hémoglobine libre est dépassée. La coloration de l'urine varie entre le rose et le noir.

L'hémoglobinurie est une cause importante d'insuffisance rénale aiguë qui peut être évitée par l'administration précoce et abondante de solutés salés et alcalins. Il est important d'identifier la cause de l'hémolyse intravasculaire aiguë, qui peut engager le pronostic vital même en l'absence d'insuffisance rénale aiguë.

Betteravurie

La coloration rouge de l'urine après ingestion de betteraves (betteravurie) survient chez environ 15 % des individus et est liée à l'excrétion d'un pigment rougeâtre, la bétalaine, du fait d'une augmentation de l'absorption intestinale de la betterave. De plus, cette sécrétion urinaire de betterave ne survient pas chez les patients avec une iléostomie, suggérant que le site de l'absorption est le côlon. La bétalaine est protégée par les agents réducteurs tels que l'oxalate, et au contraire décolorée par les ions ferriques, l'acide hydrochlorique et les bactéries du côlon. Ceci explique les différentes conditions au cours desquelles une betteravurie est plus susceptible de survenir : les déficits en fer qui, lorsqu'ils sont corrigés, limitent la coloration anormale de l'urine ; les achlorhydries liées à l'anémie de Biermer ; l'ingestion concomitante d'aliments contenant des oxalates.

Alcaptonurie

Il s'agit d'une maladie métabolique très rare caractérisée par l'élimination accrue d'acide homogentisique : l'urine est claire à l'émission et devient rapidement brun foncé à l'air.

ANALYSE MICROSCOPIQUE DES URINES

● Bandelettes urinaires

Bandelette urinaire et dépistage en néphrologie

La bandelette urinaire permet le dépistage à grande échelle d'une atteinte rénale, en raison de sa sensibilité, de sa simplicité, et de son coût relativement modeste. La bandelette urinaire devrait être utilisée de façon systématique en dépistage à

tous les patients à hauts risques de pathologie rénale, comme le recommande l'ensemble de Sociétés savantes et l'Agence nationale d'analyse et d'évaluation des soins (ANAES).

Les bandelettes réactives urinaires sont actuellement très sensibles, et détectent des valeurs à la limite de la normalité. En raison de cette extrême sensibilité, les bandelettes sont susceptibles de générer des faux-positifs, d'autant qu'en réalité en raison de la simplicité d'utilisation, l'utilisateur n'accorde pas toujours la rigueur nécessaire à une manipulation apparemment banale. C'est cette grande sensibilité de la bandelette urinaire qui lui permet de jouer pleinement son rôle de dépistage. La bandelette urinaire a rempli son rôle lorsque, sur la cohorte initiale des prélèvements urinaires, elle a permis d'éliminer en toute sécurité les urines « négatives ». Les réactions nettement positives sont généralement confirmées par les examens complémentaires ultérieurs. Les réactions traces, générées par de nombreux faux-positifs permettent aussi parfois de dépister des sujets réellement atteints.

Les examens par les bandelettes urinaires peuvent être réalisés aussi bien au cabinet du médecin que dans un centre de médecine préventive. Les bandelettes sont polyvalentes et permettent d'évaluer simultanément plusieurs paramètres.

Précautions

Les bandelettes doivent être conservées dans un flacon hermétique, clos, à une température inférieure à 30 °C mais jamais au réfrigérateur. Ces bandelettes ne doivent pas être exposées aux agents physiques (lumière solaire, chaleur), ni aux agents ou vapeur chimiques. Il ne faut pas utiliser des bandelettes dont l'une des plages est décolorée ou au contraire noircie. Il ne faut pas tester une urine qui serait restée à la température ambiante et donc rapidement contaminée par des bactéries extérieures. Pour le recueil de l'urine, il faut utiliser des récipients propres et bien lavés. Il ne faut pas utiliser de conservateur de l'urine. Toute contamination de la surface de travail et des flacons qui sont amenés à recevoir l'urine (détergent) doit être évitée. L'influence de médicaments ou de métabolites de médicaments sur le test n'est pas toujours connue. En cas de doute, il faut refaire le test après arrêt du traitement.

Mode d'emploi

Obtenir une urine fraîche homogénéisée mais non centrifugée, c'est-à-dire après toilette génitale et en recueillant les urines du milieu de jet. Pour certains tests, comme la recherche de nitrite, la réponse est surtout valable sur les premières urines du matin.

La manipulation est simple : l'observateur retire une bandelette du flacon qui doit être immédiatement refermé. Il ne doit pas toucher les zones réactives avec ses doigts, il faut immerger brièvement la bandelette (1 seconde au maximum dans l'urine) de manière à ce que toutes les zones réactives soient en contact de l'urine. La bandelette doit être égouttée en passant le bord de la bandelette contre le rebord du récipient. Le bord de la bandelette est tapoté brièvement 1 seconde environ sur une surface absorbante, la bandelette est maintenue en position horizontale pour empêcher toute interférence entre les plages

réactives et/ou la contamination de l'urine par les doigts. La lecture est faite en rapprochant la bandelette de l'échelle colorimétrique visuellement. Des appareils basés sur le principe de photomètre à réflexion peuvent permettre d'automatiser et d'obtenir une évaluation plus objective des résultats. Dans tous les cas, le temps de lecture doit être rigoureusement observé. Avec les bandelettes actuelles, le temps de lecture est aux alentours de 60 secondes (60 à 120 secondes pour la détection des leucocytes).

Interprétation des plages pour les différents marqueurs

pH : la zone réactive contient deux indicateurs, habituellement le rouge de méthyl et le bleu de bromothymol. Les valeurs de pH mesurées vont de 5 à 9.

Glucose : le glucose est mis en évidence par une réaction spécifique à la glucose oxydase-peroxydase avec une limite de détection pratique de 0,4 g/L (soit 2,2 mmol/L). Le test est indépendant du pH urinaire et n'est pas influencé par la présence de corps cétoniques. L'influence de l'acide ascorbique est largement éliminée actuellement : pour une concentration en glucose de 1 g/L ou plus, il n'y a pas de résultat faussement négatif. En revanche, des traces d'antiseptique (très oxydant) dans le récipient de l'urine peuvent conduire à des résultats faussement positifs pour le glucose.

Corps cétoniques : les corps cétoniques sont mis en évidence sur le principe de la réaction de Legal, avec une limite de détection de l'acide acétylacétique de 0,05 g/L ou encore 0,5 mmol/L. Le test est moins sensible à l'acétone. Les phénylcétones et les phtaléines donnent des teintes rouges qui se distinguent toutefois nettement des couleurs violettes obtenues avec les corps cétoniques. Le captopril et le mesna (mercapto-2-éthane-sulfonate de sodium) et d'autres substances contenant des groupes sulfhydryles peuvent conduire à des résultats faussement positifs.

Leucocytes : le test met en évidence l'activité des estérases granulocytaires. L'hydrolyse d'un ester indoxyle par ces enzymes conduit à la formation d'indoxyle qui réagit avec un sel de diazonium et donne une couleur violette. La couleur de la zone réactive peut être classée sans équivoque après 60 secondes dans l'une des catégories : négative, ou environ 10 à 25 leucocytes/μL ; ou positive > 25 leucocytes/μL. La lecture est cependant mieux appréciée après 2 minutes. Les bactéries, les *Trichomonas* ainsi que les érythrocytes urinaires ne réagissent pas dans ce test. Le formaldéhyde (agent conservateur) et les médicaments contenant de l'imipénème, du méropénème et de l'acide clavulinique peuvent conduire à des réactions faussement positives. Si les échantillons d'urines sont fortement colorés, par exemple par la bilirubine ou la nitrofurantoïne, la couleur de réaction de la zone réactive peut être masquée par la coloration propre de l'urine. Une protéinurie abondante (plus de 5 g/L) ou une glucosurie > 20 g/L ralentissent la coloration de la zone réactive. De fortes doses quotidiennes de céphalexine et de gentamycine peuvent conduire à une atténuation de la couleur de réaction.

Nitrites : le test repose sur le principe de la réaction de Griess, spécifique de nitrites. Il met en évidence la conversion de nitrates en nitrites, et donc indirectement la présence de germes nitrites positifs, habituellement des entérobactéries présentes dans

l'urine. Une coloration rose à rouge de la zone réactive indique une bactériurie significative avec une limite de détection de 0,5 mg/L, soit 11 $\mu\text{mol/L}$. Ce test peut être faussé par un apport alimentaire important en nitrates (salaison, légumes verts). Inversement, il est faussement négatif lorsque le nombre de colonies est insuffisant dans l'échantillon. En pratique, un séjour prolongé de l'urine dans la vessie, 4 à 8 heures, est la condition pour atteindre un pourcentage de détection élevé.

L'antibiothérapie doit être suspendue 3 jours avant le test. Des quantités importantes d'acide ascorbique (vitamine C) peuvent conduire à des résultats par défaut ou faussement négatifs pour les nitrites. Les substances qui deviennent rouges en milieu acide, par exemple la phénazopyridine, peuvent conduire à des résultats faussement positifs ou à une coloration rougeâtre de la zone réactive pour les nitrites.

Protéines : le test est basé sur le principe de l'erreur protéique des indicateurs de pH. Le test est particulièrement sensible à l'albumine avec une limite de détection de 60 mg/L, mais il n'a qu'une faible détection pour les autres fractions protéiques, notamment les globulines et les chaînes légères d'immunoglobuline. La quinine, la quinidine, la chloroquine et le tolbutamide ainsi qu'un pH élevé jusqu'à 9 n'influencent pas le test. En revanche, des résultats faussement positifs peuvent être induits à la suite de perfusions de polyvinylpyrrolidone (succédané du plasma sanguin) ou s'il reste des traces d'antiseptique à groupement ammonium quaternaire ou de chlorhexidine dans le récipient de recueil de l'urine. Les substances qui deviennent rouges en milieu acide, par exemple la phénazopyridine peuvent conduire à des résultats faussement positifs ou à une coloration rougeâtre de la zone réactive pour les nitrites et les protéines.

Sang : l'hémoglobine et la myoglobine catalysent l'oxydation de l'indicateur par l'hydroperoxyde organique contenu dans la zone réactive. Les bandelettes actuelles comportent deux échelles colorimétriques distinctes, l'une pour les érythrocytes, l'autre pour l'hémoglobine. Des points verts plus ou moins denses sur la zone réactive jaune indiquent la présence d'érythrocytes intacts, avec une limite de détection pratique de cinq érythrocytes/ μL . L'hémoglobine, les érythrocytes lysés et la myoglobine sont mis en évidence par une coloration verte homogène de la zone réactive avec une limite de détection de l'hémoglobine correspondant à 10 érythrocytes/ μL . Des traces d'antiseptique (très oxydant) dans le récipient de l'urine peuvent conduire à des résultats faussement positifs pour le sang.

Validité

L'examen par bandelettes multiréactives est un moyen commode de dépister les principales anomalies cytologiques ou biochimiques de la composition de l'urine. Par principe, aucun diagnostic ou traitement ne doit être établi sur la base du résultat d'un test isolé.

Un examen pratiqué dans des conditions rigoureuses et qui se révèle totalement négatif permet d'exclure raisonnablement une protéinurie significative, une hématurie ou une leucocyturie, et permet de ne pas prescrire d'examen cyto-bactériologiques urinaires en l'absence de contexte clinique évocateur.

Inversement, toute anomalie de l'examen par les bandelettes impose une confirmation et des précisions par des examens biologiques appropriés obligatoirement réalisés au laboratoire.

Il convient aussi de rappeler que la bandelette détecte une éventuelle anomalie de concentration d'une substance dans l'urine. Des interprétations erronées peuvent être liées au débit urinaire, variable d'un individu à l'autre. Ainsi par exemple, la détection de la protéinurie par la bandelette permet de dépister une concentration d'albumine urinaire d'environ 50 à 60 mg/L. Une telle concentration (et donc un virage de la bandelette à 1+) peut être obtenue pour une protéinurie physiologique (< 15 mg/jour) sur des urines très concentrées. Inversement, une protéinurie pathologique et peu abondante, par exemple 500 mg/jour peut ne donner qu'une réactivité faible (traces) si les urines sont très diluées en raison d'une diurèse > 3 L/jour

● Anomalies du sédiment urinaire

Connaître la composition des éléments normaux et anormaux de l'urine. Savoir définir le sédiment urinaire « normal ».

Généralités

L'analyse de l'urine doit être faite sur un échantillon d'urine fraîche 30 à 60 minutes après la miction. Les organes génitaux externes doivent d'abord être nettoyés pour éviter la contamination par des sécrétions locales. Un recueil en milieu de jet est souhaitable. Le moment du cycle menstruel doit aussi être noté. L'urine fraîche est centrifugée à 3 000 tours par minute pendant 3 à 5 minutes. Le surnageant est transféré dans un autre tube et le sédiment remis en suspension puis transféré sur une lame avec une pipette et couvert d'une lame.

Le sédiment urinaire doit être examiné au microscope, objectif à faible grossissement et en faible obscurité. Un objectif sec assurant un plus fort grossissement ($\times 100$) peut être ensuite utilisé pour identifier les cylindres et les cellules présentes.

Sédiment urinaire normal

En dehors d'une très faible quantité de protéines, l'urine normale contient jusqu'à un million d'érythrocytes, trois millions de cellules leucocytaires ou épithéliales et 10 000 cylindres presque tous hyalins éliminés quotidiennement. En pratique, ces quantités normales peuvent être appréciées par la réalisation d'un compte d'Addis, c'est-à-dire la mesure du débit des éléments figurés (hématies et leucocytes) exprimé par minute. Cette mesure est réalisée par comptage des éléments figurés éliminés pendant une période de 2 à 3 heures. Normalement, le débit des hématies est inférieur à 5 000 éléments/minute ou 5 éléments/mL ou mm^3 . Le débit normal des leucocytes est inférieur à 5 000 éléments/minute ou 5 éléments/ mm^3 ou mL. Lorsque ces deux valeurs sont supérieures à 10 000 éléments/minute, ceci est considéré comme pathologique et généralement associé à une maladie rénale. Le comptage des éléments figurés de l'urine peut être plus simplement réalisé par l'examen d'un échantillon d'urine au microscope (examen cytologique de l'urine). Normalement, il y a zéro à quatre leucocytes, zéro à deux érythrocytes par champ. La présence de plus de cinq érythrocytes ou cinq leucocytes par champ est très fortement suggestive d'atteinte rénale significative. Occasionnellement, des cristaux d'oxalate de

calcium, d'acide urique ou de phosphate peuvent être observés, dépendant essentiellement du pH urinaire.

Cylindres

Les cylindres représentent des agglomérats de protéines et de cellules précipitées et formés dans la lumière tubulaire. Ces cylindres ont donc une forme cylindrique et des bords réguliers comme ceux de la lumière tubulaire où ils sont formés. Ces caractéristiques distinguent les cylindres d'autres débris ou cellules disposés en amas irréguliers. Tous les cylindres ont une matrice organique composée essentiellement de mucoprotéine de Tamm-Horsfall. Les cylindres sont généralement formés dans les tubes collecteurs dans lesquels l'urine est plus concentrée et la plus acide. La stase urinaire, ainsi qu'un débit urinaire faible favorisent également la formation des cylindres. Les cylindres peuvent être « hyalins », « cellulaires » ou « granuleux ». Lorsque la lumière ne comporte pas de cellule, le cylindre est composé presque exclusivement de matrice. Ces cylindres sont appelés cylindres hyalins et n'ont aucune valeur diagnostique.

En revanche, des cylindres urinaires peuvent survenir lorsque des leucocytes, des globules rouges ou des cellules épithéliales sont présents dans la lumière tubulaire ; ces cellules peuvent précipiter avec la protéine de Tamm-Horsfall et former des cylindres cellulaires. Ces cylindres ont une grande valeur sémiologique, car ils identifient le rein comme la source de ces cellules. Par exemple, des leucocytes peuvent passer dans l'urine à n'importe quel point de l'arbre urinaire depuis le rein jusqu'à la vessie ou l'urètre. Cependant, la présence de cylindres contenant des leucocytes (appelés cylindres leucocytaires) indique l'inflammation au niveau du rein.

Les cylindres granuleux peuvent s'observer lorsqu'il existe des débris cellulaires dans le tubule. Les cylindres granuleux sont aussi susceptibles de se former à la suite de l'agrégation de diverses protéines plasmatiques présentes dans l'urine, et peuvent donc se voir dans n'importe quelle situation associée à une protéinurie.

Cellules

■ Érythrocytes

L'hématurie peut être microscopique et alors seulement observée sous le microscope, ou macroscopique et visible à l'œil nu. Les causes les plus fréquentes d'hématurie chez l'adulte sont extrarénales et sont représentées par les calculs urinaires, les traumatismes, les affections prostatiques, et en particulier chez l'homme au-delà de 50 ans, le cancer de la prostate, de la vessie ou du rein. Il en résulte que chez les patients plus âgés, en particulier s'ils sont fumeurs, il est nécessaire de recourir à une investigation radiologique et urologique exhaustive comprenant notamment une cystoscopie, pour exclure un cancer. Bien que moins fréquent, le saignement glomérulaire est important à reconnaître car il permet d'éviter ces procédures diagnostiques invasives. Plusieurs éléments peuvent permettre de distinguer un saignement glomérulaire d'un saignement extraglomérulaire :

■ cylindres hématiques : la présence de cylindres hématiques a en pratique valeur diagnostique de glomérulonéphrite ou de vascularite rénale.

Inversement, l'absence de cylindre hématique en cas d'hématurie ne permet pas d'exclure une atteinte glomérulaire ;

■ **morphologie des érythrocytes** : l'hématurie glomérulaire est typiquement caractérisée par des érythrocytes fragmentés, dysmorphiques, avec des aspérités, des excroissances et des pertes segmentaires de membrane. Ces altérations morphologiques des globules rouges résultent à la fois du traumatisme mécanique lors du passage dans le capillaire glomérulaire, et du traumatisme osmotique lorsque les érythrocytes passent à travers les différents segments du néphron. Par comparaison, les érythrocytes réguliers, arrondis, uniformes en taille et en forme (comme dans un frottis sanguin normal périphérique) sont plus probablement d'origine extrarénale, provenant du pelvis, de l'uretère, de la vessie, de la prostate ou de l'urètre.

■ **Leucocytes**

Des leucocytes urinaires altérés (pyurie) sont habituellement témoins d'infection ou d'inflammation sur un point quelconque de l'arbre urinaire. Les cylindres leucocytaires permettent de localiser la lésion au niveau du rein, comme dans la pyélonéphrite aiguë (infection du parenchyme rénal) ou au cours de maladie tubulo-interstitielle, comme une néphropathie interstitielle aiguë.

Les polynucléaires neutrophiles sont les cellules leucocytaires habituellement prédominantes dans

l'urine. Cependant, d'autres types de leucocytes peuvent être observés, comme les éosinophiles qui présentent la plus grande signification diagnostique potentielle. L'éosinophilurie peut être recherchée par des colorations spéciales, comme la coloration de Hansel ou la coloration de Wright. L'éosinophilurie est fréquemment présente au cours des néphropathies interstitielles aiguës immunoallergiques, en particulier dans les formes secondaires aux médicaments. Elle n'est cependant pas pathognomonique de cette situation.

■ **Cellules épithéliales et lipidurie**

De rares cellules épithéliales rénales sont normalement excrétées dans l'urine, ce qui reflète le remplacement cellulaire physiologique. Des cellules épithéliales en plus grand nombre peuvent être éliminées dans l'urine au cours de maladies rénales diverses, notamment les maladies tubulo-interstitielles et les néphropathies glomérulaires avec protéinurie. Dans le dernier cas, les cellules tubulaires peuvent présenter une dégénération « graisseuse » traduite par l'apparition de gouttelettes lipidiques dans le cytosol.

La seule façon d'être certain de l'origine rénale de cellules épithéliales est leur mise en évidence au sein des cylindres.

Les gouttelettes lipidiques peuvent aussi être libres dans l'urine, et peuvent alors être identifiées par l'observation de l'urine en lumière polarisée. La graisse est biréfringente et donne une apparence

caractéristique, dite en croix de Malte. Cette situation ne survient que lorsque les maladies glomérulaires permettent le passage glomérulaire de macromolécules normalement non filtrées. C'est ainsi que la lipidurie est essentiellement témoin de néphropathie glomérulaire chronique.

■ **Cristaux**

Un grand nombre de cristaux peuvent être observés dans le sédiment urinaire, leur présence dépendant de la composition de la concentration et de l'acidité urinaire. Par exemple, l'acide urique tend à précipiter dans une urine acide (pH < 5,5), alors que les sels de phosphate précipitent en urine alcaline (pH > 7,0). En revanche, la solubilité de l'oxalate de calcium est indépendante du pH urinaire.

Les cristaux urinaires peuvent être observés chez des sujets normaux et n'ont habituellement pas de signification diagnostique. La seule exception majeure est la présence de cristaux de cystine avec leur forme caractéristique hexagonale. Ces cristaux sont uniquement observés chez des patients ayant une cystinurie, une maladie héréditaire, caractérisée par une anomalie de la réabsorption proximale de cystine, une augmentation de l'excrétion urinaire de cystine et la formation de calculs cystiniques.

Références

- Meyrier A. Maladies rénales de l'adulte. Paris : Éditions Ellipses, 1993.
- Nouveau programme d'internat 2002. Séméiologie néphrologique – NephroHUS online (accédé sept 2002) à l'adresse <http://www.nephrohus.org>

Hassan Izzedine : Chef de clinique-assistant.

Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H Izzedine. Analyse des urines.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0475, 2003, 4 p

BASES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA PRESCRIPTION MÉDICALE CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RÉNAL

V LAUNAY-VACHER

Du fait de la fréquence de l'insuffisance rénale, détaillée par ailleurs dans cet ouvrage, dont il est important de prendre conscience, le praticien est souvent confronté au problème de la prescription de médicaments chez des patients dont la fonction rénale est altérée. Le seul ouvrage de référence est le Vidal® dans lequel ce thème est dans la majorité des cas peu ou pas traité dans la rubrique « Posologie et Mode d'administration ». Reste alors à se reporter au paragraphe « Pharmacocinétique » de la monographie, dont l'interprétation est parfois délicate. Dans cet article sont résumées les bases de la pharmacocinétique des médicaments qu'il est nécessaire de connaître pour mieux appréhender les principes de l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : adaptation de la posologie, insuffisance rénale, pharmacocinétique.

INTRODUCTION

Le Dictionnaire Vidal®, outil de référence pour la prescription des médicaments, présente les résumés des caractéristiques du produit des médicaments disponibles sur le marché français. Pour la plupart, ces monographies comportent un alinéa intitulé « Pharmacocinétique » et un autre intitulé « Pharmacodynamie ». La pharmacocinétique est définie par « l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme » et la pharmacodynamie par « l'étude des mécanismes d'action des médicaments dans l'organisme ». Plus simplement, ces deux termes peuvent également être qualifiés comme « l'influence de l'organisme sur le médicament » (pharmacocinétique) et « l'influence du médicament sur l'organisme » (pharmacodynamie). Les représentations graphiques typiques représentent la courbe des concentrations plasmatiques du médicament en fonction du temps après l'administration pour la pharmacocinétique et la courbe de l'effet pharmacologique induit par le médicament en fonction du temps après l'administration pour la pharmacodynamie.

S'il est vrai que le profil pharmacodynamique de certains médicaments peut être modifié chez le patient insuffisant rénal du fait de modifications de la sensibilité de certains récepteurs pharmacologiques par exemple, les modifications de la pharmacocinétique sont sans conteste les plus flagrantes et les plus importantes en termes de maniement du médicament, car ce sont elles qui nécessitent d'adapter la posologie chez ces patients. C'est la raison pour laquelle il a été décidé de réaliser un article sur ce thème dans le cadre de cet ouvrage. Après avoir défini dans leurs grandes lignes les différents paramètres de la pharmacocinétique des médicaments sont détaillées les modifications de la pharmacocinétique liées à l'insuffisance rénale et les

modalités de l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal.

PHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS

Une fois les expérimentations précliniques réalisées (in vitro, ex-vivo et chez l'animal), le développement clinique d'un médicament débute par l'étude de son comportement chez l'homme. Ces premières études portent essentiellement sur la pharmacocinétique et ont pour objectif la détermination des paramètres pharmacocinétiques à l'aide de la courbe temps-concentrations et d'outils mathématiques spécifiques.

● Courbe temps-concentrations et phases de la pharmacocinétique

L'établissement de la courbe des concentrations du médicament en fonction du temps après l'administration permet la visualisation du profil pharmacocinétique du médicament et des quatre phases dont il est constitué : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination (phases ADME) (fig 1, 2). D'une manière générale, l'étude du profil pharmacocinétique d'un médicament s'effectue sur l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps car ce compartiment dit central constitue un point de passage obligatoire pour tout médicament à visée systémique, d'une part, mais aussi parce qu'il constitue un compartiment aisément accessible pour réaliser les prélèvements. Ainsi, un médicament, une fois administré dans un organisme humain ou animal, va subir ces quatre phases : l'absorption du médicament dans le compartiment central (le plasma), également appelée résorption pour les autres voies d'administration que les voies orale et intraveineuse, ou phase d'entrée ; la distribution vers

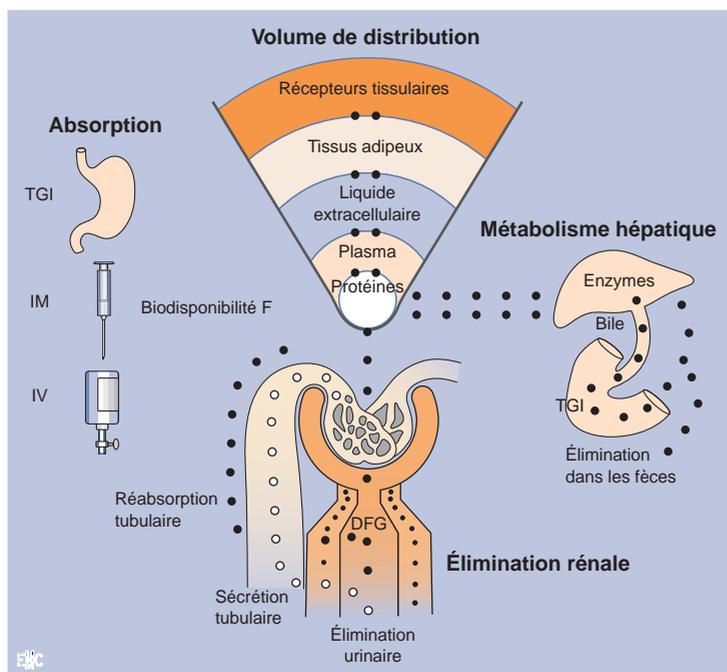
les compartiments périphériques (tissus) ; le métabolisme (spontané, cellulaire ou hépatique) ; l'élimination (ou l'excrétion) du médicament sous forme inchangée ou de métabolites vers l'extérieur de l'organisme (urines, bile, fèces). Dans le cas d'une administration intraveineuse, il n'existe pas de phase d'absorption proprement dite car le médicament est directement introduit dans le compartiment central. En revanche, dans le cas d'une administration par perfusion intraveineuse, il existe bien une phase d'entrée du médicament dans le compartiment sanguin dans la mesure où l'administration est étalée dans le temps et non instantanée comme c'est le cas lors d'une administration en bolus.

● Paramètres pharmacocinétiques

Le profil pharmacocinétique d'un médicament est décrit par ses paramètres pharmacocinétiques : concentration plasmatique maximale (C_{max}), temps du pic de concentration maximale (T_{max}), aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (*area under concentration-time curve* [AUC]), demi-vie d'élimination (T_{1/2}), volume de distribution (V_d) et clairance (CL). Pour les voies d'administration autres que la voie intraveineuse bolus est défini un autre paramètre appelé biodisponibilité (F), dont la signification est importante à connaître pour l'interpréter correctement.

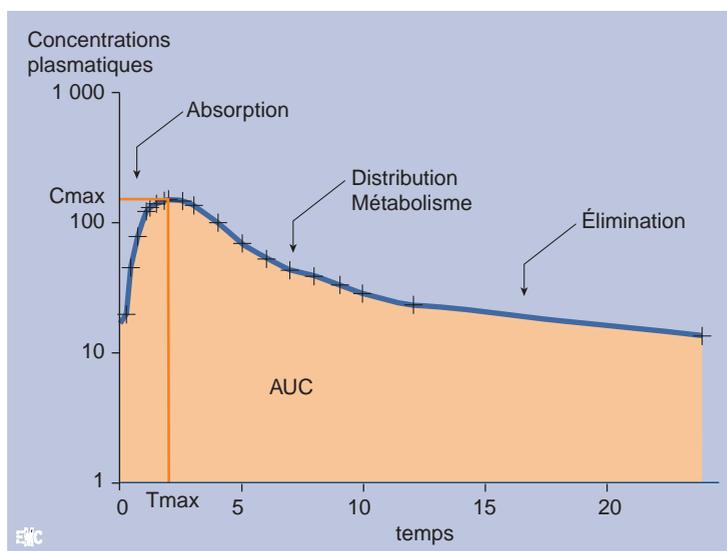
Concentration plasmatique maximale et temps du pic de concentration maximale

Le (ou la) C_{max} et le T_{max} sont déterminés graphiquement à partir de la courbe temps-concentration (fig 2). Ces deux paramètres traduisent l'importance et la vitesse d'absorption du médicament à partir de son site d'administration. Le C_{max} est exprimé en unités de concentration (mg/L, µg/L, mmol/L etc) et le T_{max} en unités de temps (h, min, s).



1 Schéma de la pharmacocinétique des médicaments [6].

TGI : tractus gastro-intestinal (administration per os) ; IM : administration intramusculaire ; IV : administration intraveineuse ; DFG : débit de filtration glomérulaire.



2 Profil pharmacocinétique d'un médicament.

Cmax : concentration plasmatique maximale (pic plasmatique) ; Tmax : temps du pic plasmatique ; AUC : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques.

« Area under concentration-time curve »

L'AUC (fig 2) est déterminée par calcul mathématique. Elle constitue une image de l'exposition de l'organisme au médicament. Plus l'AUC est élevée et plus l'exposition a été importante. L'AUC est exprimée en unités de concentration \times unités de temps (mg/L.h, par exemple).

Demi-vie d'élimination

Le T1/2 définit le temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié (demi-vie d'élimination) ou soit doublée (demi-vie d'absorption). Elle est déterminée par le calcul. La demi-vie d'élimination présente un intérêt non négligeable en pratique courante car elle permet d'évaluer en combien de temps l'organisme aura

complètement éliminé le médicament : après une demi-vie, 50 % du médicament sont toujours présents dans l'organisme ; après deux demi-vies, $50\% \times 50\% = 25\%$; après trois demi-vies, $25\% \times 50\% = 12,5\%$ etc. En règle, il est considéré que l'organisme a complètement éliminé le médicament après cinq à sept demi-vies d'élimination. Cette période est appelée *wash-out*. La demi-vie est exprimée en unités de temps (h, min, s).

Volume de distribution

La distribution d'un médicament dans l'organisme est estimée par son Vd. Cet indicateur est en fait une image mathématique ; on le définit comme un volume virtuel (et c'est la raison pour laquelle il peut être très important) qui reflète la pénétration du produit dans des compartiments plus

ou moins profonds de l'organisme. Le Vd est très variable selon les médicaments. Ainsi, certaines molécules peuvent présenter des Vd supérieurs à 50 L/kg comme la chloroquine, l'amiodarone ou la doxorubicine et d'autres de faibles Vd, inférieurs à 0,2 L/kg comme c'est le cas pour certaines céphalosporines (céfotaxime, céfotétan, ceftriaxone, céfuroxime), certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (aspirine, ibuprofène, flurbiprofène, kétoprofène) ou l'acide valproïque [6]. Le Vd est, comme son nom l'indique, exprimé en unité de volume (le plus souvent L ou L/kg de poids corporel).

Clairance

La CL est définie par « le volume virtuel de plasma (pour la clairance plasmatique, par exemple) qui est totalement épuré d'une substance par unité de temps ». Elle est déterminée par le calcul et peut être « totale » si toutes les voies d'épuration de la substance considérée sont prises en compte ou bien « rénale » ou « hépatique » si l'on s'intéresse à l'épuration de ladite substance par un organe en particulier. La CL est exprimée en unités de débit (unités de volume/unités de temps : mL/min ou L/h, le plus souvent).

Biodisponibilité

La biodisponibilité est un paramètre pharmacocinétique permettant de comparer deux voies ou formes d'administration différentes d'un même médicament. Elle est déterminée par un calcul mathématique rapportant certains paramètres pharmacocinétiques de la voie étudiée à ceux d'une voie de référence. Lorsque la voie d'administration de référence est la voie intraveineuse bolus, la biodisponibilité est dite « absolue » et lorsque la comparaison porte sur deux voies autres que l'intraveineuse bolus, elle est dite « relative ». Par exemple, la biodisponibilité absolue d'un médicament X administré sous forme d'un comprimé par voie orale consiste en la comparaison des différents paramètres pharmacocinétiques du médicament X déterminés après administration per os du comprimé à ceux déterminés après administration du même médicament X en intraveineuse bolus. Par conséquent, la biodisponibilité orale du médicament X n'est pas la fraction absorbée de médicament, même s'il est vrai que dans certains cas ces deux éléments peuvent être du même ordre.

MODIFICATIONS DE LA PHARMACOCINÉTIQUE DES MÉDICAMENTS CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RÉNAL

L'insuffisance rénale, aiguë ou chronique, peut avoir des répercussions sur l'une ou plusieurs des quatre phases de la pharmacocinétique des médicaments [6].

● Absorption

Il existe chez le patient insuffisant rénal de nombreuses variations physiopathologiques qui peuvent avoir des répercussions sur l'absorption des médicaments, principalement ceux administrés per os. Ainsi, les modifications du pH gastrique secondaires à l'hypersécrétion d'urée dans la salive ensuite déglutée peuvent modifier l'absorption de certains médicaments administrés par voie orale en

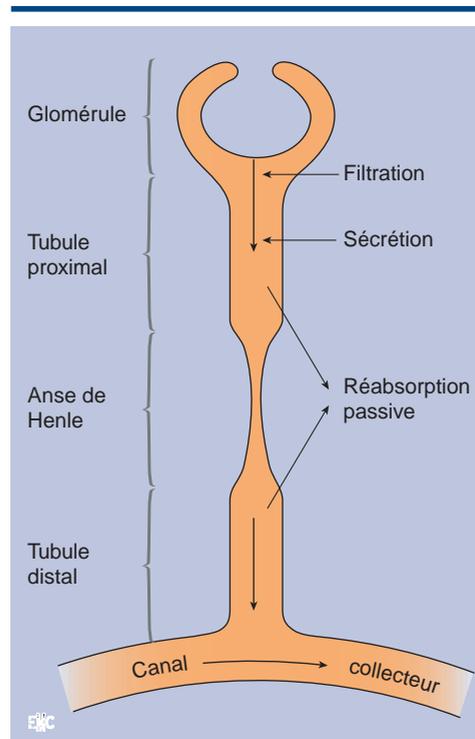
modifiant leur état d'ionisation. Le ralentissement de l'élimination par voie urinaire peut également provoquer une modification de la biodisponibilité du fait de l'accumulation du médicament dans le compartiment central. Parallèlement, alors que certains auteurs ont démontré une augmentation de la perméabilité intestinale en cas d'inflammation de la muqueuse^[4], une étude clinique mettait en évidence la présence d'un côlon inflammatoire chez plus de 50 % des sujets sur une cohorte de 138 patients insuffisants rénaux^[9]. Il a également été observé une diminution du premier passage hépatique chez certains patients insuffisants rénaux pour des médicaments comme le propranolol, le bufuralol ou l'oxprénolol pouvant conduire à une augmentation importante des concentrations sériques par rapport à un sujet ayant une fonction rénale et un captage hépatique normaux. De plus, il a été récemment mis en évidence une diminution du métabolisme intestinal liée à une diminution de l'activité des isoenzymes intestinales du cytochrome P450^[7]. Ainsi, la quantité de médicament qui atteint le compartiment central (la phase d'absorption) peut être altérée chez le patient insuffisant rénal.

● Distribution

Œdèmes et ascites peuvent provoquer une augmentation du Vd par diffusion des médicaments hydrophiles dans ces liquides, les rendant ainsi moins disponibles au site d'action. À l'inverse, la déshydratation peut engendrer une diminution de ce paramètre. Ainsi, et même en l'absence des signes cliniques évoqués précédemment, le volume de distribution de certains médicaments peut varier chez le patient insuffisant rénal. De plus, la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques peut également être modifiée chez le patient insuffisant rénal. En effet, l'albuminémie de ces patients est souvent inférieure à celle de sujets sains. Ainsi, les médicaments acides faibles sont moins fixés. La fraction libre de médicament dans le compartiment sanguin se trouve ainsi augmentée et une quantité plus importante de produit est donc disponible pour atteindre le site d'action et/ou pour diffuser dans des compartiments plus profonds de l'organisme. Ces variations du taux de liaison aux protéines plasmatiques vont avoir les répercussions les plus importantes sur la pharmacodynamie des médicaments dont la fraction liée est d'ordinaire importante (lithium, gentamicine, digoxine, phénytoïne). De plus, certaines substances qui s'accumulent chez les patients urémiques vont entrer en compétition avec les médicaments sur les sites de fixation aux protéines^[2].

● Métabolisme

Il a été longtemps considéré que la pharmacocinétique des médicaments dont la clairance métabolique était très supérieure à la clairance rénale n'était pas modifiée chez le patient insuffisant rénal. Toutefois, chez certains patients insuffisants rénaux, des modifications majeures du métabolisme peuvent se produire du fait du ralentissement de certaines réactions enzymatiques hépatiques comme les réductions (cortisol), les acétylations (isoniazide, acides aminosalicilyques) et les oxydations (vitamine D)^[3]. De plus, il a été démontré que le métabolisme rénal local (cytochrome P450) était fortement perturbé chez le patient insuffisant rénal. Les médicaments à métabolisme strictement hépatique peuvent donc avoir une pharmacocinétique modifiée chez le patient insuffisant rénal.



3 Mécanismes d'excrétion des médicaments par le néphron.

● Élimination

Il est important de définir deux termes de base de la pharmacocinétique : l'élimination et l'excrétion. L'élimination consiste en la disparition d'une substance du compartiment central. L'excrétion désigne quant à elle la « sortie » de la substance à l'extérieur de l'organisme. Ainsi, un médicament peut être éliminé par un métabolisme hépatique et ses métabolites excrétés par le rein. De ce fait, le rein joue un rôle, essentiel dans la plupart des cas, dans l'élimination des médicaments.

L'excrétion rénale est soumise à trois mécanismes principaux distincts : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire passive (fig 3). Sont éliminés par filtration glomérulaire les médicaments non liés aux protéines et dont la taille est suffisamment faible pour traverser la membrane glomérulaire par diffusion passive. La sécrétion tubulaire est un mécanisme de transport actif impliquant des transporteurs différents selon la nature des médicaments. On distingue les transporteurs des anions organiques (*organic anion transporters*), les transporteurs des cations organiques (*organic cation transporters*) et les transporteurs des composés non chargés, non encore clairement identifiés, qui s'apparentent aux glycoprotéines P^[1]. La réabsorption tubulaire est un phénomène de diffusion passive qui concerne essentiellement les molécules non chargées. En cas d'insuffisance rénale, ces trois mécanismes d'excrétion peuvent être plus ou moins altérés, en fonction de la nature de l'atteinte rénale.

Les médicaments dont la voie d'élimination principale est rénale ont, bien entendu, les pharmacocinétiques les plus modifiées. La demi-vie d'élimination est augmentée, corrélativement ou non avec le degré de l'insuffisance rénale. À l'inverse, les médicaments excrétés par voie biliaire ne subissent que peu de modifications de leur pharmacocinétique. En ce qui concerne les médicaments métabolisés par le foie se posent les

problèmes de l'élimination secondaire de leur(s) métabolite(s), et de l'activité pharmacologique et/ou de la toxicité éventuelle de ces derniers. En effet, l'élimination des métabolites peut être ralentie et, de ce fait, conduire à une accumulation de ces produits de dégradation induisant un prolongement de l'activité pharmacologique et/ou l'apparition de phénomènes toxiques. Pour certains médicaments ayant un mode d'élimination mixte, l'une des voies peut compenser l'autre pour retrouver une vitesse d'élimination proche de la normale.

L'accumulation du médicament et/ou de ses métabolites doit conduire, le plus souvent, à une adaptation de la posologie chez le patient insuffisant rénal.

ADAPTATION DE LA POSOLOGIE DES MÉDICAMENTS CHEZ LE PATIENT INSUFFISANT RÉNAL

Chez le patient insuffisant rénal, l'adaptation de la posologie est nécessaire quand les modifications de la pharmacocinétique du médicament génèrent des concentrations plasmatiques en médicament et/ou en métabolites supérieures à celles observées habituellement chez un patient à fonction rénale normale pour une dose administrée identique. Ainsi, l'adaptation de la posologie des médicaments chez le patient insuffisant rénal peut être réalisée selon trois méthodes :

- diminuer la dose unitaire et conserver l'intervalle d'administration : méthode de la dose ;
- augmenter l'intervalle d'administration en conservant la même dose unitaire : méthode de l'intervalle ;
- modifier à la fois l'intervalle d'administration et la dose unitaire : méthode mixte.

La méthode dite « de la dose » doit être appliquée lorsque l'efficacité du traitement nécessite de maintenir la concentration plasmatique en médicament au-dessus d'un certain seuil tout au long du traitement. La méthode dite « de l'intervalle » doit être utilisée lorsque l'efficacité du traitement est directement liée au pic plasmatique (C_{max}) en médicament et que la diminution de la dose unitaire ne permet pas d'atteindre un C_{max} suffisamment élevé (par exemple pour certains antibiotiques pour lesquels il est indispensable de conserver un C_{max} élevé afin d'atteindre des concentrations bactéricides). Le choix de la troisième méthode (intervalle et dose) s'impose lorsque la première méthode (dose) ne permet pas d'atteindre des concentrations efficaces ou lorsque la seconde (intervalle) ne permet pas une couverture thérapeutique suffisante entre deux prises médicamenteuses. Les deux premières méthodes comportent toutefois des limites incontournables en pratique clinique. En effet, le praticien ne dispose pas dans tous les cas d'une forme pharmaceutique permettant une diminution adéquate de la dose unitaire (méthode de la dose). De même, il est parfois difficile d'appliquer strictement la méthode de l'intervalle pour des raisons d'observance. Dans ces cas, il est nécessaire d'utiliser la méthode mixte et de diminuer légèrement la dose unitaire afin d'obtenir un intervalle d'administration applicable ou à l'inverse d'augmenter légèrement l'intervalle d'administration afin de pouvoir utiliser une dose unitaire correspondant à une forme pharmaceutique

commercialisée. L'adaptation de la posologie quelle que soit la méthode retenue doit être réalisée en fonction du patient et du degré de son insuffisance rénale, et en fonction du médicament et de sa pharmacocinétique chez le sujet à fonction rénale normale et chez le patient insuffisant rénal.

Ces méthodes d'adaptation de la posologie portent sur les doses d'entretien d'un traitement médicamenteux. Pour certains médicaments nécessitant chez le sujet ayant une fonction rénale normale une dose de charge initiale, celle-ci est ou non modifiée, en fonction de la pharmacocinétique et de la marge thérapeutique du médicament concerné. En effet, l'utilisation d'une dose de charge a pour but d'atteindre rapidement la zone de concentration plasmatique efficace. L'administration de doses d'entretien permet de maintenir les taux circulants dans la fourchette thérapeutique. Si l'insuffisance rénale induit une forte augmentation du pic plasmatique et que le médicament présente une marge thérapeutique étroite, il est malgré tout nécessaire de diminuer également la dose de charge. Par ailleurs, il est possible pour certains

médicaments que la mise en place d'une dose de charge permette une adaptation de la posologie efficace chez le patient insuffisant rénal. C'est le cas pour la gabapentine pour laquelle il a été montré chez le patient insuffisant rénal terminal hémodialysé que la mise en place d'un tel schéma thérapeutique permettait d'obtenir une couverture satisfaisante des patients alors que chez le sujet ayant une fonction rénale normale il n'est pas nécessaire de procéder de la sorte^[10]. En fait, de même que la posologie d'un médicament en développement est établie en fonction du profil pharmacocinétique chez le volontaire sain, la même démarche doit être établie chez le sujet insuffisant rénal, volontaire « sain » par ailleurs ou patient malade.

CONCLUSION

Les modifications du profil pharmacocinétique des médicaments chez le patient insuffisant rénal

résultent de modifications multiples du devenir du médicament dans l'organisme. Ces altérations portent essentiellement sur l'élimination rénale du médicament inchangé ou de ses métabolites. Cependant, des modifications peuvent également affecter la distribution et le métabolisme hépatique, voire l'absorption des produits non administrés par voie intraveineuse. Ainsi, du fait de la complexité et de la multiplicité des mécanismes concernés, il est indispensable d'étudier spécifiquement la pharmacocinétique des médicaments existants ou en cours de développement chez des volontaires ou des patients insuffisants rénaux^[5]. En l'état actuel des connaissances, il n'existe pas de règle générale fiable d'adaptation de la posologie. Celle-ci doit être élaborée pour chaque médicament en fonction de son profil pharmacocinétique chez le patient insuffisant rénal. Malheureusement, le dictionnaire Vidal® ne propose que rarement une information pratique et claire sur ce thème. Aussi est-il souhaitable de prendre un avis auprès de spécialistes en néphropharmacologie pour toute prescription chez le patient insuffisant rénal.

Vincent Launay-Vacher : Pharmacien clinicien,

Service de néphrologie du Pr Deray, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : V Launay-Vacher. Bases pharmacocinétiques de la prescription médicale chez le patient insuffisant rénal. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés)*, 5-0600, 2003, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Berkhin EB, Humphreys MH. Regulation of renal tubular secretion of organic compounds. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 17-30

[2] Bowmer CJ, Lindup WE. Decreased drug binding in uraemia : effect of indoxyl sulphate and other endogenous substances on the binding of drugs and dyes to human albumin. *Biochem Pharmacol* (3) : 1982 ; 31 319-323

[3] Gibson TP. Renal disease and drug metabolism: an overview. *Am J Kidney Dis* (1) : 1986 ; 8 7-17

[4] Hollander D. Intestinal permeability, leaky gut, and intestinal disorders. *Curr Gastroenterol Rep* (5) : 1999 ; 1 410-416

[5] Keller F, Czock D. Pharmacokinetic studies in volunteers with renal impairment. *Int J Clin Pharmacol Ther* (11) : 1998 ; 36 594-598

[6] Launay-Vacher V, Storme T, Izzedine H, Deray G. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale. *Presse Med* 2001 ; 30 : 597-604

[7] Leblond FA, Petrucci M, Dubé P, Bernier G, Bonnardeaux A, Pichette V. Downregulation of intestinal cytochrome P450 in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 1579-1585

[8] Rowland M, Tozer TN. Clinical pharmacokinetics, concepts and applications. Third edition. Media, PA, USA : Lippincott, Williams & Wilkins, 1995

[9] Ryss ES, Lutoshkin MB. Changes in the large intestine in patients with chronic kidney failure. *Ter Arkh* 1996 ; 68 : 33-37

[10] Wong MO, Eldon MA, Keane WF, Turck D, Bockbrader HN, Underwood BA et al. Disposition of gabapentin in anuric subjects on hemodialysis. *J Clin Pharmacol* (6) : 1995 ; 35 622

CANCER DE LA PROSTATE : STRATÉGIES DIAGNOSTIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

L. BOCCON-GIBOD

Faut-il dépister le cancer de la prostate ?

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Compte tenu du vieillissement de la population, de l'extension du dosage systématique de l'antigène prostatique spécifique (PSA) et de l'utilisation de plus en plus répandue de l'échographie endorectale avec biopsies prostatiques systématisées, le praticien est confronté avec une fréquence croissante aux problèmes du diagnostic et du traitement du cancer de la prostate.

Ces dernières années ont été marquées par une progression spectaculaire du nombre de cancers de la prostate diagnostiqués précocement et accessibles au traitement curatif. Néanmoins, il est important de garder à l'esprit les faits suivants :

- l'impact réel du traitement curatif sur la mortalité par cancer de la prostate n'est pas encore démontré ;

- le traitement du cancer prostatique localement avancé et/ou métastatique n'a pas fait de progrès réellement significatifs depuis la découverte par Huggins, en 1943, de l'androgénéodépendance de la tumeur et de l'efficacité du traitement hormonal.

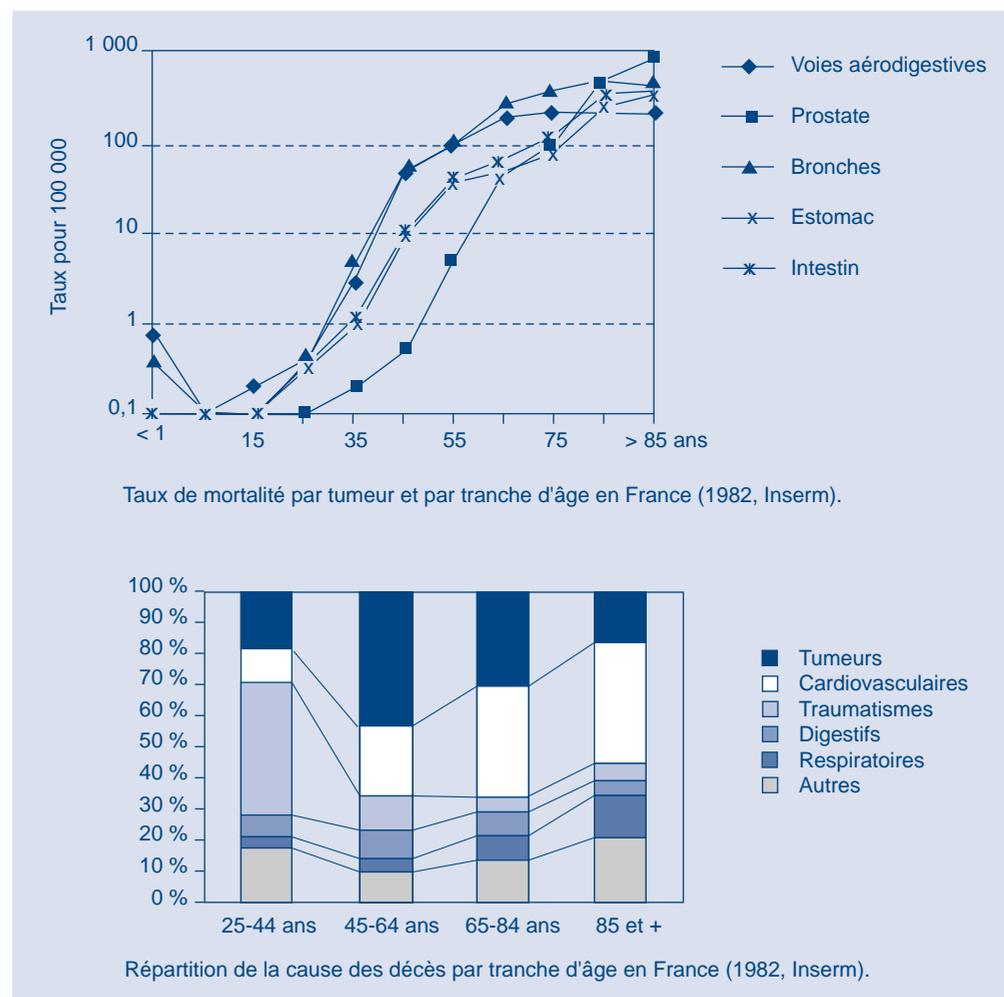
ÉPIDÉMIOLOGIE

● Incidence et prévalence

Le cancer prostatique représente la cinquième cause de tumeur masculine tous âges confondus dans le monde, et la deuxième dans les pays industrialisés. Il est en passe de devenir la première cause de décès par cancer aux États-Unis^[7].

L'incidence en France augmente progressivement, passant de huit pour 100 000 autour de la cinquantaine, à 480 pour 100 000 à partir de la neuvième décennie (fig 1).

Il importe cependant de garder présent à l'esprit que la prévalence du cancer clinique, si elle augmente avec l'âge, est toujours très largement inférieure à l'incidence du cancer autopsique (tableau I).



1 Causes de mortalité et mortalité par tumeur et tranche d'âge en France.

■ Le cancer de la prostate était responsable de 8 234 décès en France en 1986, contre 7 112 en 1982. Il représente 10 % des décès par cancer chez l'homme (fig 1). Néanmoins, **si le diagnostic de cancer de la prostate est porté chez 10 % des hommes au cours de leur existence, il importe de noter qu'il ne sera responsable du décès que de 3 % d'entre eux.**

Facteurs favorisants

Bien que l'étiologie du cancer de la prostate demeure inconnue, un certain nombre de facteurs favorisants ont été impliqués : raciaux, alimentaires, génétiques.

■ Si la prévalence du cancer histologique est la même sur toute la surface du globe, la prévalence du cancer clinique est extrêmement variable, passant

Tableau I. – Incidence du cancer autopsique vs prévalence du cancer clinique de la prostate.

	40-49 ans	50-59 ans	60-69 ans	70-79 ans	> 80 ans
Incidence (autopsie)	4,7 %	10,7 %	17,6 %	29,8 %	42,3 %
Incidence (prostatectomie)	6,3 %	10,4 %	18,5 %	28,7 %	37,1 %
Incidence (adénomectomie)		6,4 %	18 %	28,7 %	
Prévalence du cancer clinique	0,006 %	0,05 %	0,25 %	0,7 %	0,92 %
Espérance de vie d'un homme (années)	33,7-25,9	25,1-18,3	17,6-11,8	11,2-6,5	6,2-0

de 6,2 pour 100 000 en Inde, 3,1 pour 100 000 au Japon ou 0,8 pour 100 000 à Shanghai à 75 pour 100 000 dans la population nord-américaine et près de 80 à 90 pour 100 000 chez les Afro-Américains. Cela suggère l'existence de facteurs éventuellement raciaux favorisant le passage du cancer « latent » au cancer cliniquement actif. La prévalence marquée du cancer prostatique chez les Afro-Américains doit conduire à les considérer comme un groupe à risque et comme une cible préférentielle du diagnostic précoce.

■ Les **facteurs alimentaires** suscitent un intérêt croissant. Il a été très fortement suggéré, sinon démontré, que l'abus des graisses animales, caractéristique de l'alimentation de l'Europe et de l'Amérique du Nord, pouvait représenter un facteur favorisant le développement du cancer prostatique. Cela pourrait également expliquer que l'incidence du cancer prostatique chez les Japonais migrant aux États-Unis rejoigne celle des Nord-Américains de souche après une ou deux générations. Ces

recherches, qui en sont à leurs débuts, ouvrent la perspective du traitement préventif du cancer de la prostate.

■ Les **facteurs génétiques** : les antécédents familiaux de cancer au premier degré exposent à un risque deux à trois fois supérieur de survenue d'un cancer de la prostate. Il existe indiscutablement des formes familiales de la maladie, et la présence d'un cancer de la prostate chez un ou plusieurs ascendants constitue un facteur de risque qui peut inciter à une surveillance particulièrement étroite. Les études sont actuellement en cours pour découvrir le ou les gènes de susceptibilité.

● Anatomie pathologique et classification

Le cancer de la prostate est un **adénocarcinome** qui se développe préférentiellement dans la zone périphérique de la prostate (par opposition à la zone de transition où se développe l'adénome). Le fait que le cancer de la prostate se développe à distance de l'urètre explique qu'il soit dans la très grande majorité des cas, sauf au stade avancé de son

évolution, silencieux sur le plan clinique. Souvent multifocal, l'adénocarcinome prostatique va se développer dans un premier temps à l'intérieur de la glande prostatique, puis sortir de cette dernière en cheminant le long des gaines nerveuses et des voies génitales profondes pour envahir les espaces périprostatiques et les vésicules séminales, et enfin donner des métastases à distance, d'une part ganglionnaires au niveau des ganglions obturateurs, et d'autre part osseuses en suivant les plexus veineux prévertébraux, tandis que les autres métastases viscérales sont beaucoup plus rares^[5].

Sur le **plan histologique**, l'adénocarcinome se développe à partir de zones de dysplasie intra-épithéliale de haut grade qui sont considérées comme un état précancéreux mais dont la seule découverte sur les biopsies prostatiques ne saurait provoquer de thérapeutique particulière. Au fur et à mesure que le cancer augmente de volume, la dédifférenciation s'accroît et l'architecture tumorale perd progressivement toute ressemblance avec le tissu prostatique normal. Ce degré de dédifférenciation est mesuré par les pathologistes sous forme de grades dits de Gleason allant du grade 1 (tissu pratiquement identique au tissu prostatique bénin) au grade 5 (tissu totalement différencié). Le cancer prostatique étant souvent hétérogène, deux grades prédominants sont indiqués par le pathologiste, ce qui correspond à l'expression d'un score (score de Gleason : 4 + 3, le grade 4 et le grade 3 étant les deux éléments prédominants observés sur la préparation histologique). Moins la tumeur est différenciée, pire est le pronostic.

L'**extension de la lésion** permet d'établir une classification à valeur pronostique ; cette classification est détaillée dans le *tableau II*, où T

Tableau II. – Classification TNM des cancers de la prostate.

Tumeur	Ganglion	Métastase
<i>T_x</i> Tumeur non évaluable	<i>N_x</i> Envahissement non évaluable	<i>M_x</i> Métastases non évaluables
<i>T₀</i> Pas de tumeur détectable	<i>N₀</i> Pas de ganglions envahis	<i>M₀</i> Pas de métastase
<i>T₁</i> Tumeur non palpable	<i>N₁</i> Envahissement d'un ganglion régional < 2 cm	<i>M₁</i> Une(des) métastase(s) à distance
<i>T_{1a}</i> Découverte histologique < 5 % de tissu réséqué		<i>M_{1a}</i> Ganglions non régionaux
<i>T_{1b}</i> Découverte histologique > 5 % de tissu réséqué	<i>N₂</i> Envahissement d'un ganglion régional > 2 cm mais < 5 cm	<i>M_{1b}</i> Métastases osseuses
<i>T_{1c}</i> Découverte par élévation du PSA ou par échographie	<i>N₃</i> Enrichissement d'un ganglion régional > 5 cm	<i>M_{1c}</i> Autres sites métastatiques
<i>T₂</i> Tumeur palpable limitée à la glande		
<i>T_{2a}</i> Tumeur limitée à la moitié d'un lobe		
<i>T_{2b}</i> Tumeur envahissant plus de la moitié d'un lobe		
<i>T_{2c}</i> Tumeur envahissant les deux lobes		
<i>T₃</i> Tumeur dépassant la capsule prostatique		
<i>T_{3a}</i> Envahissement capsulaire unilatéral		
<i>T_{3b}</i> Envahissement capsulaire bilatéral		
<i>T_{3c}</i> Tumeur envahissant les vésicules séminales		
<i>T₄</i> Tumeur fixée ou envahissant les structures adjacentes		
<i>T_{4a}</i> Tumeur envahissant le sphincter externe, le col vésical ou le rectum		
<i>T_{4b}</i> Tumeur envahissant les muscles releveurs ou fixée à la paroi pelvienne		

PSA : antigène prostatique spécifique.

indique le stade clinique de la tumeur primitive, N exprime la présence ou l'absence de métastases ganglionnaires et M la présence ou l'absence de métastases à distance.

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Pour établir une stratégie diagnostique du cancer de la prostate, il faut pouvoir répondre aux trois questions suivantes :

- faut-il dépister le cancer de la prostate ?
- quand et comment faire le diagnostic précoce ?
- une fois le diagnostic porté, comment apprécier l'extension de la tumeur et porter un pronostic pour conseiller le patient ?

● Faut-il dépister le cancer de la prostate ?

Bien que le cancer de la prostate réponde à tous les critères qui pourraient justifier la mise en œuvre d'opérations de dépistage (le cancer de la prostate est effectivement un problème de santé publique, son histoire naturelle est globalement connue, il existe aujourd'hui des tests diagnostiques qui permettent de reconnaître la maladie à un stade précoce et envisager un traitement curatif...), la preuve qu'un tel dépistage aboutirait à une réduction de la mortalité par cancer de la prostate, comme c'est le cas en matière de cancer du sein chez la femme, n'a pas encore été apportée. Il est donc raisonnable d'attendre le résultat des essais contrôlés randomisés mis en œuvre et poursuivis en Europe et en Amérique du Nord. Il n'est pas pour l'instant licite de s'engager dans d'autres opérations de dépistage.

● Quand faire le diagnostic précoce de cancer de la prostate ?

Le diagnostic de cancer de la prostate à un stade précoce ne doit être recherché qu'à partir du moment où ce diagnostic aboutira à la mise en œuvre d'un traitement destiné à augmenter l'espérance de vie du patient.

Dans les autres cas, les opérations de diagnostic précoce peuvent et doivent être déclenchées dans trois types de situation :^[6]

- en présence d'une anomalie du toucher rectal, quel que soit l'âge ;
- chez les patients qui consultent pour des troubles mictionnels ;
- chez les patients qui souhaitent être rassurés sur l'état de leur glande prostatique. Dans ce cas, avant de commencer les opérations (examen physique et examens complémentaires), il est indispensable de bien exposer clairement au patient le déroulement des opérations et les conséquences d'un diagnostic positif.

Ce n'est qu'après avoir très clairement informé le patient sur ces éléments que les opérations pourront alors être raisonnablement déclenchées, avec son accord.

● Comment faire le diagnostic précoce de cancer de la prostate ?

Le diagnostic précoce du cancer de la prostate repose sur le toucher rectal, le dosage sérique du PSA et la biopsie prostatique.

Dans la mesure où les études scandinaves ont montré que le taux de mortalité spécifique par cancer chez les patients de 70 ans et plus atteints d'un cancer prostatique moyennement différencié et cliniquement localisé était de l'ordre de 10 % à 10 ans, il ne semble pas raisonnable de s'engager dans des opérations de diagnostic précoce chez les patients de plus de 70 ans consultant pour des troubles urinaires (et a fortiori pour tout autre symptôme) alors que leur prostate a tous les caractères de la bénignité au toucher rectal.

Toucher rectal

Il doit être considéré comme suspect non seulement lorsqu'il met en évidence une induration nodulaire intéressant tout ou partie d'un ou des deux lobes de la prostate, mais aussi dès lors qu'il existe une asymétrie de consistance, voire de volume, de la glande prostatique.

Le toucher rectal est cependant un test de diagnostic précoce du cancer de la prostate très médiocre, puisqu'il méconnaît environ un cancer prostatique sur deux au début du fait de la localisation très périphérique de la tumeur.

Dosage sérique du PSA

Le PSA représente en fait l'élément moteur du diagnostic précoce du cancer de la prostate aujourd'hui^[1].

C'est un produit de la sécrétion exocrine de l'épithélium prostatique normal, qui se retrouve exprimé en mg/mL dans l'éjaculat. Une très faible fraction du PSA passe dans le sang circulant, où il est dosé, à l'état normal, en ng/mL. Deux fractions de PSA peuvent être dosées dans le sang circulant : le PSA libre, sécrété en plus grande quantité par les tissus bénins, et le PSA lié aux protéines porteuses (alpha-2, antichymotrypsine), sécrété en plus grande quantité par le tissu néoplasique. Toutes les affections de la prostate (adénome, cancer, prostatites aiguës) peuvent élever le taux du PSA circulant.

Le taux normal du PSA sérique est de 3 à 4 ng/mL.

Lorsque le PSA est anormalement élevé, au-delà de 10 ng/mL, le risque que cette élévation traduise la présence d'un cancer de la prostate est de l'ordre de 50 %.

Lorsque le PSA est élevé entre 4 et 10 ng/mL, le risque que cette anomalie traduise la présence d'un cancer de la prostate est de 45 à 50 % en cas d'anomalie concomitante du toucher rectal, et de 20 à 25 % sans anomalie du toucher rectal, alors que la prostate paraît parfaitement souple, lisse et régulière.

Le toucher rectal, l'exercice physique et l'activité sexuelle intense n'augmentent que modestement, et très transitoirement, le taux du PSA sérique. À l'opposé, les manipulations de la prostate

(endoscopies, biopsies...) peuvent provoquer une élévation spectaculaire du taux sérique du marqueur tissulaire.

Constatation d'une anomalie du toucher rectal et/ou du taux sérique du PSA

Ces constatations peuvent conduire à la réalisation d'une échographie endorectale avec biopsies prostatiques systématisées. Il serait théoriquement possible de mieux cerner les indications des biopsies prostatiques chez un patient atteint d'une élévation intermédiaire du PSA entre 4 et 10 ng/mL, sans anomalie du toucher rectal, en utilisant le rapport du PSA libre au PSA total (prenant en compte le fait que le tissu bénin sécrète plus de PSA libre que le tissu malin). S'il est un fait que les patients dont le rapport du PSA libre au total est inférieur à 10 % ont de très fortes chances d'être porteurs d'un cancer de la prostate, et que ceux dont le rapport est supérieur à 30 % ont de très fortes chances d'avoir une glande prostatique strictement bénigne, la grande majorité des patients se trouve en fait dans la zone grise comprise entre ces deux valeurs, de sorte qu'en pratique, **si l'on décide de s'engager dans des opérations de diagnostic précoce de cancer de la prostate, il est raisonnable d'envisager la réalisation de biopsies prostatiques dès lors que le PSA dépasse sa valeur normale (3 à 4 ng/mL selon le laboratoire).**

■ Biopsie prostatique

Elle est réalisée sous échographie endorectale. Cet examen peut être réalisé en ambulatoire, après une préparation antibiotique (fluoroquinolone de troisième génération, monodose type ciprofloxacine 500 mg), ainsi qu'une préparation intestinale. Les complications infectieuses ou hémorragiques sont exceptionnelles. Toutefois, il faut prévenir le patient de la possibilité de survenue, dans les jours qui suivent, d'une hématurie initiale, d'une hémospémie, voire quelques fois d'une hémorragie rectale.

Un large échantillonnage biopsique sera réalisé, portant non seulement sur les zones anormales évocatrices de cancer par leur caractère hypoéchogène, mais aussi sur le parenchyme prostatique strictement normal. Il est important de souligner que **l'imagerie isolée n'a pas sa place dans le diagnostic précoce du cancer de la prostate.**

L'analyse des biopsies prostatiques permettra au pathologiste d'infirmer ou d'affirmer la présence du cancer, de préciser son degré de différenciation, le nombre de biopsies positives, l'étendue du cancer sur chacun des prélèvements, et enfin la présence ou l'absence de cancer dans les espaces périprostatiques.

En cas de biopsies négatives alors qu'il existe une anomalie du toucher rectal et/ou une élévation du PSA, il est raisonnable d'envisager quelques semaines plus tard un nouveau contrôle biopsique, a fortiori si la première biopsie a montré des lésions de néoplasie intraépithéliale dont on sait qu'elles sont associées dans plus de deux tiers des cas à un cancer de la prostate. D'une manière générale, le taux de détection des biopsies prostatiques itératives avoisine 20 à 25 % selon les séries publiées.

● **Diagnostic de cancer de la prostate acquis : comment préciser son extension et porter un pronostic ?**

L'appréciation de l'extension réelle du cancer de la prostate est rendue particulièrement difficile par le fait qu'il n'existe aujourd'hui aucun examen d'imagerie permettant de mettre en évidence la tumeur et d'apprécier son volume. Force est donc d'avoir recours à des éléments d'évaluation indirecte comme le toucher rectal, le taux du PSA sérique et les examens d'imagerie locaux et systémiques.

Toucher rectal

Il est évocateur d'une lésion cliniquement localisée à la glande prostatique dès lors que la prostate est normale au toucher rectal (stade T1c), ou s'il existe une induration limitée à un lobe prostatique. Dès lors que l'induration intéresse les deux lobes, a fortiori si elle semble déborder les limites de la prostate latéralement ou vers la base de la glande, il ne s'agit sûrement plus d'un cancer localisé à la glande prostatique, mais très vraisemblablement d'un cancer localement avancé de stade T3. Répétons cependant encore que le toucher rectal est un très médiocre examen pour apprécier à la fois la présence et l'extension de la tumeur.

Taux sérique du PSA

C'est un élément d'appréciation fondamental : au-delà de 10 ng/mL, les risques que la tumeur ait franchi la capsule sont de l'ordre de 35 à 40 %. Lorsque le PSA est supérieur à 50 ng/mL, la quasi-totalité des cancers est extracapsulaire et peut s'accompagner de métastases ganglionnaires. Lorsque le PSA est supérieur à 100 ng/mL, le patient est à l'évidence atteint d'une maladie à dissémination générale systémique.

Analyse méticuleuse de la biopsie

Les renseignements fournis par l'analyse méticuleuse de la biopsie prostatique ont une valeur considérable :

- la présence d'un score de Gleason égal ou supérieur à 8, surtout si le PSA est supérieur à 10 ng/mL, est pratiquement synonyme de cancer avancé ayant franchi la capsule ;
- le nombre de biopsies positives a une valeur pronostique considérable : lorsque plus des deux tiers des biopsies contiennent du cancer et si une ou plusieurs des biopsies sont totalement envahies par la tumeur, le risque que la tumeur soit localement avancée extracapsulaire est supérieur ou égal à 85-90 %, et ce risque augmente bien entendu avec le taux sérique du PSA.

Examens d'imagerie

Compte tenu de la qualité des renseignements fournis par les investigations précédentes, il n'est pas surprenant que les examens d'imagerie ciblant la tumeur ne donnent que peu de renseignements réellement intéressants, qu'il s'agisse de l'échographie ou de l'imagerie par résonance magnétique endorectale, dont la place dans la stratégie diagnostique demeure encore à préciser.

Scintigraphie osseuse

Celle-ci visant à rechercher les métastases osseuses à distance est indispensable dès lors que le PSA est supérieur à 10 ng/mL. Les foyers d'hyperfixation, s'ils sont détectés, doivent faire envisager une confirmation par des clichés radiographiques standards.

Examen tomодensitométrique abdominopelvien

Il doit lui aussi être envisagé afin de détecter des métastases ganglionnaires dès lors que le PSA est supérieur à 10 ou 15 ng/mL.

Au total, au terme de cette batterie d'investigations, il est possible de considérer que le cancer de la prostate dont le patient est atteint se situe dans l'une des trois catégories suivantes :

- cancer cliniquement localisé à la glande : prostate normale au toucher rectal ou présence d'un nodule limité au maximum à un lobe prostatique, PSA inférieur à 15, moins des deux tiers des biopsies positives, scanner et scintigraphie osseuse normaux. Il faut savoir que malgré tout, 25 à 30 % des patients de ce groupe seront atteints d'une extension extraprostatique exposant à un échappement biologique ultérieur ;
- cancer localement avancé : tumeur intéressant les deux lobes prostatiques et/ou ayant dépassé les limites de la glande, PSA supérieur à 15 avec un score de Gleason supérieur à 8, plus des deux tiers des biopsies positives sur toute leur étendue, scanner et scintigraphie osseuse normaux ;
- cancer métastatique : présence, quelles que soient les conditions locales, d'adénopathies visibles au scanner et/ou d'anomalies de fixation à la scintigraphie osseuse confirmée par les clichés radiographiques standards.

QUELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ADOPTER ?

La réponse à cette question dépend du degré d'extension de la lésion, et la stratégie variera selon que l'on est confronté à un patient atteint d'un cancer prostatique cliniquement localisé, localement avancé ou métastatique.

En présence d'un cancer de la prostate cliniquement localisé, deux options doivent être envisagées :

- surveillance avec traitement symptomatique à la demande^[3] ;
- traitement à visée curative.

● **Surveillance**

Sans traitement actif d'emblée suivi d'un traitement symptomatique à l'apparition des symptômes, la surveillance est une option tout à fait raisonnable dès lors que l'espérance de vie du patient est inférieure à 10 ans du fait de son âge ou de facteurs de comorbidité associés.

En effet, les études scandinaves ont montré que, dans ce type de situation, les patients atteints d'un cancer prostatique moyennement différencié, localisé à la glande, sont exposés à un risque de

létalité par cancer inférieur à 10 %, à une échéance de 10 ou 12 ans. Parallèlement, le risque de progression locale et/ou métastatique, accessible cependant à un traitement palliatif hormonal, peut être évalué à 30 ou 40 %. Il n'est donc pas déraisonnable, dès lors que l'âge du patient dépasse 70-72 ans et/ou qu'existent des facteurs de comorbidité importants, de discuter avec lui de la possibilité de ce type de stratégie thérapeutique, étant entendu que s'il peut être éthiquement justifié, il n'est pas pour autant aisément accepté par les patients, tout au moins dans les pays de culture latine. Il est alors raisonnable de proposer à ces patients un traitement hormonal palliatif d'emblée.

● **Traitement curatif**

Il dispose de deux possibilités thérapeutiques :

- la radiothérapie externe ;
- la prostatectomie totale.

Aucun des autres traitements souvent mentionnés dans la littérature comme une alternative aux thérapeutiques précédentes (curiethérapie prostatique, cryothérapie, énergies diverses...) n'est actuellement validé et ne peut être proposé en dehors d'un très strict protocole d'investigations.

Radiothérapie externe

Elle utilise des radiations de haute énergie (accélérateur de particules) à la dose de 65 Gy dirigés sur la prostate, avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires. Ce traitement, qui a l'avantage de ne pas comporter d'intervention chirurgicale, peut laisser à titre de séquelles des troubles urinaires et surtout digestifs (rectite, ténésme, crampes abdominales), et s'accompagne d'un risque de troubles notables de l'érection dans 40 à 50 % des cas. Le critère d'efficacité de la radiothérapie est représenté par la décroissance progressive du PSA qui, 18 mois à 2 ans après la fin du traitement, doit être au moins en dessous de 1 ng, voire de 0,5 ng/mL.

Prostatectomie totale avec curage ganglionnaire dès lors que le PSA est supérieur à 10

C'est en fait une prostatovésicectomie suivie d'anastomose vésico-urétrale. La mortalité opératoire est faible (0,5 à 1 %). Ses effets secondaires sont essentiellement urinaires et génitaux : incontinence d'urine transitoire pendant 6 à 12 semaines (exceptionnellement définitive dans moins de 5 % des cas), et surtout modification importante de la vie sexuelle (disparition des éjaculations, troubles de l'érection extrêmement fréquents en dépit d'une dissection minutieuse des pédicules vasculonerveux de l'érection). Ces complications peuvent cependant faire l'objet d'un traitement palliatif (implantation de sphincter artificiel en cas d'incontinence définitive, traitement peu invasif des troubles de l'érection par injection intracaverneuse, instillations endo-urétrales, comprimés par voie orale). Le critère d'efficacité de la prostatectomie totale est l'obtention, de manière durable, d'un taux de PSA indétectable dans le sang circulant.

Comment choisir entre traitement chirurgical et radiothérapie externe ?

L'étude de la littérature montre que les deux modalités thérapeutiques font jeu égal en terme d'efficacité et guérissent les mêmes malades, c'est-à-dire les patients atteints d'un cancer prostatique cliniquement localisé avec un PSA inférieur à 15. Il semble cependant admis que, chez les patients de moins de 65 ans, il y a un avantage indiscutable de la chirurgie par rapport à la radiothérapie. Il faut par ailleurs prendre en compte le fait qu'il est possible, en cas de récurrence locale après prostatectomie totale, d'utiliser un traitement de radiothérapie à visée curative de seconde ligne, alors qu'en cas d'échec de la radiothérapie, la prostatectomie totale de seconde intention, dite de sauvetage, est très rarement efficace en terme de contrôle de la maladie et grevée d'une morbidité postopératoire considérable.

● Diagnostic de cancer prostatique localement avancé

Il est porté dès lors que les données de l'examen physique et/ou des examens complémentaires montrent que la tumeur a franchi les limites de la glande prostatique, sans cependant s'accompagner de métastases à distance. Le cancer est alors inaccessible à un traitement curatif fondé sur la monothérapie, qu'il s'agisse de chirurgie ou de radiothérapie. Le traitement le moins inefficace dans ce type de situation est représenté par l'association hormonothérapie néoadjuvante (dont c'est là la seule et unique indication reconnue à l'heure actuelle) et radiothérapie à visée radicale.

Les modalités et la durée de l'hormonothérapie font encore actuellement l'objet de discussions.

● Cancer de la prostate avec métastases

Il relève essentiellement du traitement hormonal.

Traitement hormonal

La prostate est une glande sexuelle secondaire androgénodépendante, et il revient à Huggins d'avoir démontré, au début des années 1940, que la castration entraînait à la fois l'atrophie de la prostate normale et la régression, pour un temps en tout cas, du cancer prostatique évolué.

La base du traitement hormonal du cancer de la prostate est représentée par l'inhibition de l'action des androgènes au niveau des cellules cibles. Cette inhibition peut être assurée de trois manières :

- par la suppression des androgènes testiculaires, c'est-à-dire par castration ;
- par l'inhibition de l'action des androgènes au niveau de la cellule cible, en utilisant des médicaments compétiteurs des androgènes au niveau du récepteur, c'est-à-dire en utilisant des antiandrogènes ;
- par les deux modalités thérapeutiques combinées sous le terme de blocage androgénique complet.

Traitement standard du cancer prostatique métastatique

Il est représenté essentiellement par la suppression des androgènes testiculaires, c'est-à-dire par la castration qui peut être :

– chirurgicale sous forme d'orchidectomie sous-albuginée, qui assure une suppression définitive des androgènes testiculaires pour un coût extrêmement modeste, dont il ne faut néanmoins pas sous-estimer l'impact psychologique ;

– médicale à l'aide de substances agonistes de la LH-RH (*gonadotropin-releasing hormone*), qui, administrées en continu, suppriment la sécrétion de LH hypophysaire et par voie de conséquence de testostérone testiculaire. Ces produits sont administrés en injection sous-cutanée ou intramusculaire sous forme de :^[2]

- goséréline (Zoladex®) : 1 injection mensuelle sous-cutanée de 3 mg ou trimestrielle de 10 mg ;
- leuproréline (Enantone®) : 1 injection sous-cutanée mensuelle de 3,75 mg ou trimestrielle de 11,25 mg ;
- triptoréline (Décapeptyl®) : 1 injection mensuelle sous-cutanée de 3 mg ou trimestrielle de 10 mg ;
- buséréline (Bigonist®) : 1 injection bimensuelle sous-cutanée de 6,3 mg.

Tous ces médicaments ont une efficacité identique, et le coût moyen mensuel du traitement est environ de 1 000 francs.

Ils entraînent deux effets secondaires notables : une atrophie testiculaire progressive en quelques mois, et surtout, du fait même de leur mécanisme d'action, une poussée initiale plus ou moins importante de la sécrétion de LH, entraînant elle-même une élévation plus ou moins importante et durable de la testostérone sérique. Ce phénomène, connu sous le nom de *flare-up*, peut être particulièrement dangereux dès lors qu'existent des métastases vertébrales susceptibles d'entraîner des complications neurologiques.

Pour cette raison, l'induction d'un traitement par agoniste de la LH-RH doit toujours être accompagnée pendant au moins 1 mois de la prescription contemporaine d'un antiandrogène stéroïdien ou non stéroïdien. Dans ce cas, l'un des médicaments suivants peut être utilisé :

- acétate de cyprotérone (Androcur®) : 1 comprimé à 50 mg matin midi et soir ;
- nilutamide (Anandron®) : 1 comprimé à 150 mg/j ;
- flutamide (Eulexine®) : 1 comprimé à 750 mg/j en 3 prises de 250 mg.

L'adjonction permanente à la castration médicale ou chirurgicale d'un traitement par antiandrogènes (stéroïdiens ou non stéroïdiens) est connue sous le nom de blocage androgénique complet. Après de très nombreuses controverses, les faits suivants semblent aujourd'hui acquis :

- l'adjonction d'un antiandrogène stéroïdien (acétate de cyprotérone) à la castration n'apporte pas de bénéfice ;
- l'adjonction d'un antiandrogène non stéroïdien (nilutamide ou flutamide) à la castration médicale ou chirurgicale peut apporter un bénéfice au patient atteint de métastases extrêmement douloureuses,

mais n'augmente de manière significative ni la survie sans progression, ni la survie globale des malades atteints de cancer prostatique métastatique. Ces éléments sont à mettre en parallèle avec les effets secondaires des antiandrogènes non stéroïdiens (troubles visuels et respiratoires du nilutamide, troubles digestifs du flutamide) et le prix du traitement combiné (de l'ordre de 2 000 francs par mois).

Il semble raisonnable d'introduire le traitement hormonal dès lors que le diagnostic de cancer prostatique métastatique est porté. En effet, une étude récente menée en Grande-Bretagne montre que les patients pour lesquels l'introduction du traitement a été retardée à l'apparition des symptômes sont exposés aux complications liées à la progression tumorale, plus fréquente et plus grave que chez les patients traités d'emblée.

Effets secondaires

Le traitement hormonal a d'indiscutables effets secondaires (*tableau III*)^[4].

Les uns sont liés à la **suppression des androgènes** : troubles du caractère, disparition de la libido, anérection, perte de la masse musculaire, risque d'ostéoporose.

Les autres sont liés au **déséquilibre de la balance androgène-œstrogène** : gynécomastie plus ou moins douloureuse, bouffées de chaleur. La gynécomastie peut théoriquement être traitée, soit par la radiothérapie mammaire, rarement mise en œuvre, soit, dans le futur, par les inhibiteurs des aromatasases. Les bouffées de chaleur répondent quant à elles en général très bien soit à des œstrogènes à petites doses type diéthylstilbestrol (Distilbène® : 0,5 mg), soit à des antiandrogènes stéroïdiens type acétate de cyprotérone (Androcur® : 1 comprimé à 50 mg 1 jour sur 2). Les interactions médicamenteuses sont par ailleurs possibles (*tableau IV*).

Traitements alternatifs

C'est pour tenter de combattre les effets secondaires de la suppression androgénique que des traitements alternatifs à la suppression des androgènes ont pu être proposés. Toutefois, aucun de ces traitements n'est actuellement validé, et ils ne peuvent être utilisés que dans le cadre de protocoles d'investigations strictement menés.

Il s'agit :

- d'un **traitement hormonal intermittent** qui permet au patient de jouir de phases plus ou moins prolongées et répétées d'imprégnation androgénique normale ;
- de l'**utilisation des antiandrogènes non stéroïdiens** en monothérapie qui ont l'avantage, tout en combattant le cancer de la prostate, de maintenir un taux normal ou légèrement supranormal de testostérone circulante et d'éviter

Tableau III. – Effets secondaires du traitement hormonal.

Effets secondaires	Médicament(s) impliqué(s)	Diagnostic	Physiopathologie	Conduite pratique
Diarrhée	Flutamide	- Augmentation du nombre et de la quantité de selles (> 6/j) et modification de leur consistance - Fréquence < 14 %	- Mal connue - Effet irritatif de la molécule directement sur la muqueuse digestive ?	- Régime antidiarrhéique (diminution des troubles en quelques semaines) - Diminuer le traitement - Arrêt du traitement si intolérance clinique
Hépatite	Tous les antiandrogènes	- Parfois gravissime (quelques décès rapportés) - Survient dans les 6 premiers mois et régresse généralement	- Mal connue - Mécanisme immunoallergique ?	- Vérifier les ASAT et les ALAT avant le traitement, puis surveillance - Si les taux sont supérieurs à 3 fois la normale : arrêt du traitement
Cardiovasculaires : infarctus, thrombose, embolie pulmonaire, HTA	Acétate de cyprotérone, œstrogène, antiandrogène non stéroïdien	- Survient dans les 6 premiers mois - Fréquence < 2,5 %		- Surveillance les 6 premiers mois, surtout chez les patients âgés, obèses avec ou sans antécédent cardiovasculaire
Pneumopathies interstitielles, fibrose pulmonaire	Nilutamide	- Fréquence < 2 % - Réversible à l'arrêt du traitement		- Radiographie pulmonaire une fois par an (= radiographie de contrôle des métastases pulmonaires) - Scanner si doute - Arrêt du traitement
Méthémoglobinémie	Flutamide	- À rechercher chez un patient présentant une cyanose		
Effet antabuse	Nilutamide	- Flush lors d'ingestion d'alcool - Fréquence < 2 %		
Effets oculaires	Nilutamide	- Trouble de l'accommodation dans l'obscurité et de la vision des couleurs - Fréquence : 20 %		- Arrêt du traitement dans moins de 1 %
Rash et réactions anaphylactiques	Analogues de la LH-RH			
Photosensibilisation	Flutamide			
Aplasia médullaire	Nilutamide			
Céphalées	Acétate de cyprotérone			

LH-RH : gonadotropin-releasing hormone ; ASAT : aspartate aminotransférase ; ALAT : alanine aminotransférase ; HTA : hypertension artérielle.

Tableau IV. – Interactions médicamenteuses.

Type de traitement hormonal	Médicaments impliqués	Médicaments interagissant	Mécanisme	Examens à pratiquer	Conduite à tenir
Antiandrogènes non stéroïdiens	Nilutamide Flutamide	Antivitamine K	Métabolisme hépatique des AVK retardé	TP INR	Adapter les AVK
	Nilutamide	Phénytoïne Propranolol Chlordiazépoxyde Diazépam Théophylline	Modification du métabolisme hépatique		Adapter les posologies des médicaments interagissant
Œstrogènes	Tous	Ciclosporine	Modification du métabolisme hépatique	Ciclosporinémie	Adapter les posologies de ciclosporine
		Inducteurs enzymatiques : - anticonvulsivants - griséofulvine - rifampicine	Accélération de la dégradation des œstrogènes		Adapter les posologies d'œstrogènes
Antiandrogènes stéroïdiens	Acétate de cyprotérone	Antidiabétiques oraux	Effet diabétogène	Glycémie	Adapter le traitement antidiabétique

AVK : antivitamine K ; TP INR : taux de prothrombine (international normalised ratio).

ainsi les désagréments de la suppression androgénique complète, les effets adverses potentiels du maintien de la testostéronémie pouvant être combattus éventuellement par l'adjonction aux antiandrogènes non stéroïdiens d'un inhibiteur de la 5 alpha-réductase (finastéride, Chibro-Proscar® : 5 mg/j). Insistons encore sur le fait qu'il s'agit là de traitements purement investigatifs.

Quoi qu'il en soit, **la durée de l'efficacité du traitement hormonal du cancer de la prostate métastatique est malheureusement limitée dans le temps**, et tôt ou tard l'échappement hormonal se manifesterait, dans un premier temps de manière biologique, par la réascension du PSA, suivie à plus ou moins brève échéance par l'apparition de manifestations cliniques où dominent essentiellement les douleurs et plus rarement les manifestations locorégionales. La médiane de survie sans progression biologique est environ de 2 ans. Elle est d'autant plus importante et prolongée que la réponse biologique initiale à la suppression des androgènes testiculaires est marquée par un retour rapide du PSA largement en dessous de la normale du laboratoire.

La **surveillance du traitement est fondée essentiellement sur le dosage du PSA à 3 mois**, qui a une valeur pronostique considérable, puis sur un suivi clinique régulier. En l'absence de symptômes intercurrents, il n'y a pas lieu de réaliser d'examen complémentaires puisque, malheureusement, il n'y a pas de traitement curatif de l'échappement hormonal.

● **Cancer prostatique en échappement hormonal**

Ce dernier pose un problème thérapeutique extrêmement difficile. La durée médiane de survie des patients atteints de cancer en échappement hormonal est de 12 à 18 mois. Elle peut être prolongée par une surveillance attentive et la correction aussi minutieuse que possible de l'ensemble des paramètres biologiques. Bien qu'il n'y ait aucun traitement curatif disponible à ce stade de la maladie, une réponse graduée doit être envisagée qui comportera :

- si le patient a été traité par une **simple suppression des androgènes testiculaires**, le rajout au traitement initial d'un antiandrogène stéroïdien ou non stéroïdien qui peut entraîner une amélioration objective dans environ 25 % des cas ;

- si le patient a été traité par **blocage androgénique complet**, la suppression de l'antiandrogène. En effet, dans 30 à 40 % des cas, elle entraînera une amélioration biologique (baisse du PSA) et souvent clinique. Ce phénomène, connu sous le nom de syndrome du retrait des antiandrogènes, traduit le fait qu'au bout d'un certain temps d'administration, l'antiandrogène peut avoir un effet plus agoniste qu'antagoniste ;

- en cas d'**échec des deux manœuvres précédentes**, le recours à d'autres traitements hormonaux tels que les **œstrogènes**, soit sous forme de diéthylstilbestrol (Distilbène®) à la dose de 3 mg/j, soit sous forme de fofestrol (ST-52®) en perfusion à la dose de 1 à 2 g/j. Ces médicaments peuvent amener un certain degré d'amélioration des

douleurs probablement par le biais de la modification du circuit des endorphines ou éventuellement par action locale au niveau de la tumeur ;

- si **tous les traitements précédents ont échoué**, le recours à la **corticothérapie**, voire éventuellement à la **chimiothérapie cytotoxique**, en utilisant des produits adaptés à l'âge et à l'état général du patient. Par ailleurs, les traitements antalgiques doivent être activement poursuivis, utilisant soit les anti-inflammatoires non stéroïdiens, soit les morphinomimétiques. Le recours à la radiothérapie à visée antalgique peut rendre de grands services. Enfin, on n'omettra pas de traiter les obstacles à l'évacuation des urines : résection transurétrale prostatique si nécessaire, dérivation urinaire haute par néphrostomie percutanée, et chaque fois que possible, repermeation d'une obstruction urétérovésicale avec mise en place de sonde double J.

CONCLUSION

En dépit des progrès spectaculaires du diagnostic précoce et du traitement des cancers prostatiques localisés, le cancer de la prostate demeure l'objet de très nombreuses incertitudes, tandis que le traitement du cancer prostatique métastatique n'a pas fait réellement de progrès significatifs depuis les cinq dernières décennies.

Laurent Boccon-Gibod : Chirurgien des Hôpitaux, professeur d'urologie à la Faculté, chef du service d'urologie, centre hospitalier universitaire Bichat-Claude Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : L Boccon-Gibod. Cancer de la prostate : stratégies diagnostique et thérapeutique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0692, 1998, 7 p

R É F É R E N C E S

[1] Boccon-Gibod L. Antigène prostatique spécifique ou PSA. Ce qui est sûr et ce qui l'est moins. *Presse Med* 1995 ; 24 : 1471-1472

[2] Boccon-Gibod L. Maximum androgen blockade in 1996. *Eur Urol* 1996 ; 30 : 19-21

[3] Boccon-Gibod L. The management of localised cancer of the prostate. *Eur Urol* 1996 ; 29 (suppl 2) : S62-S68

[4] Lanfrey P, Mottet N, Dagues F, Bennamoun K, Costa P, Louis JF et al. Bouffées de chaleur et traitement hormonal des cancers de prostate. *Prog Urol* 1996 ; 6 : 17-22

[5] McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990 ; 66 : 1225-1233

[6] Perrin P, Mouriquand P, Monsallier M, Oukeira H, Maquet JF, Devonec M. Diagnostic précoce du cancer de prostate. *Presse Med* 1989 ; 18 : 1289-1292

[7] Richard F. Enquête épidémiologique prospective sur le cancer de la prostate en France. *Prog Urol* 1992 ; 2 : 2-37

CANCER DU TESTICULE

PM LUGAGNE-DELPON

La palpation d'une masse testiculaire justifie l'orchidectomie élargie, acte diagnostique et thérapeutique.

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

C'est le cancer le plus fréquent chez l'homme jeune, responsable de 12 % des décès dans la tranche 15-34 ans. Les tumeurs germinales représentent 95 % des cancers du testicule.

Le diagnostic est clinique. Le bilan d'extension repose sur la tomodensitométrie thoracique et abdominopelvienne (fig 1).

Épidémiologie

- Incidence : 3 à 6 pour 100 000.
- Premier cancer de l'adulte jeune.
- 12 % des décès de l'adulte jeune.
- 86 % de survie à 5 ans.

L'orchidectomie par voie inguinale, principal acte diagnostique et thérapeutique, doit être faite rapidement.

La guérison est assurée dans 95 % des stades non métastatiques, au prix de traitements complémentaires dont la morbidité est réduite [2]. Le pronostic des tumeurs métastatiques a été transformé par les chimiothérapies combinées à base de platine et dépend de la masse tumorale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La classification la plus répandue est celle de l'organisation mondiale de la santé (OMS) (tableau I), séparant tumeurs germinales et non germinales. Au sein des tumeurs germinales, on oppose les séminomes purs et les non-séminomes, en raison de particularités évolutives ayant de fortes implications thérapeutiques. Les séminomes ayant un pouvoir de dissémination lymphatique presque exclusif, les atteintes métastatiques sont d'abord ganglionnaires, rétropéritonéales puis sus-diaphragmatiques. Les tumeurs non séminomateuses peuvent métastaser d'emblée au poumon, sans localisations ganglionnaires décelables.

● Tumeurs séminomateuses pures

La forme typique est évocatrice par son aspect macroscopique blanc ivoire, ferme et lobulée.

Histologiquement, elle est caractérisée par des nappes de cellules de grande taille à cytoplasme riche en glycogène et à noyaux centraux fortement nucléolés. Il n'y a pas de marqueurs sériques spécifiques, mais certains séminomes peuvent sécréter un taux faible de gonadotrophine chorionique. Le diagnostic différentiel avec des formes compactes de carcinome embryonnaire ou de tumeur du sac vitellin peut être difficile, le marquage à la kératine est constamment positif dans ces derniers et presque constamment négatif au niveau des éléments séminomateux.

● Tumeurs germinales non séminomateuses

Ce terme englobe toutes les tumeurs germinales qui ne sont pas exclusivement séminomateuses. Dès la macroscopie, l'aspect polymorphe diffère du séminome. Ces tumeurs sont rarement pures (8 %) mais le plus souvent constituées de l'intrication de plusieurs contingents : carcinome embryonnaire, tumeur du sac vitellin, choriocarcinome, tératome mature et/ou immature. À ces contingents non séminomateux peuvent s'associer des éléments séminomateux ou syncytiotrophoblastiques.

Le **carcinome embryonnaire** est fait de cellules cylindrocubiques à noyau irrégulier se disposant en massif, travées ou tubes. Elles ne sécrètent pas de marqueurs spécifiques ; la présence d'alpha-fœtoprotéine (AFP) dans le sang signe la présence de foyers de sac vitellin.

Les **tumeurs du sac vitellin** sont de diagnostic difficile du fait de leur grand polymorphisme. L'immunomarquage par l'AFP permet de reconnaître des formes méconnues. Leur fréquence est sous-évaluée.

Le **choriocarcinome** est exceptionnellement pur (0,1 %). L'aspect typique associant éléments cyto- et syncytiotrophoblastiques est rare. La sécrétion de bêta-hCG dépend des cellules syncytiotrophoblastiques qui sont inconstantes.

Les **tératomes** associent le plus souvent un contingent immature au contingent mature et aux autres contingents. Le contingent immature est difficile à distinguer d'un carcinome embryonnaire ou d'une tumeur vitelline. L'immunomarquage n'est pas discriminatif, puisque l'AFP peut marquer des structures tératomateuses hépatoïdes ou entéroïdes.

● Tumeurs du stroma gonadique et des cordons sexuels

Les tumeurs à cellules de Leydig (3 % des tumeurs testiculaires) s'accompagnent d'une pseudopuberté précoce chez l'enfant et d'une gynécomastie inconstante chez l'adulte. Caractérisées macroscopiquement par leur aspect bien limité jaune chamois, ce sont des tumeurs endocrines non encapsulées constituées de cellules de Leydig très éosinophiles.

Les autres tumeurs sont rares (tableau I).

● Autres tumeurs primitives

Développées aux dépens de l'ébauche gonadique, des annexes ou du tissu de soutien, elles sont exceptionnelles.

● Tumeurs secondaires

Les **lymphomes testiculaires**, chez le sujet âgé, peuvent être la première localisation, évoquant alors le diagnostic de séminome

Les **métastases** de carcinomes de voisinage ou à distance sont rares.

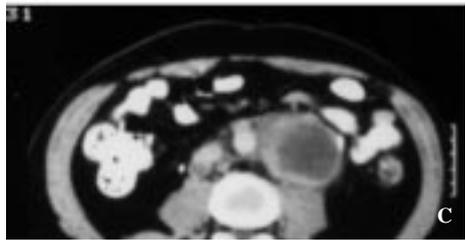
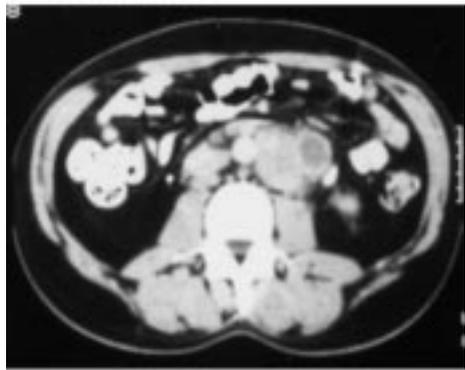
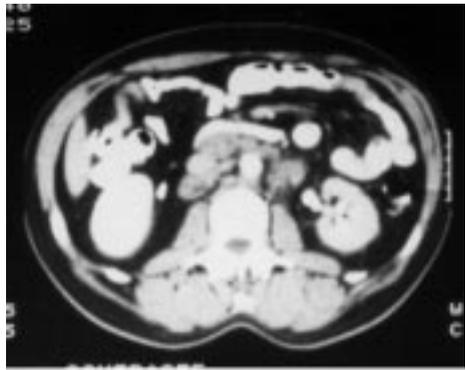
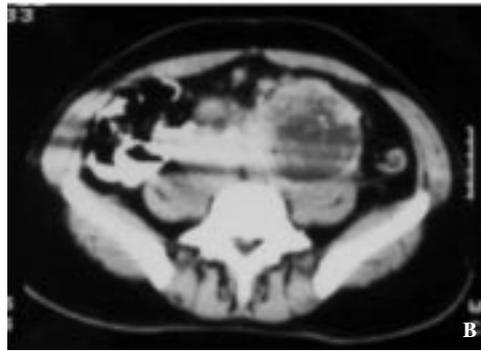
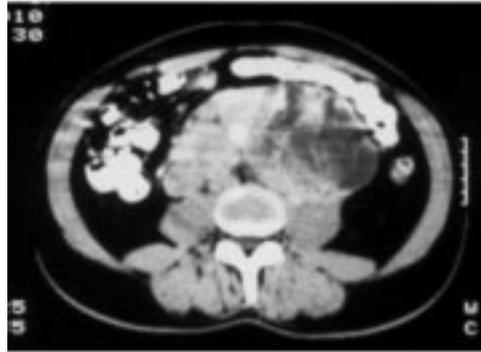
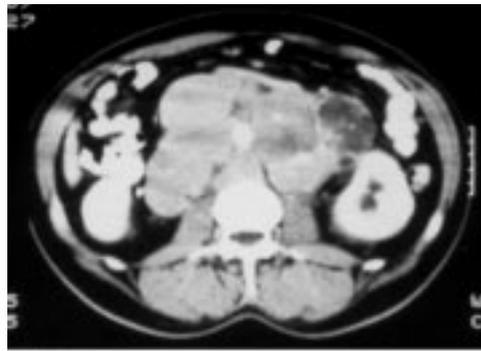
La localisation testiculaire des leucémies aiguës pose rarement de difficultés cliniques.

DIAGNOSTIC

La palpation d'une masse testiculaire justifie l'orchidectomie élargie, acte diagnostique et thérapeutique pour toute tumeur primitive du testicule. Une démarche pronostique, débutant dès l'examen clinique et poursuivie après l'orchidectomie, permet de poser les indications du traitement complémentaire.

● Clinique

Le diagnostic est fait sur une masse testiculaire, circonstance révélatrice la plus fréquente. Plus rarement, cette masse est recherchée devant une gynécomastie ou lors du bilan d'une masse rétropéritonéale ou pulmonaire. Cette masse, solide et non transilluminable, siège dans le testicule, non séparée de lui par un sillon comme dans le cas des nodules épидидymaires (signes de Chevassu). Elle est



1 Homme de 26 ans présentant une tumeur du testicule gauche avec masse abdominale palpable. Les bêta-hCG sont à 30 000 UI/L, les alpha-fœtoprotéines à 9 000 ng/mL et les lactico-déshydrogénases à huit fois la normale. La radiographie pulmonaire montre trois métastases de moins de 5 cm dans les deux champs. Le scanner cérébral et l'échographie hépatique sont normaux. Il s'agit d'une tumeur de pronostic intermédiaire.

A. Urographie intraveineuse : rein gauche muet, rein droit refoulé en dehors.

B. Scanner abdominal : masse ganglionnaire de 9 cm.

C. Scanner après trois cures de BEP (cisplatine, étoposide, bléomycine).

D. Imagerie par résonance magnétique après traitement : masse résiduelle de 5 cm.

Le curage de la masse résiduelle révèle du tératome mature. Patient en rémission complète à 5 ans.

habituellement indolore, d'installation progressive de quelques semaines à plusieurs mois. Parfois la tumeur apparaît rapidement dans un contexte inflammatoire et douloureux, pouvant égarer le diagnostic vers une torsion ou une épididymite. Il faut rechercher la cicatrice inguinale d'un abaissement testiculaire dans l'enfance. Il faut palper l'abdomen et les aires ganglionnaires, en particulier sus-claviculaire gauche et rechercher une

gynécomastie ou une puberté précoce, parfois associée à une tumeur à cellules de Leydig.

● Échographie

L'échographie scrotale confirme le siège testiculaire de la lésion, qui présente des aspects plus ou moins évocateurs d'une histologie (hypoécho-

gène et hypovascularisée pour les séminomes, hétérogène et plus vascularisée pour les non-séminomes). L'échographie permet également de déceler une lésion testiculaire non palpable dans le testicule controlatéral. Lorsque l'échographie et l'examen clinique ne peuvent trancher sur le siège épидидymaire ou testiculaire de la lésion, l'exploration testiculaire par voie inguinale est indiquée.

Tableau I. – Classification des tumeurs du testicule (Organisation mondiale de la santé [OMS] 1977).

- **Tumeurs germinales (90 %)**
 - Tumeurs à une seule composante
 - séminome
 - séminome spermatocyttaire
 - carcinome embryonnaire
 - tumeur du sac vitellin
 - polyembryome
 - choriocarcinome
 - tumeur trophoblastique
 - tératomes mature, immature, cancérisé
 - Tumeurs à plusieurs composantes
 - tératocarcinome
 - autres combinaisons
- **Tumeurs non germinales (10 %)**

Tumeurs des cordons sexuels et du stroma gonadique

 - Formes pures
 - tumeur à cellule de Leydig
 - tumeur à cellule de Sertoli
 - tumeur de la granulosa
 - Formes intriquées
 - Formes peu différenciées
 - Tumeurs de l'ébauche gonadique
 - androblastome
 - gonadoblastome
 - Tumeurs des annexes et du tissu de soutien
 - Tumeur adénomatoïde
 - Mésothéliome
 - Tumeur mélanotique neuroectodermique
 - Tumeur de Brenner
 - Tumeur des tissus mous
 - Tumeurs secondaires, métastases
 - Tumeurs hématopoïétique lymphomes
 - Carcinoïdes
 - Tumeur du rete testis

● Marqueurs sériques

Les marqueurs sériques tumoraux sont des produits liés à la présence tumorale, soit directement (sécrétion), soit indirectement (réaction de l'organisme). Ils doivent être dosés avant l'orchidectomie et après l'orchidectomie jusqu'à normalisation ou stabilisation. Ils sont dosés régulièrement au cours du traitement complémentaire et après celui-ci.

L'AFP est une glycoprotéine sécrétée par les cellules du sac vitellin, du foie et de l'intestin. Dans le cancer du testicule sa sécrétion provient de cellules tumorales du sac vitellin, et signe une tumeur germinale non séminomateuse (TGNS). Sa demi-vie métabolique est de 5 jours, son taux normal inférieur à 15 ng/mL.

La **bêta-hCG** (sous-unité bêta de l'hormone chorionique gonadotrope qui circule sous forme libre ou liée à la sous-unité alpha) est une glycoprotéine sécrétée par les cellules syncytiotrophoblastiques, habituellement présentes dans les TGNS contenant du choriocarcinome, présentes en plus faible quantité dans les tumeurs germinales séminomateuses (TGS) contenant des cellules syncytiotrophoblastiques. Sa demi-vie métabolique est de 1 à 2 jours. Un taux supérieur à 1 000 UI/mL est incompatible avec une TGS et doit faire rechercher des éléments choriocarcinomateux. Les méthodes de dosage actuelles permettent de séparer la fraction libre et la fraction liée.

La **LDH** (lactodéshydrogénase), marqueur non spécifique, est élevée dans les masses tumorales importantes. Son taux, ainsi que celui d'AFP et de

Tableau II. – Stadification des tumeurs testiculaires.

T ou pT - Tumeur primitive

- pTX* : non évaluable (en l'absence d'orchidectomie, pTX est utilisé).
pT0 : pas de tumeur primitive évidente (par exemple simple cicatrice résiduelle).
pT1 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, sans invasion vasculaire ni lymphatique. La tumeur peut envahir l'albuginée, mais pas la vaginale.
pT2 : tumeur limitée au testicule et à l'épididyme, avec invasion vasculaire ou lymphatique, ou tumeur étendue à l'albuginée avec envahissement de la vaginale.
pT3 : tumeur envahissant le cordon spermatique, avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique.
pT4 : tumeur envahissant le scrotum, avec ou sans invasion vasculaire ou lymphatique.

N - Ganglions régionaux

- NX* : ganglions régionaux non évaluables
N0 : pas d'adénopathie métastatique régionale
N1 : métastase ganglionnaire unique de moins de 2 cm de plus grande dimension, ou multiples ganglions métastatiques de moins de 2 cm de plus grande dimension.
N2 : métastase unique de 2 à 5 cm de plus grande dimension, ou multiples ganglions positifs dont un est entre 2 et 5 cm de plus grande dimension.
N3 : métastase de plus de 5 cm de plus grande dimension.

M - Métastases à distance

- MX* : métastases à distance non évaluables
M0 : pas de métastases à distance
M1 : métastases à distance
M1a - métastase ganglionnaire non régionale ou pulmonaire
M2b - métastase à distance autre que ganglionnaire non régionale et pulmonaire

bêta-hCG, constituent des éléments pronostiques majeurs dans les tumeurs métastatiques.

L'élévation des taux sériques et urinaires d'androgènes et d'oestrogènes peut être constatée dans les tumeurs à cellules de Leydig.

● Orchidectomie élargie

Il s'agit d'une orchidectomie élargie au cordon, avec clampage premier de celui-ci réalisée impérativement par voie inguinale. Tout abord d'un testicule tumoral par voie scrotale est proscrit. Il s'agit d'un geste simple, sans morbidité spécifique, nécessitant une hospitalisation de 2 à 4 jours.

Plusieurs commentaires doivent être faits concernant :

- la **fertilité future** : elle dépend plus de la toxicité des traitements complémentaires que de l'orchidectomie elle-même. Elle récupère dans plus de la moitié des cas 2 ans après la fin du traitement ;
- le **décalé entre diagnostic et orchidectomie** : à peu près 1 semaine, ce qui permet une consultation d'anesthésie et un ou deux prélèvements de sperme en vue d'autoconservation et éventuellement un bilan radiologique d'extension ;
- l'**examen histologique extemporané**, cordon clampé, n'est véritablement utile que dans les rares cas où une chirurgie conservatrice est envisagée : testicule unique, petite lésion potentiellement bénigne révélée par échographie ;
- la **prothèse testiculaire** doit toujours être proposée, avec mise en place dans le même temps. Il s'agit d'une prothèse contenant habituellement du gel de silicone, ne présentant pas de risque de migration sanguine ou lymphatique prouvé à ce jour pour les modèles homologués. Néanmoins, une information claire doit être donnée sur la morbidité spécifique de la prothèse, infection en particulier.

● Bilan d'extension

Mis à part la radiographie pulmonaire préopératoire de référence, il est habituel de le réaliser après l'orchidectomie, une fois l'histologie connue. Le scanner abdominopelvien et thoracique,

avec coupes jointives de 5 mm est actuellement la référence. Échographie hépatique et scanner cérébral ne sont réalisés que chez les patients présentant des métastases sus-diaphragmatiques. Le contrôle du taux des marqueurs spécifiques après l'orchidectomie permet de préciser en fonction de leur demi-vie si on peut escompter une normalisation ; l'absence de normalisation permet à elle seule d'affirmer l'existence de métastases.

Plusieurs classifications permettent de regrouper les patients dans des stades de pronostic équivalent. La classification TNM (tumeur maligne, *nodes*, métastases) de l'OMS répond aux nécessités cliniques (tableau II).

PRONOSTIC ET PRINCIPES DU TRAITEMENT

● Tumeurs germinales séminomateuses (tableau III)

Stades T1-4 N0-M0

Ils représentent 80 % des séminomes. Une radiothérapie lombo-iliaque homolatérale de 25 Gy est justifiée pour éviter les rechutes qui peuvent survenir au niveau des ganglions sous-diaphragmatiques dans 20 % des cas au cours des 10 années suivant l'orchidectomie. La morbidité se limite à des troubles digestifs et à une asthénie peu intense et transitoire. Elle ne prévient pas totalement les récurrences qui surviennent dans moins de 5 % des cas, en dehors du champ d'irradiation. Une surveillance clinique, par marqueurs et par scanner abdominopelvien et thoracique tous les 6 mois durant 4 ans puis tous les ans durant 6 ans est recommandée. Le taux de guérison est supérieur à 98 %.

Stades T1-4 N1 ou N2-M0

La radiothérapie lombo-aortique et iliaque homolatérale à 25 Gy avec surdosage de 5 à 10 Gy

Tableau III. – Séminomes purs.

Stade N0-M0	Stade N1-2-M0	Stade M3 ou M1
80 % des séminomes	15 % des séminomes	5 % des séminomes
Radiothérapie 25 Gy	Radiothérapie 30 Gy à 35 Gy	Chimiothérapie
98 % de guérison	80 % de guérison	

Tableau IV. – Tumeurs non séminomateuses.

Stade N0-M0	Stade métastatique de bon pronostic	Stade métastatique de mauvais pronostic
70 % de TGNS	20 % de TGNS	10 % de TGNS
Surveillance si risque faible, chimiothérapie si risque élevé	Chimiothérapie	Intensification avec greffe moelle
Place du curage ?	Curage des résidus	
98 % de guérison	80 % de guérison	30 % de guérison

TGNS : tumeurs germinales non séminomateuses.

sur les adénopathies est le standard. Ce traitement expose cependant à deux risques : des récidives sus-diaphragmatiques (qui peuvent atteindre 20 % dans les stades N2) et des cancers radio-induits gastriques, pancréatiques ou œsophagiens (risque relatif multiplié par deux à quatre pour des doses dépassant 30 Gy). C'est pourquoi certains proposent la même chimiothérapie que dans les TGNS métastatiques lorsque les adénopathies dépassent 5 cm.

Stades T1-4 N3 et/ou M1

La polychimiothérapie à base de cisplatine, étoposide et éventuellement bléomycine (BEP), selon les mêmes modalités que dans les TGNS métastatiques, est le traitement recommandé.

Les masses résiduelles des métastases de séminomes continuent à régresser pendant plusieurs mois après la fin du traitement. Elles doivent donc être surveillées par scanner tous les 3 mois et ne justifient d'une exérèse chirurgicale que si elles restent supérieures à 3 cm.

Le taux de guérison des séminomes métastatiques est voisin de 80 % pour les masses tumorales sous-diaphragmatiques isolées.

● Tumeurs germinales non séminomateuses (tableau IV)

Stades pT1-4 N0-M0

Ils représentent 70 % des TGNS. Le but du traitement prophylactique est d'éviter une rechute qui peut survenir chez 30 % des patients et d'assurer

100 % de guérison. Les progrès de la chirurgie et de la chimiothérapie permettent actuellement d'atteindre 98 % de guérison, mais au prix d'une certaine morbidité. La préoccupation actuelle est de limiter cette morbidité en réduisant les traitements sans compromettre la guérison. Il existe une relative ouverture des choix thérapeutiques^[1]. Les recommandations actuelles restent donc ouvertes :

- tumeur pT1 sans facteurs de risque, dont les marqueurs suivent une décroissance normale :
 - surveillance armée ;
 - ou curage lombo-aortique unilatéral ;
- tumeur supérieure à pT1, ou pT1 dont les marqueurs décroissent lentement :
 - chimiothérapie (deux cycles bléomycine, étoposide, platine) ;
 - ou curage lombo-aortique unilatéral, rarement proposé.

Stades pT1-4 N2N3-M1

La classification en trois groupes de pronostic différent (bon, moyen et mauvais) est basée sur le volume tumoral et le taux des marqueurs (AFP, bêta-hCG et LDH). Dans les formes de bon pronostic, quatre cycles d'étoposide et platine (EP) toutes les 3 semaines, ou trois cycles si l'on y adjoint de la bléomycine (BEP), permettent d'assurer plus de 80 % de rémission complète à 5 ans. Dans les formes de mauvais pronostic, les intensifications avec autogreffe de moelle ne permettent pas plus de 50 % de rémission complète à 5 ans.

Face aux masses résiduelles, après chimiothérapie, les métastases non séminomateuses doivent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale complète. Dans près de 50 % des cas, on ne retrouve que du tissu fibreux cicatriciel et dans 30 % des cas, du tératome mature présentant un risque d'évolution locale. Dans moins de 20 % des cas est retrouvé du tissu néoplasique actif nécessitant, lorsque cela est possible, une chimiothérapie complémentaire. Le risque d'un deuxième cancer, essentiellement hématologique, est principalement lié à la dose totale d'étoposide, et il n'est pas établi en deçà de trois cures.

● Tumeurs non germinales

Lymphomes

Le traitement et le pronostic dépendent de l'extension du lymphome, habituellement non hodgkinien de type B.

Tumeurs à cellules de Leydig

Leur pronostic est habituellement bon, mais 10 % des formes de l'adulte sont malignes, avec métastases ganglionnaires précédant les atteintes pulmonaires, hépatiques, osseuses et rénales. Il n'y a pas de critères histologiques formels de malignité, mais sont évocatrices les tumeurs de plus de 5 cm de diamètre, histologiquement invasives avec nécrose, anaplasie et mitoses fréquentes. Une tumorectomie conservant le testicule peut être envisagée dans les atteintes bilatérales sans critères de malignité.

CONCLUSION

La perception d'une masse testiculaire indépendante de l'épididyme permet de poser le diagnostic de tumeur a priori maligne et impose l'abord chirurgical par voie inguinale avec clampage du cordon et orchidectomie élargie. Dans 95 % des cas, il s'agit de TGS ou de TGNS. Les stades non métastatiques guérissent dans 98 % des cas après un traitement complémentaire : radiothérapie pour les séminomes, plus discuté pour les non-séminomes. Le pronostic des formes métastatiques dépend de la masse tumorale. La polychimiothérapie à base de platine est efficace dans les TGNS, avec plus de 80 % de rémission complète à 5 ans. Elle est aussi efficace dans les TGS et remplace la radiothérapie dans les stades N3 ou M1.

Chez ces sujets jeunes dont la guérison est pratiquement assurée, la paternité future est une préoccupation justifiant la préservation du sperme avant l'orchidectomie.

Pierre-Marie Lugagne-Delpon : Ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique-assistant, service d'urologie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : PM Lugagne-Delpon. Cancer du testicule. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0630, 1999, 4 p

RÉFÉRENCES

[1] Droz JP, Van Oosterom AT. Treatment options in clinical stage I non seminomatous germ cell tumours of the testis: a wager on the future? *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 1038-1044

[2] Lugagne-Delpon PM, Petit M, Houlgatte A, Droz JP. Survie et qualité de vie des cancers du testicule. *Ann Urol* 1998 ; 32 : 80-82

CLASSIFICATION DES NÉPHROPATHIES

H IZZEDINE

La classification de la plupart des néphropathies reste aujourd'hui encore basée sur la nature de la lésion initiale touchant le parenchyme rénal : les glomérules, les tubes et l'interstitium ou les vaisseaux. Le diagnostic se fonde sur l'imagerie en ce qui concerne les vaisseaux et les voies excrétrices, sur le syndrome clinique et surtout sur la ponction biopsie rénale en ce qui concerne les lésions parenchymateuses. Le diagnostic nosologique d'une néphropathie est d'autant plus précis que cette enquête est faite plus précocement dans le cours de la maladie rénale. Ainsi, la ponction biopsie rénale a les meilleures chances d'aider à classer une néphropathie lorsqu'elle est faite précocement sur des reins de volume encore peu diminué. Selon leur rythme évolutif, les néphropathies sont qualifiées d'aiguës ou chroniques. Consécutives à une maladie identifiée, elles sont dites « secondaires ». Lorsque leur cause reste inconnue, elles sont dites « primitives idiopathiques ».

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : néphropathies, ponction biopsie rénale, classification des néphropathies.

INTRODUCTION

Environ 20 000 sujets vivent aujourd'hui en France grâce à l'hémodialyse et à la dialyse péritonéale, et environ 10 000 sujets sont porteurs d'un greffon rénal fonctionnel. Le tableau I donne une estimation de la fréquence des causes d'insuffisance rénale terminale. Ces données sont toutefois de portée limitée, car elles sous-estiment la fréquence des maladies rénales qui n'évoluent que rarement vers l'insuffisance rénale terminale (comme par exemple la néphrose lipoïdique ou la néphroangiosclérose bénigne).

La classification de la plupart des néphropathies, en l'absence de cause définie dans la majorité des cas, reste aujourd'hui encore fondée sur la nature de la lésion initiale touchant le parenchyme rénal : les glomérules, les tubes et l'interstitium ou les vaisseaux. Les principaux types sont présentés de manière schématique dans le tableau II.

Le diagnostic se fonde sur l'imagerie en ce qui concerne les vaisseaux et les voies excrétrices, sur le syndrome clinique et surtout sur la ponction biopsie rénale en ce qui concerne les lésions parenchymateuses. Le diagnostic nosologique d'une néphropathie est d'autant plus précis que cette enquête est faite plus précocement dans le cours de la maladie rénale. Aux stades avancés des néphropathies chroniques, il peut en effet être impossible de classer la maladie rénale, car tous les éléments du rein sont atteints par une fibrose mutilante.

Voilà pourquoi la ponction biopsie rénale a les meilleures chances d'aider à classer une

Tableau I. – Fréquence estimée des insuffisances rénales terminales traitées par hémodialyse chez l'adulte (1/1 000 habitants) en France.

Néphropathies en dialyse	Étiologie	Fréquence
Glomérulonéphrites primitives	GN à dépôts d'IgA (maladie de Berger) Néphrose GN nécrosante à croissants GN extramembraneuse	22 %
Néphrites interstitielles chroniques	Néphropathie du reflux Uropathie obstructive Lithiase Médicamenteuse Autres	9 %
Néphropathies héréditaires	Polykystose Autres	9 %
Néphropathie diabétique	Diabète insulinodépendant Diabète non insulinodépendant	25 %
Néphropathies vasculaires secondaires à l'HTA		20 %
Néphropathies secondaires en dehors du diabète	Amylose Myélome Lupus érythémateux Autres maladies systémiques	25 %
Autres causes	Nécrose corticale Sida Néphrocalcinose Traumatisme Tumeur rénale	?

HTA : hypertension artérielle ; GN : glomérulopathie ; IgA : immunoglobuline A ; sida : syndrome de l'immunodéficience acquise.

néphropathie lorsqu'elle est faite précocement sur des reins de volume encore peu diminué.

Par ailleurs, certains processus intéressent plusieurs éléments du rein, telle l'amylose qui infiltre à la fois glomérules, vaisseaux et tubes. En pareil cas,

la classification de la néphropathie est moins basée sur l'élément histologique atteint que sur le processus en cause.

Selon leur rythme évolutif, les néphropathies sont qualifiées d'aiguës ou chroniques. Consécutives à

Tableau II. – Classification schématique des néphropathies parenchymateuses.

Néphropathies glomérulaires

- GN aiguë
- GN rapidement progressive
- GN chronique

Néphropathies tubulaires

- Nécrose tubulaire aiguë
- Tubulopathie chronique

Néphropathies interstitielles

- Néphrite interstitielle aiguë
- Néphrite interstitielle chronique

Néphropathies vasculaires

- Néphroangiosclérose
- Vascularites
- Embolies

GN : glomérulopathie.

une maladie identifiée, elles sont dites « secondaires ». Lorsque leur cause reste inconnue, elles sont dites « primitives idiopathiques ». Ce dernier terme cache souvent simplement notre ignorance des mécanismes physiopathologiques responsables de la maladie rénale.

CLASSIFICATION

● **Obstacles de la voie excrétrice**

Aigu, un obstacle entraîne une anurie lorsqu'il s'agit d'une migration calculeuse dans une voie urinaire unique ou une fibrose rétropéritonéale enserrant les deux uretères. Chronique s'il persiste ou s'il se complique d'infection, il entraîne des lésions interstitielles et tubulaires.

● **Sténoses ou thromboses vasculaires**

Sténoses ou thromboses des artères rénales

Elles sont responsables d'une hypertension, d'une insuffisance rénale ou des deux. C'est une cause fréquente d'insuffisance rénale chez le sujet athéromateux après 50 ans. Une sténose chronique de ce type est toujours suivie d'une atrophie progressive du rein, dont tous les éléments finissent par être atteints, avec des lésions de néphroangiosclérose, de nombreux glomérules en « pains à cacheter », une atrophie tubulaire et une fibrose interstitielle. Plus la sténose est serrée et ancienne, plus cette atrophie rénale est marquée.

Thromboses des veines rénales

C'est une affection rare, compliquant à tout âge un syndrome néphrotique sévère préexistant (essentiellement une glomérulopathie extramembraneuse), et chez le nourrisson une déshydratation aiguë fébrile.

● **Atteintes parenchymateuses**

Glomérulopathies (GN)

Trois types sont distingués par la biopsie rénale :

- absence de lésions en optique et en immunofluorescence (néphrose lipoïdique, représentant 90 % des syndromes néphrotiques de l'enfant) ;

- glomérulonéphrite de dépôts, de composition et d'étiologie variables, que l'on peut identifier en optique, en immunofluorescence et en électronique. La forme devenue la plus fréquente actuellement est la GN à dépôts d'immunoglobuline (IgA).

La glomérulopathie diabétique, les glomérulonéphrites extramembraneuses et l'amylose rassemblent le plus grand nombre de ces GN, souvent compliquées de syndrome néphrotique ;

- prolifération inflammatoire, avec alors risque de fibrose séquellaire.

Une même glomérulopathie peut entraîner des syndromes cliniques différents, et des étiologies diverses peuvent donner un même type de lésions glomérulaires. Par exemple, une glomérulopathie à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de Berger) peut se révéler par des hématuries macroscopiques récidivantes, par l'association d'une protéinurie et d'une hématurie macroscopique, par un syndrome néphrotique aigu, par un syndrome néphrotique, et même parfois rester latente. Pourtant, la biopsie rénale peut dans chacune de ces éventualités trouver des lésions glomérulaires de même nature, mais plus ou moins sévères. Un autre exemple est celui des glomérulopathies extramembraneuses : certaines accompagnent un cancer, la prise d'un médicament ou une hépatite B. D'autres restent « idiopathiques », même après plusieurs dizaines d'années d'observation.

Tubulopathies

Elles peuvent être aiguës (nécrose tubulaire) ou chroniques. Certaines ne s'expriment que sous forme de désordres fonctionnels.

Les tubulopathies aiguës accompagnées de nécrose de l'épithélium tubulaire entraînent une insuffisance rénale aiguë qui peut être oligoanurique mais également à diurèse conservée, bien que, si l'on fait à ce stade une ponction biopsie rénale, les lésions soient peu différentes. Les lésions tubulaires subaiguës ou chroniques s'inscrivent en général dans un tableau de néphrite interstitielle chronique.

Les tubulopathies purement fonctionnelles sont souvent d'origine congénitale. Elles se traduisent par une anomalie d'une ou plusieurs fonctions tubulaires, sans nécessairement s'accompagner de lésions histologiques. C'est le cas par exemple de la glycosurie normoglycémique, du diabète insipide néphrogénique, du syndrome de Fanconi, de l'acidose tubulaire distale. Au cours de l'existence, ces troubles purement fonctionnels peuvent petit à petit entraîner des lésions histologiques des tubes (exemple : la néphrocalcinose, compliquant plusieurs années d'acidose tubulaire distale).

Néphrites interstitielles

Elles sont caractérisées par la présence dans l'interstitium de cellules, de dépôts ou de microcristaux. Aiguës, subaiguës ou chroniques, souvent immunoallergiques ou infectieuses, elles s'accompagnent de lésions tubulaires. Les lésions glomérulaires sont soit absentes, soit très retardées par rapport au début de la néphropathie. **Enfin, il faut noter que le pronostic d'une maladie rénale, qu'elle soit primitivement glomérulaire, tubulaire ou vasculaire, est directement corrélé à l'intensité de la fibrose interstitielle.**

Néphropathies vasculaires

Selon la pathogénie, on distingue trois types de néphropathies vasculaires : néphroangiosclérose, angéites, microembolies, essentiellement par des cristaux de cholestérol.

■ **Néphroangiosclérose bénigne**

La néphroangiosclérose bénigne complice en général une hypertension artérielle ayant évolué pendant des dizaines d'années. Les lésions affectent surtout les artères interlobaires et les artérioles. Elles sont faites d'un épaississement intimal et de reduplications des limitantes élastiques, d'une hypertrophie des fibres musculaires lisses et d'un épaississement hyalin des parois.

■ **Néphroangiosclérose maligne**

La néphroangiosclérose maligne est de constitution très rapide. Elle s'accompagne d'une hypertension artérielle très sévère, et peut entraîner une insuffisance rénale terminale en quelques mois, semaines voire même quelques jours. Les lésions sont faites d'une nécrose fibrinoïde des parois artériolaires, d'une rupture des limitantes élastiques et de thromboses.

■ **Angéites**

Les angéites sont des affections inflammatoires des parois vasculaires (artérielles, artériolaires, parfois même veineuses intrarénales) dues à un processus auto-immun. Les lésions vasculaires intéressent souvent aussi les capillaires glomérulaires. Ce sont des maladies de système qui en général ne se limitent pas qu'au rein.

■ **Embolies de cholestérol**

Les embolies de cholestérol sont une manifestation de la maladie athéromateuse. À l'obstruction mécanique des artères de petit calibre peut faire suite une réaction inflammatoire à corps étranger, prenant plus ou moins l'aspect d'une angéite.

CONCLUSION

Cette classification imparfaite est aujourd'hui encore utilisée. Elle ne rend cependant pas compte de la nature souvent intriquée des lésions au cours de la plupart des néphropathies. Par exemple, les glomérulonéphrites s'accompagnent très souvent de lésions tubulo-interstitielles ou vasculaires qui conditionnent le pronostic ; les néphropathies vasculaires compliquant l'hypertension artérielle sont souvent accompagnées de lésions de sclérose glomérulaire, et enfin les néphropathies interstitielles ont souvent partie liée avec des lésions tubulaires. Ces faits montrent que la classification d'une néphropathie glomérulaire, tubulaire ou vasculaire est plus facile au début de l'évolution. À un stade tardif, la néphropathie devient souvent inclassable, car elle associe des lésions diffuses des différents éléments du parenchyme rénal, classique mal de Bright.

*Hassan Izzedine : Chef de clinique-assistant,
Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : H Izzedine. Classification des néphropathies.
Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0510, 2003, 3 p*

R É F É R E N C E S

[1] Lesavre P. Néphropathies. Classification et définition. In : Godeau P, Herson S, Piette JC ed. Traité de Médecine Interne. 3^e édition. Paris : Flammarion Médecine Sciences, 1996 : 1066-1067

[2] Meyrier A et al. Maladies rénales de l'adulte. Paris : EllipsesMarketing, 1993

CYSTITE INTERSTITIELLE

B MAUROY

Entre 1950 et 1970, devant un tel tableau clinique, on parlait de « *hysterical female condition* » !

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La cystite interstitielle (CI) est une maladie énigmatique pour laquelle il n'existe actuellement pas de critère diagnostique absolu, mais dont la fréquence va croissant. La conférence de consensus de l'Institut national de santé américain (National Institute of Health [NIH]) publiée en 1989^[9] a permis de définir des critères diagnostiques.

HISTORIQUE

Décrite en 1878 par Skène comme une inflammation intramuraire interstitielle de la paroi vésicale et en 1907 par Nitze comme la « *cystitis parenchymatosa* », la CI est définie en 1918 par Hunner. Il décrit la forme ulcéreuse et l'ulcère érosif chez la femme présentant des douleurs vésicales associées à des urgences mictionnelles.

Entre 1950 et 1970, devant un tel tableau clinique, on parlait d'« *hysterical female condition* ».

Il faut attendre 1978 pour que Messing et Stamey affirment l'existence de formes non ulcéreuses et de « *glomérulations* » vésicales indispensables au diagnostic, et 1980 pour que se crée l'Interstitial Cystitis Association.

C'est enfin en 1989 que les critères diagnostiques définis par la conférence de consensus de l'Institut national de santé américain ont permis une homogénéisation des populations étudiées.

Ce sont ces critères qui servent actuellement de référence, sachant qu'il n'existe pas d'éléments pathognomoniques de la CI.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Il s'agit d'une pathologie peu fréquente, mais qui est certainement sous-estimée en France. Aux États-Unis, la prévalence de la maladie a été évaluée à 10,6/100 000 habitants et à 18/100 000 femmes. L'incidence annuelle est de 10/100 000. La fréquence du diagnostic semble augmenter progressivement. Plus de 90 % des diagnostics ont été faits chez la femme, avec un sex-ratio de 1/10. Le poids socioéconomique de la maladie est important puisque

le coût annuel de la CI aux États-Unis était de 4 000 dollars en 1987. À l'époque, 400 000 cas étaient recensés.

DÉFINITION ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les critères diagnostiques reposent sur l'examen clinique (*tableau I*), l'évaluation urodynamique et la cystoscopie sous anesthésie générale.

● Signes cliniques

Deux signes fonctionnels sont indispensables au diagnostic :

- un syndrome irritatif : pollakiurie diurne et nocturne, impériosité mictionnelle ;
- une douleur sus-pubienne (douleurs à la distension) qui entrave l'activité quotidienne et le sommeil. Une douleur sus-pubienne persistant après la miction n'est pas évocatrice de CI.

Se surajoute un terrain psychologique dépressif, mais celui-ci doit être considéré comme secondaire à la symptomatologie douloureuse, aggravé par l'absence de diagnostic (retard au diagnostic supérieur à 13 mois).

L'examen clinique reste pauvre. Les examens radiologiques éliminent une lésion organique. L'examen cyto bactériologique des urines (ECBU) est négatif, ce qui est un élément négatif important.

Les critères cliniques d'exclusion sont importants (*tableau II*).

● Explorations utiles

Cystomanométrie

Elle peut montrer une douleur vésicale au remplissage, une réduction de la capacité vésicale (souvent normale sous anesthésie), mais la compliance vésicale reste normale.

La cystoscopie doit être faite sous anesthésie générale ou analgésie péridurale, ce qui permet une hydrodistension.

Cystoscopie

Elle peut être décisive en présence d'une forme ulcéreuse : l'ulcère de Hunner siège au niveau de l'arrière-fond ou sur les faces latérales et se présente comme une cicatrice blanchâtre dont les bords saignent après la distension.

Elle permet de retrouver des **glomérulations** (50 % des cas), des hémorragies pétéchiales sous-muqueuses caractéristiques si elles sont diffuses, intéressant au moins trois quadrants de la paroi vésicale, ou des **fissures** (10 % des cas).

Une hématurie terminale évocatrice peut être observée dans les suites immédiates de l'hydrodistension^[9].

En l'absence d'ulcère de Hunner, la réalisation de biopsies vésicales à la pince froide est indispensable pour éliminer un carcinome (23 % des hommes et 1,3 % des femmes étiquetés CI sont en fait porteurs d'un carcinome), une cystite à éosinophiles, une tuberculose^[6]. L'examen histopathologique retrouve une infiltration non spécifique du chorion, avec présence de nombreux lymphocytes et parfois une augmentation de la densité des mastocytes.

Toute pathologie infectieuse ou tumorale vésicale, prostatique ou urétrale, peut simuler une CI.

Tableau I. – Place des examens complémentaires nécessaires chez des patients suspects de cystite interstitielle.

Examens indispensables

Cystoscopie sous anesthésie générale permettant :

- une mesure de la capacité vésicale
- une hydrodistension si un élément typique est retrouvé (ulcère ou pétéchies diffuses)
- une biopsie dans le cas contraire

ECBU, cytologie

Bilan radiographique (UIV et/ou échographie rénale et vésicale)

Examens possibles

Test de Parsons

Bilan urodynamique (mesure de la capacité vésicale sous vigilance, instabilité)

ECBU : examen cyto bactériologique des urines ; UIV : urographie intraveineuse.

Tableau II. – Critères d'inclusion et d'exclusion.**Critères d'inclusion** (ulcère de Hunner)**Facteurs positifs**

Douleurs au remplissage vésical soulagées par la vidange vésicale
Douleurs pelviennes, vaginales, périnéales, abdominales
Présence de glomérulations lors de l'hydrodistension vésicale sous anesthésie générale
Perte de la compliance vésicale

Critères d'exclusion**Clinique**

Âge < 18 ans, ancienneté des symptômes < 1 an, pollakiurie diurne < 8, pollakiurie nocturne < 2
Diminution des symptômes sous antibiotique, antiseptique, anticholinergique, antispasmodique
Pathologie urologique : cystite/prostatite dans les 3 mois, calcul vésical ou urétral, diverticule urétral, tuberculose, vessie radique ou chimique, tumeur de vessie
Lésion gynécologique : herpès, cancer, vaginite. Antécédent de traitement par cyclophosphamide (Endoxan Asta®)

Urodynamique

Capacité > 350 mL, absence d'impériosité avant 150 mL, instabilité vésicale motrice

● **Formes cliniques**

Deux tableaux cliniques ont été décrits :

- stade 1 : CI dite « mineure » dans laquelle l'ulcère de Hunner n'est pas retrouvé. Il s'agit habituellement d'une forme de la femme jeune, pétéchiale, d'évolution bénigne, qui répond au traitement ;
- stade 2 : forme majeure, ulcéreuse et d'évolution grave, caractérisée par une capacité vésicale souvent réduite (350 mL à 150 mL) et qui répond peu au traitement.

Diagnostic différentiel

- ✓ **Carcinome in situ : la réalisation de biopsies vésicales à la pince froide est indispensable pour éliminer un carcinome (23 % des hommes et 1,3 % des femmes étiquetés CI sont en fait porteurs d'un carcinome).**
- ✓ **Cystite à éosinophiles.**
- ✓ **Tuberculose.**
- ✓ **« Hysterical female condition ».**

PHYSIOPATHOLOGIE

Les hypothèses physiopathologiques sont nombreuses : de multiples théories ont été proposées. Aucune n'a été retenue, et l'origine multifactorielle de la CI paraît de plus en plus probable. C'est la raison pour laquelle, plutôt que de théories, il est préférable de parler de composantes physiopathologiques visant à expliquer l'apparition des altérations de la paroi vésicale (Colombeu P, Lepinard V, Cortesse A. Cystite interstitielle. In : Mauroy B, Rischmann P eds. Expertises pratiques en urologie. Comité d'urologie de la femme. Numéro spécial congrès AFU 1997. 1998 ; 1 : 9).

● **Composante épithéliale**

Il s'agit de la composante fondamentale. Elle a pour base la présence sur l'épithélium d'une couche de glycosaminoglycane (GAG). Dans la CI, cette couche est altérée, ce qui modifie la perméabilité vésicale, notamment aux anions. La différence de répartition des anions potassiques peut expliquer l'impériosité mictionnelle et les douleurs. Cette notion est à la base du test de Parsons qui consiste à instiller dans la vessie

successivement 50 mL d'eau distillée puis d'une solution de potassium. S'il existe une CI, l'instillation de potassium reproduit la symptomatologie douloureuse. Ce test est positif dans 70 % des CI et peut aider au diagnostic^[2].

● **Composante auto-immune**

Différentes études ont rapporté l'existence d'autoanticorps chez les patientes atteintes de CI. La composante auto-immune s'est trouvée renforcée quand Bullock a pu reproduire sur des modèles expérimentaux des cystites auto-immunes dont les caractéristiques étaient tout à fait comparables à la CI. Des travaux plus récents ont permis de conclure que les autoanticorps détectés dans la CI seraient plutôt le reflet d'une réponse immunitaire secondaire à une inflammation chronique de la vessie par un agent qui, lui, reste indéterminé.

● **Composante infectieuse**

C'est l'hypothèse la plus ancienne, avancée par Hunner lui-même selon l'idée que l'infection vésicale chronique altérant la paroi épithéliale entraînerait une sensibilité particulière à des micro-organismes habituellement non pathogènes.

Cette composante infectieuse bactérienne a été récemment remise sur le devant de la scène par la découverte par PCR (*polymerase chain reaction*) d'acide désoxyribonucléique (ADN) bactérien chez des femmes porteuses d'une CI, alors que les cultures d'urine étaient négatives. Les agents responsables n'ont cependant pas été isolés. Il pourrait s'agir de germes en partie détruits par le traitement antibiotique, qui se seraient localisés dans la paroi vésicale et auraient entretenu (ou déclenché) un processus auto-immun.

● **Composante inflammatoire**

Elle est constante dans la CI, mais on ne sait pas aujourd'hui si elle est une cause ou une conséquence de la pathologie. Un rôle essentiel est tenu par les mastocytes, cellules impliquées dans les processus inflammatoires et allergiques. Ils sont présents dans tous les tissus, notamment dans la paroi vésicale, et contiennent des granulations riches en histamine. Sous l'influence de différents facteurs, ils libèrent leur contenu et déclenchent un processus inflammatoire. Leur nombre est augmenté dans la paroi vésicale de patientes atteintes de CI. D'autres arguments militent en faveur de cette hypothèse :

- l'existence d'allergies multiples chez près de 50 % des femmes porteuses de CI ;

- l'augmentation de l'histaminurie dans la CI, notamment après hydrodistension ;
- un taux de mastocytes activés dans près de 80 % des cas dans la paroi vésicale de CI (contre moins de 20 % dans la vessie saine ou tumorale).

Le dosage de la méthylhistaminurie pourrait dans l'avenir devenir un test diagnostique utile.

● **Composante neurovasculaire**

Des études récentes ont montré une modification de la répartition des terminaisons nerveuses dans la paroi vésicale des CI, susceptible d'expliquer, au moins en partie, la survenue des douleurs et l'augmentation du nombre de mastocytes.

Au total, on peut actuellement retenir l'idée d'une altération initiale de l'épithélium vésical, expliquant l'afflux de mastocytes, qui expliquerait à son tour les phénomènes d'irritation locale et les modifications neurologiques. Cela permet d'expliquer les différents « stades » de la maladie, des formes mineures, dont le diagnostic est essentiellement clinique, aux formes majeures ulcérées.

Physiopathologie de la cystite interstitielle**On évoque :**

- ✓ **une composante épithéliale ;**
- ✓ **une composante auto-immune ;**
- ✓ **une composante infectieuse ;**
- ✓ **une composante inflammatoire ;**
- ✓ **une composante neurovasculaire.**

APPROCHE THÉRAPEUTIQUE● **Traitements médicaux**

L'évaluation de l'efficacité des traitements médicaux est rendue difficile par le nombre limité de patients par étude, le peu d'études versus placebo, le manque de standardisation des protocoles thérapeutiques, l'évolution chronique par poussées de la CI, et surtout par l'absence d'explication physiopathologique clairement démontrée. C'est la raison pour laquelle il faut parler non pas du, mais des traitements médicaux de la CI. Les traitements chirurgicaux ne vivent que de l'échec des traitements précédents.

Traitements systémiques

Ils sont destinés à diminuer les douleurs et ont un tropisme soit vésical, soit neurologique.

- **Médicaments à effet antihistaminique, anticholinergique et inhibiteur de la sécrétion des mastocytes**

Les **antidépresseurs tricycliques** sont un traitement classique, et l'amitriptyline (Élivil®, Laroxy®) est leur chef de file. Pour une posologie de 75 mg/j, une amélioration concernant surtout les douleurs et les impériosités diurnes a été observée pour 75 % des patients avec un suivi moyen de 16 mois.

Les **antihistaminiques H₁**, comme l'hydroxyzine, ou H₂, comme la cimétidine, n'ont pas fait la preuve d'un effet durable, bien que 66 % des patients aient été initialement améliorés.

- **Médicaments administrés per os susceptibles de réparer l'urothélium vésical**

Le **pentosane polysulfate de sodium** (Delmiron aux États-Unis), GAG de synthèse, est le seul qui ait

réellement prouvé son efficacité contre placebo^[4, 7] à la dose de 300 mg/j. Ce produit est pratiquement dépourvu d'effets secondaires^[7].

L'**héparine** est également un GAG qui aurait un effet cicatrisant sur l'urothélium vésical. Une amélioration après injections sous-cutanées d'héparine a été rapportée, mais il existe un risque non négligeable d'ostéoporose en cas d'administration prolongée. L'héparine sous-cutanée a également été proposée en cas de récurrence après instillations vésicales d'héparine ou de formes hyperalgiques.

■ *Autres classes thérapeutiques proposées*

Le **nalméféne** est un antagoniste des opiacés, comparable à la naloxone, inhibant la dégranulation des mastocytes. Quelques succès ont été décrits.

Les **immunosuppresseurs** n'ont pas fait la preuve d'une réelle efficacité.

Afin d'obtenir une action sur la vessie, les **corticoïdes** doivent être prescrits à doses élevées, ce qui expose le patient à des effets secondaires potentiellement graves, et la voie endovésicale paraît donc plus appropriée.

Les **inhibiteurs calciques** comme la nifédipine agiraient en induisant une relaxation du détroter et de la musculature lisse vasculaire ainsi que grâce à leurs propriétés immunosuppressives. Une amélioration chez 50 % des patients a été observée.

L'intérêt des **anticholinergiques** réside surtout dans le traitement des signes d'instabilité vésicale majorés par certains traitements endovésicaux (diméthylsulfoxyde [DMSO], oxychlorosène de sodium).

Enfin, l'utilisation des **anti-inflammatoires non stéroïdiens** ne paraît pas conseillée, car ils augmentent la libération d'histamine par les leucocytes.

Traitements endovésicaux

■ *Traitement « mécanique » : hydrodistension vésicale*

Le traitement « mécanique » de la CI peut se résumer à l'hydrodistension vésicale. Cette technique est très ancienne, introduite de façon empirique par Bumpus en 1930. La distension, outre son rôle diagnostique, apporte au plan thérapeutique une amélioration non négligeable pouvant parfois éviter l'escalade thérapeutique^[5]. La réalisation de cette distension présente plusieurs principes et nécessite une surveillance attentive afin de reconnaître, voire de prévenir, la complication principale qui est la rupture vésicale, survenant dans 10 à 15 % des cas, surtout en cas de petite vessie.

La distension est faite par remplissage d'un doigtier amarré de façon hermétique au-dessus du ballonnet d'une sonde de Foley. L'ensemble est stérilisé après le montage. La vidange de la vessie doit être effectuée avant l'introduction de la sonde de Foley. Le ballonnet doit être gonflé avant le début du remplissage pour s'assurer de sa position intravésicale. Le remplissage du doigtier avec du chlorure de sodium se fait par simple gravité à une pression de 80 cm d'H₂O jusqu'à capacité maximale. La pression intravésicale est enregistrée à l'aide d'un capteur de pression sur un robinet trois voies à la sortie de la sonde de Foley. La pression intravésicale doit être un peu au-dessus de la pression artérielle diastolique. Cette distension peut être :

- de durée brève (deux fois 2 minutes) ;
- prolongée (3 heures) et nécessite alors une hospitalisation de 48 heures. Elle est réalisée sous analgésie péridurale au bloc opératoire, en salle de réveil, sous surveillance constante par une infirmière.

Les deux principaux écueils de cette technique sont l'analgésie parfois insuffisante (par hyperpression

intrarénale) et la surveillance de la pression intravésicale pour démasquer une rupture vésicale. Pour pallier ce problème, deux solutions peuvent être proposées : soit une péridurale haute, soit compléter l'analgésie péridurale par une analgésie systémique morphinique. La rupture de vessie est suspectée devant une chute brutale de la pression intravésicale, surtout si celle-ci est précédée d'une élévation rapide de la pression correspondant à une faible compliance. Il est possible que cela soit le fait de la rupture du doigtier mais cela doit être vérifié par cystoscopie.

Les meilleurs résultats sont semble-t-il obtenus par l'hydrodistension prolongée dont l'efficacité à 1 an est variable, de 30 %^[11] à 80 %. Cela suggère que l'on devrait proposer rapidement une hydrodistension devant le diagnostic de CI afin d'en avoir le meilleur bénéfice.

En fin de distension, la quantité de liquide intravésical est mesurée afin de vérifier la capacité vésicale qui est habituellement réduite.

■ *Agents cytotoxiques non mécaniques*

Les traitements endovésicaux ont l'avantage théorique d'une action directe sur la vessie mais nécessitent un cathétérisme urétral répété, plus ou moins associé parfois à une anesthésie régionale ou générale du fait de l'importance des douleurs lors des instillations. Afin d'éviter des accidents graves, il est prudent de débiter ces traitements endovésicaux 3 à 4 semaines après la réalisation des biopsies vésicales, après avoir vérifié préalablement l'absence de reflux vésico-urétral et d'infection urinaire.

Parmi les traitements endovésicaux susceptibles d'agir sur les mastocytes et sur la libération d'histamine, le **DMSO** reste le plus prescrit : 50 mL d'une solution aqueuse à 50 % de DMSO sont instillés pendant au moins 15 minutes après cathétérisme urétral. Quatre à huit instillations sont réalisées à raison d'une instillation toutes les 1 à 2 semaines. Avec ces posologies, il n'est habituellement pas nécessaire de recourir à une anesthésie régionale, et ces instillations peuvent être effectuées en consultation. Le DMSO fait l'objet d'une excrétion pulmonaire avec haleine caractéristique pendant 24 à 48 heures. Les effets secondaires sont rares (15 %)^[7] et dominés par des manifestations infectieuses vésicales et surtout d'instabilité vésicale, justifiant un traitement anticholinergique. Après une phase initiale de recrudescence des douleurs, 50 à 93 % des patients sont améliorés^[7], avec une meilleure réponse pour les formes sans ulcère que pour celles avec ulcère de Hunner, et diminution de la capacité vésicale. L'échappement observé après 4 à 8 semaines de traitement est de l'ordre de 40 % au moins, mais 60 à 80 % des patients qui « échappent » répondront à d'autres instillations de DMSO. En cas de récurrence, un traitement de fond (une instillation tous les 2 mois) ou l'association à l'héparine ou à des corticoïdes intravésicaux a été proposée.

Agissant également sur les mastocytes, la lidocaïne et le cromoglycate de sodium n'ont pas véritablement fait la preuve de leur efficacité.

L'efficacité de l'administration intravésicale de pentosane polysulfate de sodium serait supérieure à l'administration orale, mais cela reste à démontrer^[9]. Compte tenu de la fréquence des instillations nécessaires, l'apprentissage des autosondages est conseillé, de même qu'avec l'héparine qui aurait également un effet cicatrisant sur l'urothélium vésical. Dans une étude sur 48 patients, 56 % ont été améliorés au bout de 3 mois de traitement, avec un bénéfice durable pour la plupart d'entre eux lorsque le traitement a été prolongé à 6, voire 12 mois. Une

surveillance hebdomadaire de la coagulation et des plaquettes est souhaitable, bien qu'un passage systémique soit peu probable.

Parmi les autres molécules, les corticoïdes semblent surtout intéressants en association avec le DMSO^[9]. Quant au bacille bilé Calmette-Guérin (BCG), il n'a pas fait la preuve de son efficacité dans cette indication. L'oxychlorosène de sodium, à base d'acides hypochlorique et sulfonique, agit comme détergent sur la muqueuse vésicale et possède une activité antimicrobienne. Ce traitement est surtout indiqué en cas de récurrence sous DMSO. Parmi les quelques études publiées sur ce produit, 50 à 79 % des patients ont eu une amélioration pendant au moins 6 mois.

Le nitrate d'argent a des propriétés caustiques potentiellement dangereuses, ce qui justifie d'avoir vérifié préalablement l'absence de reflux vésico-urétral et d'effectuer les instillations à distance des biopsies vésicales. Les concentrations élevées nécessitent une anesthésie locorégionale ou générale. Bien qu'un taux de succès de 50 % après 1 an ait été rapporté, ce procédé n'a pas été évalué correctement (concentrations variables, durée d'instillation, association à d'autres traitements), et il ne doit pas faire partie des traitements de première intention.

La doxorubicine n'a pas démontré son efficacité sur un grand nombre de patients.

Autres traitements médicaux

La psychothérapie ne doit pas être négligée. Prescrite seule ou associée à d'autres traitements, elle peut améliorer certains patients, car il est classique d'observer une majoration de la symptomatologie lors d'un traumatisme psychoaffectif.

Avec des mesures diététiques comportant un régime évitant les aliments acides, une alcalinisation des urines et une vitaminothérapie, Good et Whitmore ont rapporté un taux de 33 % de patients améliorés.

Avec la rééducation vésicale, dont le but est d'augmenter la capacité vésicale en allongeant l'intervalle intermictionnel, un taux de 80 à 88 % de patients améliorés a été rapporté, cette méthode étant limitée surtout aux formes pollakiuriques non algiques.

Avant de parler de thérapeutiques plus chirurgicales, il faut citer un traitement symptomatique qui aurait quelques résultats intéressants, même dans des formes avancées : la stimulation électrique transcutanée. Il s'agit, par l'intermédiaire d'électrodes cutanées sus-pubiennes distribuant un courant de fréquence variable, de stimuler des mécanismes inhibiteurs de la douleur. La durée d'utilisation est de 2 heures par jour sur une période définie par le patient lui-même, en fonction de l'amélioration des troubles. La douleur et la pollakiurie semblent être améliorées dans une proportion satisfaisante (sur des microséries !), avec deux cas décrits de disparition des lésions macroscopiques.

● *Traitements chirurgicaux*

Le traitement chirurgical est réservé aux formes très invalidantes.

L'**endoscopie** s'attaque physiquement au problème par injection intramuqueuse, électrocoagulation, ou plus récemment laser.

Les injections périulcéreuses ou trigonales (alcool, corticoïdes, héparine) sont peu efficaces.

L'électrocoagulation ainsi que la résection endoscopique, utilisée par Hunner dès 1915, s'adressent aux formes ulcérées et en particulier aux formes à ulcère isolé. Le risque est la nécrose locale responsable d'une fibrose et d'une rétraction locale, d'où réduction de la capacité vésicale et aggravation

des symptômes. Greensberg, en 1974, décrit tout de même 60 % de patients asymptomatiques à 1 an.

Le laser néodyme YAG est en cours d'évaluation mais semble donner de bons résultats à moyen terme. Il ne donne pas de fibrose, de plus grandes zones peuvent être traitées, et des séances itératives sont possibles. Les résultats, meilleurs en cas d'ulcères de Hunner, donnent 80 % d'amélioration immédiate, 45 % de récurrence à 18 mois, mais avec toujours la possibilité d'une nouvelle séance.

L'endoscopie reste une solution palliative avec de nombreuses récurrences. Il paraît néanmoins raisonnable d'opter pour l'endoscopie avant d'envisager une chirurgie ouverte qui, elle non plus, ne peut prétendre guérir le patient dans tous les cas.

La **chirurgie ouverte** ne concerne globalement que 1 à 5 % des CI, et l'urologue est bien sûr d'autant moins à l'aise pour la proposer qu'il s'agit d'une pathologie fonctionnelle. Elle ne se conçoit qu'en cas de gêne fonctionnelle majeure, d'échec des thérapeutiques précédentes et en accord absolu avec le patient.

Les dénervations de la vessie ont été les premières tentatives chirurgicales pour prendre en charge cette pathologie. Leur but est essentiellement d'agir sur la composante douloureuse de la maladie plus que sur l'hyperactivité vésicale. Les résultats sont variés, avec une efficacité qui de toute façon s'émousse avec le temps du fait d'une réinnervation de la vessie.

La sympathectomie sacrée, réalisée pour la première fois en 1899 par Jaboulay par voie rétrorectale, la neurotomie des nerfs érecteurs par voie postérieure, ou plus récemment la résection du plexus hypogastrique, ne sont que peu ou pas utilisées.

La cystoplastie ou transection vésicale décrite par Turner-Warwick en 1967 consiste en un découpage de la vessie au-dessus du trigone et resuture immédiate. Son but est l'interruption des fibres sensitives. Les contractions sont conservées.

La cystolyse décrite par Turner-Warwick en 1973 déconnecte la vessie du plexus hypogastrique inférieur. Elle conserve simplement l'adhérence aux

péritoine, l'implantation des uretères et le trigone. Le gain sur la symptomatologie est satisfaisant au prix d'une acontractilité vésicale. À long terme, la récurrence est presque constante.

La cystectomie partielle décrite par Hunner en 1918 ne peut s'envisager que pour enlever une portion ulcérée et unique d'une vessie ayant une capacité fonctionnelle appréciable. Toute réduction importante de la capacité vésicale risquerait de se solder par une aggravation de la symptomatologie.

L'agrandissement vésical sans cystectomie doit être abandonné, car la maladie vésicale continuant à évoluer, le patch d'agrandissement va être exclu et se comporter inutilement comme un diverticule.

La cystectomie sus-trigonale avec cystoplastie^[1] est à réserver aux formes évoluées avec capacité vésicale très réduite et compliance altérée, et après échec de tout autre traitement conservateur. Elle laisse le trigone et l'urètre en place, et il est donc nécessaire de réaliser avant décision d'intervention des biopsies du trigone et un test de sensibilité urétrale. La technique de cystoplastie est affaire d'habitude. Les résultats sont satisfaisants sur la douleur et la pollakiurie, avec une sensation de réplétion vésicale conservée.

En dehors des complications liées à la chirurgie et à la cystoplastie, les échecs existent : persistance des douleurs et inflammation de la paroi intestinale, qui n'est vraisemblablement pas due, comme on a pu l'écrire, à une reprise de la maladie sur le greffon.

La dérivation urinaire avec cystectomie et urétrectomie semblerait théoriquement être la solution la plus radicale. Malheureusement, un certain nombre de cas de persistance du même syndrome douloureux sont décrits (syndrome de vessie fantôme).

QUELLE OPTION THÉRAPEUTIQUE CHOISIR ?

Malgré la multiplicité des traitements médicaux proposés, aucun n'apparaît réellement supérieur aux

autres par le pourcentage de patients améliorés ou par la durée de l'amélioration symptomatique obtenue.

Il est donc logique de privilégier les traitements dépourvus d'effets indésirables et dont la fréquence, la durée et les modalités d'administration sont acceptables.

Dans ces conditions, l'hydrodistension est proposée en première intention, d'autant qu'elle est nécessaire au diagnostic lors de la première cystoscopie.

Si elle est inefficace dans les formes algiques pures, le traitement par un antidépresseur (amitriptyline) et l'électrostimulation peuvent être proposés. En cas d'échec dans les formes irritatives et algiques, le DMSO en instillations intravésicales, malgré ses effets secondaires, reste le plus souvent prescrit, seul ou associé à l'héparine.

Une mention particulière mérite d'être faite à propos du pentosane polysulfate de sodium per os, dénué d'effets secondaires, traitement auquel on a pu reprocher des rechutes fréquentes à l'arrêt du traitement, mais dont la prescription aux États-Unis tend à augmenter.

CONCLUSION

De très nombreuses études visent actuellement à mieux cerner la physiopathologie de la CI qui est beaucoup moins rare qu'il n'est classique de le dire. Bon nombre de « cystalgies idiopathiques », concept qui doit disparaître, ont été ou sont d'authentiques CI. Bien qu'il n'existe pas de signes pathognomoniques de la maladie, le diagnostic doit être évoqué devant une cystalgie à urines claires soulagée par la miction et survenant chez la femme. Ce tableau clinique doit mener à la réalisation d'une distension vésicale per cystoscopie, sous anesthésie qui peut permettre à la fois le diagnostic et le début du traitement.

Brigitte Mauroy : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef du service universitaire d'urologie, hôpital Victor-Provo, boulevard Lacordaire, 59056 Roubaix cedex 1, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : B Mauroy. Cystite interstitielle. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0675, 1998, 4 p*

RÉFÉRENCES

[1] Guilloneau B, Toussaint B, Bouchot O, Buzelin JM. Traitement de la cystite interstitielle par cystectomie sus-trigonale et entérocystoplastie. *Prog Urol* 1993 ; 3 : 27-31

[2] Haab F, Zimmern P. Cystite interstitielle : Nouveaux concepts étiologiques et diagnostiques. *Prog Urol* 1995 ; 5 : 653-659

[3] Hanno PM. Diagnosis of interstitial cystitis. *Urol Clin North Am* 1994 ; 21 : 63-66

[4] Lechevallier E. La cystite interstitielle. *Prog Urol* 1995 ; 5 : 21-30

[5] Lepinard V. Cystite interstitielle et autres cystopathies chroniques. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Néphrologie-Urologie, 18-220-A-10, 1992 ; 1-8*

[6] Lepinard V. Cystite interstitielle. *Prog Urol* 1995 ; 5 : 18-19

[7] Parsons CL, Benson C, Childs SJ, Hanno P, Sant GR, Webster G. A quantitatively controlled method to study prospectively interstitial cystitis and demonstrate the efficacy of pentosanpolysulfate. *J Urol* 1993 ; 150 : 845-848

[8] Walsh A. Interstitial cystitis. In : Harrison JH eds. *Campbell's Urology*. Philadelphia : WB Saunders, 1976 : 693-707

[9] Wein AJ, Hanno PM, Gillewater JY. Interstitial cystitis: an introduction to the problem. In : Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ eds. *Interstitial cystitis*. Berlin : Springer-Verlag, 1990 : 3-15

ÉLÉVATION DE LA CRÉATININÉMIE : QUE FAIRE ?

H IZZEDINE

La créatininémie est un paramètre très utile pour apprécier la fonction rénale. Utiliser et interpréter correctement le dosage de la créatininémie permet de ne pas sous-estimer l'importance de la dégradation de la fonction rénale. En effet, une élévation même modérée de la créatininémie impose le calcul de sa clairance et peut révéler une insuffisance rénale déjà importante.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : créatininémie, clairance de la créatinine, insuffisance rénale.

GÉNÉRALITÉS

L'insuffisance rénale est très fréquente. C'est un indicateur de morbidité et de mortalité (encadré). Il est donc essentiel de la dépister le plus rapidement possible.

Plusieurs paramètres peuvent « habituellement » être utilisés pour apprécier la fonction rénale.

L'urée plasmatique, sujette à de multiples variations (encadré), est un mauvais marqueur de la fonction rénale. La créatininémie est le paramètre le plus utile pour apprécier la fonction rénale^[6]. Une élévation modérée impose le calcul de sa clairance qui peut révéler une insuffisance rénale déjà importante. La cystatine C est une protéinase inhibitrice de la cystéine produite par toutes les cellules nucléées. Elle est exclusivement éliminée par le glomérule. IL s'agirait d'un marqueur fiable de la fonction rénale^[1, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. Son réel intérêt est en cours d'évaluation.

CRÉATININÉMIE : LE DOSAGE LE PLUS UTILE

● Créatininémie

La créatinine est un dérivé du métabolisme de la créatinine du muscle squelettique. Elle est librement filtrée par le glomérule, et n'est en théorie ni réabsorbée, ni synthétisée, ni métabolisée dans le rein. Cependant, une quantité variable est sécrétée au niveau du tubule proximal. Pour une fonction rénale normale, la créatininémie est comprise entre 8 et 13 mg/L (70 à 115 µmol/L) chez l'homme et 6 à 10 mg/L (55 à 90 µmol/L) chez la femme, la limite supérieure normale correspondant à une clairance de cette substance supérieure à 80 mL/min. Les travaux de Couchoud et al^[6] ont établi qu'un dépassement, même modéré, de cette limite supérieure était lié à une diminution significative de la clairance rénale. Ainsi, une valeur de la

L'insuffisance rénale : un indicateur de morbidité et de mortalité

✓ 18 % des patients hypertendus ont une créatininémie supérieure à 12 mg/L, ce qui signifie une clairance de la créatinine inférieure à 50 mL/min^[15] ;

✓ 30 % des sujets américains de plus de 70 ans ont une créatininémie supérieure à 15 mg/L^[15].

Dans l'étude HOT^[15], une créatininémie supérieure à 15 mg/L élève la mortalité d'un facteur de 4,8.

Une insuffisance rénale aiguë est observée chez 40 % des transplantés de moelle^[18, 19] et 50 % des patients en unité de soins intensifs^[2].

La mortalité des patients transplantés de moelle est de 53,2 et 29,7 % selon qu'il existe ou non une insuffisance rénale aiguë^[18].

L'urée plasmatique, un mauvais marqueur

Variations de l'urée plasmatique
✓ Augmentation de l'urée plasmatique :

- alimentation riche en protéines ;
- catabolisme tissulaire ;
- hémorragie digestive ;
- hypovolémie efficace ;
- insuffisance rénale ;
- corticothérapie.

✓ Diminution de l'urée plasmatique :

- régime pauvre en protéines ;
- hépatopathies.

créatininémie à 137 µmol/L pour un homme (104 µmol/L pour une femme) coïnciderait avec une clairance de l'inuline de 60 mL/min/1,73 m² et un

taux à 177 µmol/L pour un homme (146 µmol/L pour une femme) à une clairance de 30 mL/min/1,3 m².

● Clairance de la créatinine : un marqueur sensible

La mesure du débit de filtration glomérulaire repose sur le concept de clairance rénale d'une substance (polysaccharide inuline ou iodothalamate marqué) possédant les propriétés suivantes :

- capable d'atteindre une concentration stable dans le plasma ;
- librement filtrée dans le glomérule ;
- non réabsorbée, sécrétée, synthétisée ou métabolisée dans le rein.

La clairance rénale d'une telle substance en mL/min représente le volume de plasma totalement épuré de la substance par les reins en 1 minute. En pratique, c'est la clairance de la créatinine qui est calculée.

FACTEURS DE VARIATION DE LA CRÉATININÉMIE ET DE SA CLAIRANCE

● Influence du poids, du sexe, de l'âge et de la race

Sur la créatininémie

La créatininémie est dépendante de la masse musculaire. À poids égal, la masse musculaire d'un Noir est légèrement supérieure à celle d'un Blanc (respectivement 32,5 et 28,7 %^[5, 17]), expliquant un taux normal de créatinine kinase plus élevé chez le premier^[17]. La concentration plasmatique de la créatinine est relativement stable mais surestimée d'environ 10 à 20 % par les dosages les plus courants du fait de chromogènes non créatinine (acétone, acide ascorbique) mesurés comme étant de la créatinine.

En pratique, la créatininémie doit être interprétée en fonction de l'âge et de la masse musculaire. Ainsi, un homme de 30 ans et une femme de 80 ans qui

pèsent 80 kg et dont la créatininémie est de 115 µmol/L ont respectivement un débit de filtration glomérulaire de l'ordre de 95 et 45 mL/min.

Sur la clairance de la créatinine

La réalisation d'une clairance de l'inuline ou d'un isotope radioactif est compliquée et donc réservée à des centres spécialisés. La méthode la plus couramment utilisée pour estimer le débit de filtration glomérulaire est donc la clairance de la créatinine endogène. La production de la créatinine est relativement constante et son excrétion est approximativement égale à la quantité de créatinine filtrée. Ainsi, la concentration plasmatique de créatinine varie inversement avec le débit de filtration glomérulaire (courbe). Les valeurs normales de la clairance de la créatinine chez l'adulte sont de 120 ± 20 mL/min chez l'homme et de 95 ± 20 mL/min chez la femme.

Par ailleurs, à paramètres égaux (âge, sexe, poids), le débit de filtration glomérulaire des Noirs est supérieur d'un facteur 1,18^[17] à celui des Blancs.

● **Impact de l'insuffisance rénale**

Sur la créatininémie (fig 1)

Chez le sujet à fonction rénale anormale, la créatininémie ne commence à augmenter de façon sensible que lorsque le débit de filtration glomérulaire est abaissé d'au moins 40 %.

Sur la clairance de la créatinine

Chez le patient insuffisant rénal, la clairance de la créatinine mesurée à partir des urines de 24 h surestime le débit de filtration glomérulaire du fait d'une sécrétion tubulaire de créatinine. À cet inconvénient majeur s'associe souvent un second inconvénient lié à un recueil d'urine incomplet. Aussi, on propose en pratique courante d'estimer la clairance de la créatinine (Clcr) à l'aide de la formule de Cockcroft et Gault^[4] :

$$Clcr = \frac{[(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times K]}{0,814 \times Pcr\acute{e}at (\mu\text{mol/L})}$$

Avec Pcréat = valeur de la créatinine plasmatique ; K = 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme ou 0,814 au dénominateur peut être remplacé par 7,2 lorsque la créatinine plasmatique est exprimée en mg/L.

Ou par la formule simplifiée :

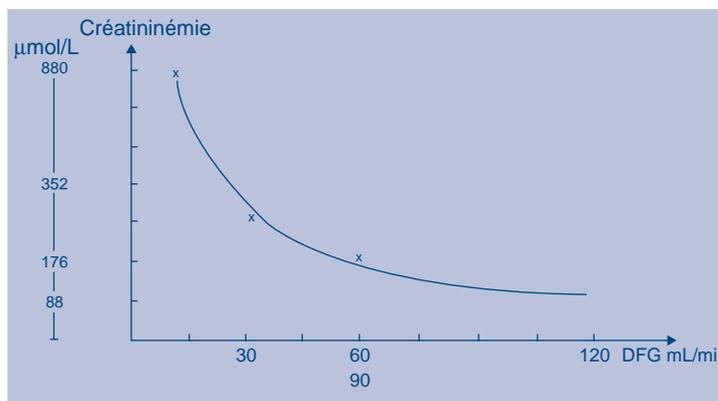
$$Clcr = \frac{[1,2 \times (140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} \times K]}{\text{Créatininémie } (\mu\text{mol/L})}$$

Avec K = 1 chez l'homme et 0,85 chez la femme.

Néanmoins, cette méthode sous-estime le débit de filtration glomérulaire en cas d'insuffisance rénale.

PARTICULARITÉS CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

En effet, s'il est vrai qu'il n'y a pas de vieillissement rénal obligatoire chez les personnes âgées, il n'en demeure pas moins que l'essentiel de la population gériatrique, pour des raisons diverses (hypertension artérielle, diabète, toxiques...), a une fonction rénale notablement réduite. Sur 2 018 malades, âgés de 85



1

Tableau I. – Comment prévenir l'insuffisance rénale aiguë (IRA) médicamenteuse ? Les règles d'or.

Patient	Traitement
<p><i>Peser les indications</i></p> <p><i>Évaluation précise de la fonction rénale</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - créatininémie - clairance de la créatinine - formule de Cockcroft et Gault <p><i>Surveiller la tolérance rénale au traitement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - signes d'altération de la filtration glomérulaire : créatininémie, urée, kaliémie, réserve alcaline, ionogramme sanguin - signes de tubulopathie : hypokaliémie, hypouricémie, hypophosphorémie, glycosurie, acidose - signes de rétention hydrosodée : poids, œdèmes, pression artérielle - signes de réaction immunoallergique : rash cutané, prurit, fièvre, hyperéosinophilie - signes de glomérulopathie : protéinurie, albuminémie 	<p><i>Choix d'un médicament en tenant compte de son élimination prédominante rénale ou hépatique</i></p> <p><i>Choix de la dose adaptée à la fonction rénale</i></p> <p><i>Choix de la voie d'administration</i></p> <p><i>Choix du nombre d'administrations par jour</i></p> <p><i>Vérification des interactions médicamenteuses</i></p> <p><i>Optimisation des conditions d'administration d'un médicament ou de réalisation d'un examen :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - hydratation avant injection de produits de contraste iodés - élimination d'une sténose de l'artère rénale avant prescription d'un IEC ou d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

En pratique

L'insuffisance rénale aiguë ou chronique est une maladie très fréquente et un indicateur de morbidité et de mortalité.

L'urée plasmatique est un mauvais marqueur de la fonction rénale.

La créatininémie est l'indicateur le plus utile pour évaluer la fonction rénale.

Toutefois, une élévation même modérée de la créatinine plasmatique peut révéler une insuffisance rénale déjà importante, d'où la nécessité d'en calculer la clairance.

En pratique courante, la clairance de la créatinine est estimée par la formule de Cockcroft et Gault.

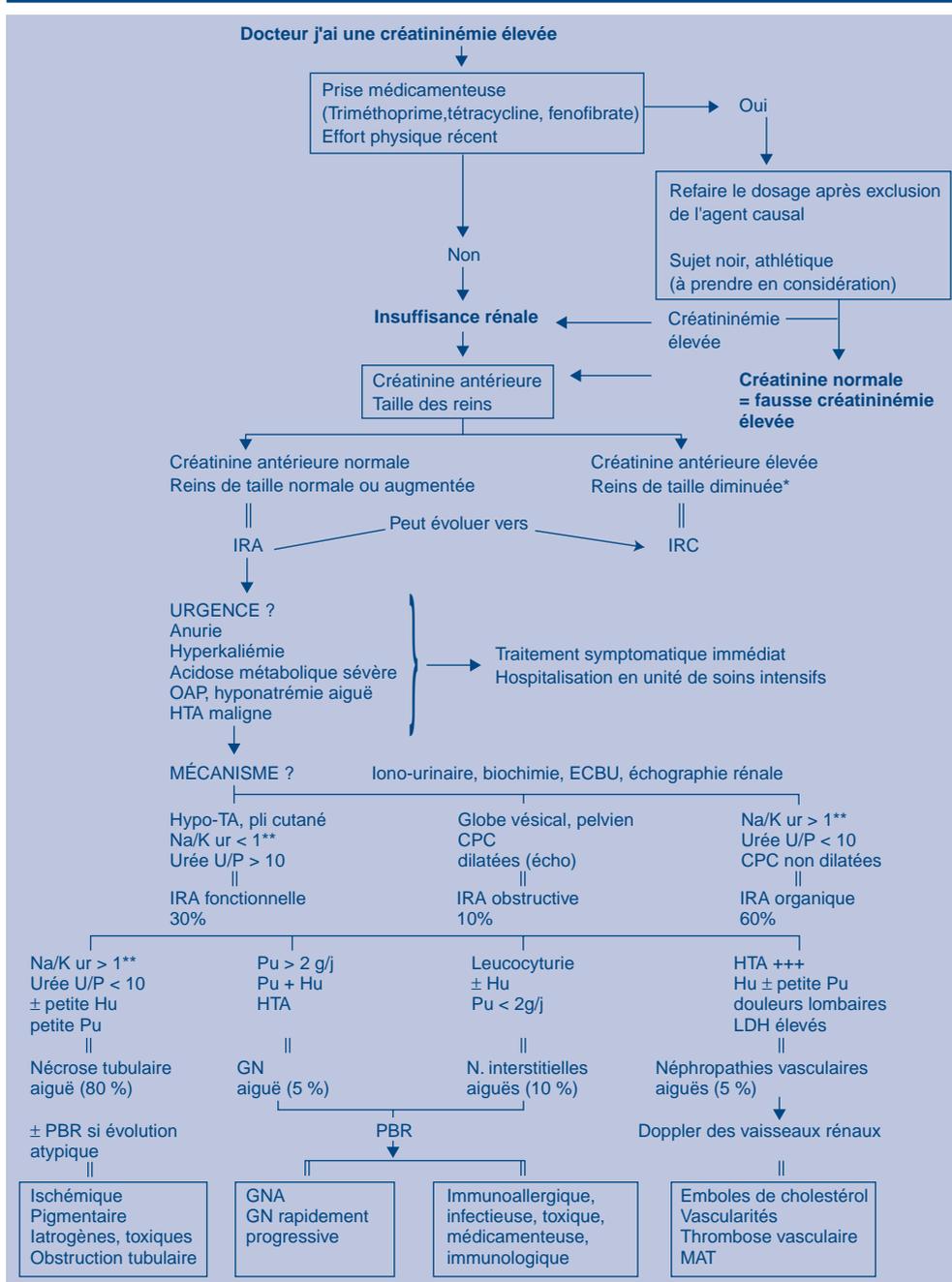
ans plus ou moins 7 ans (extrêmes 70–103 ans), la clairance de la créatinine estimée par la formule de Cockcroft et Gault était de 35 plus ou moins 15 mL/min avec une créatininémie moyenne de 113 plus ou moins 56 µmol/L^[3]. Il est vrai que le travail de Cockcroft et Gault n'a pas été réalisé dans une population gériatrique, qu'il mériterait d'être repris dans ce cas particulier, mais il est couramment admis que, même imprécise, cette évaluation est utile en clinique et qu'elle n'est pas plus imprécise qu'une mesure de la clairance de la créatinine réalisée avec recueil d'urine dont on connaît les difficultés en gériatrie^[8, 16]. L'évaluation de la fonction rénale par la mesure de la filtration glomérulaire par décroissance plasmatique de produit marqué n'étant pas accessible en routine, il

apparaît raisonnable chez les personnes âgées d'approcher la valeur de la fonction rénale par l'estimation de la clairance de la créatinine.

CRÉATININÉMIE ÉLEVÉE (TABLEAU I) (FIG 2)

CONCLUSION

En pratique clinique quotidienne, pour apprécier la fonction rénale, il faut utiliser le taux sanguin de créatinine et sa clairance estimée par la formule de Cockcroft.



2 * Exception : insuffisance rénale chronique (IRC) à reins de taille normale ou augmentée (polykystose rénale, amylose, diabète, virus de l'immunodéficience humaine, infiltration lymphomateuse, thrombose des veines rénales).

** En l'absence de traitement diurétique.

IRA : insuffisance rénale aiguë ; OAP : œdème aigu du poumon ; HTA : hypertension artérielle ; TA : tension artérielle ; GN : glomérulonéphrite ; GNA : glomérulonéphrite aiguë ; U/P : urinaire/plasmatique ; Pu : protéinurie ; Hu : hématurie ; ur : urinaire ; CPC : cavités pyélocalicielles ; PBR : ponction-biopsie rénale ; MAT : microangiopathie thrombotique.

Une élévation, même modérée, de la créatininémie correspond, en règle, à une altération importante de la fonction rénale. Ainsi, une attention particulière est requise dans le cadre de la

prescription médicamenteuse chez le sujet âgé [7]. Une adaptation posologique est le plus souvent nécessaire et la prescription d'un agent néphrotoxique devrait être arrêtée dès que la

clairance de la créatinine est inférieure à 60 mL/min, ce qui correspond à une créatininémie de 137 µmol/L chez l'homme et de 104 µmol/L chez la femme.

Hassan Izzedine : Chef de clinique assistant,
service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H Izzedine. Élévation de la créatininémie : que faire ?

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0492, 2003, 4 p

RÉFÉRENCES

- [1] Bostom AG, Gohl RY, Bausserman L, Hakas D, Jacques PF, Selhub J et al. Serum cystatin C as a determinant of fasting total homocysteine levels in renal transplant recipients with a normal serum creatinine. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 164-166
- [2] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units. Cause outcome and prognostic factors of hospital mortality. A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 192-198
- [3] Charmes JP, Merle L. Les conséquences du vieillissement rénal en thérapeutique. *Rev Gériatrie* 1996 ; 21 : 447-452
- [4] Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinin clairance from serum creatinine. *Nephron* 1976 ; 16 : 31-41
- [5] Cohen SH, Abesamis C, Zangi I, Aloia JF, Yasumura S, Ellis KJ. Body elemental composition : comparison between black and white adults. *Am J Physiol* 1977 ; 232 : E119-122
- [6] Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure : cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int* 1999 ; 55 : 1878-1884
- [7] Dantoine T, Charmes JP, Merle L. Modifications pharmacocinétiques au cours de l'insuffisance rénale et chez les personnes âgées. *Presse Méd* 2001 ; 30 : 1462
- [8] Goldberg TH, Finkelstein MS. Difficulties in estimating glomerular filtration rate in the elderly. *Arch Intern Med* 1987 ; 147 : 1430-1433
- [9] Izzedine H, Benkirane A, Mercadal L, Bernard M, Deray G. Interest of Cystatin C as a not invasive marker of glomerular filtration. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 76AA0392
- [10] Jones C, McQuillan G, Kusek M et al. Serum creatinine levels in the US population : third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 992-999
- [11] Jung K, Jung M. Cystatin C-a promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine. *Nephron* 1995 ; 70 : 370-371
- [12] Levey AS, Bosch JP, Lewis JP, Greene T, Rogers N, Roth D, et al. A more accurate methode to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine : a new prediction equation. *Ann Intern Med* 1999 ; 130 : 461-470
- [13] Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO et al. Serum cystatin C measured by automated immuno assay : A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 312-8
- [14] Nilsson-Ehle P, Guibb A. New markers for the determination of GFR : Iohewil clairance and cystatin C serum concentration. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 517-519
- [15] Ruilope LM et al. Renal aspects of the hypertension optimal (HOT) study. *J Nephrol* 1996 ; 9 : 147-155
- [16] Toto RD. Conventional measurement of renal function utilizing serum creatinine, creatinine clearance, insulin and para-aminohippuric acid clearance. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995 ; 4 : 505-509
- [17] Worrall BYJG, Phongsathorn V, Hooper RJJ, Paice EW. Racial variation in serum creatine kinase unrelated to lean body mass. *Br J Rheumatol* 1990 ; 29 : 371-373
- [18] Zager RA. Acute renal failuer in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1443-1458
- [19] Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation : a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 13 : 210-216

ÉPIDÉMIOLOGIE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE

C ISNARD BAGNIS

L'insuffisance rénale est une pathologie extrêmement fréquente. Toute altération de la fonction rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique, élève la morbi-mortalité.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : insuffisance rénale chronique, insuffisance rénale aiguë.

INCIDENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE (tableau I)

La fréquence de l'insuffisance rénale a été évaluée dans de nombreuses études épidémiologiques.

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique a été précisée dans l'étude NHANES^[12] qui a été conduite entre 1988 et 1994 aux États-Unis. Dans ce travail, des données concernant un échantillon représentatif de la population américaine (18 723 participants) ont été collectées sur deux périodes. Dans un premier temps, un interrogatoire a été conduit au domicile de chaque sujet. Dans un deuxième temps, l'ensemble des participants a bénéficié d'une évaluation de plusieurs paramètres biologiques.

Sur l'ensemble des sujets étudiés, 9,74 % avaient une créatininémie supérieure à 15 mg/L ce qui correspond à la réduction de la fonction rénale de plus de 50 %. Cela correspond par extrapolation à environ 11 millions de personnes aux États-Unis.

De plus, 21,6 % des patients dont l'âge était compris entre 60 et 69 ans et 32,26 % des sujets dont l'âge était supérieur à 70 ans, avaient une créatininémie supérieure à 15 mg/L.

A retenir

La prévalence de l'insuffisance rénale chronique est donc très élevée dans la population américaine.

Environ un sujet sur trois de plus de 70 ans a une créatininémie supérieure à 15 mg/L ce qui correspond à une réduction de la fonction rénale de 60 %.

La prévalence de l'insuffisance rénale a été également précisée dans l'étude HOT^[27] : dans cette étude qui a porté sur environ 19 000 patients, les effets de différents niveaux de contrôle de la pression artérielle diastolique (PAD < 90, 85 ou 80 mmHg) sur la morbi-mortalité des patients ont été précisés. Les sujets inclus étaient donc traités pour hypertension artérielle (HTA) essentielle. Parmi ces sujets, 18 % avaient une créatininémie supérieure à 12 mg/L, ce qui, rapporté à l'âge et au poids, correspondait à une clairance de la créatinine de l'ordre de 45 mL/min.

A retenir

Ces données indiquent très clairement que l'insuffisance rénale chronique est une pathologie très fréquente qui sera donc rencontrée en pratique clinique quotidienne. Chez ces patients, la notion d'une créatininémie élevée est un index de morbi-mortalité. Ainsi, dans l'étude HOT^[28], le risque d'accidents cardiovasculaires était multiplié par 4,9 chez les sujets dont la créatininémie était supérieure à 15 mg/L. De nombreuses données ont confirmé ces résultats.

Tableau I. – Principales causes d'insuffisance rénale terminale en France (d'après Jungers et al, Néphrologie ; 22 (3) : 91-97, 2001).

Étiologie	Fréquence
Glomérulonéphrites chroniques primitives	20,3 %
□ À dépôts mésangiaux d'IgA	7,2 %
□ Autres variétés	13,1 %
Néphropathies interstitielles chroniques (NIC)	14,4 %
□ Néphropathie du reflux	2,6 %
□ Autres variétés de NIC	11,8 %
Néphropathies héréditaires	8,8 %
□ Polykystose rénale	7,7 %
□ Autres néphropathies héréditaires	1,1 %
Néphropathies vasculaires (néphro-angiosclérose avec ou sans sténose artérielle rénale et/ou embolies de cholestérol)	22,5 %
Néphropathies diabétiques	20,6 %
□ Diabète de type 1	6,3 %
□ Diabète de type 2	7,1 %
Maladies de système	6,3 %
Autres et indéterminées	7,1 %

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE ET MALADIE CARDIOVASCULAIRE

La dégradation de la fonction rénale est très fréquente en milieu cardiologique du fait de la forte incidence de l'insuffisance rénale chronique chez le patient coronarien et des complications rénales aiguës observées après coronarographie. De plus, chez le patient insuffisant rénal chronique, les complications cardiovasculaires sont la première cause de mortalité.

● **Incidence de l'insuffisance rénale chronique chez le patient coronarien et/ou le patient admis pour coronarographie**

L'analyse d'une cohorte de 9 544 patients réalisée aux États-Unis^[21] montre que l'incidence de

l'insuffisance rénale chez le sujet pris en charge dans une unité de soins intensifs cardiologiques est très élevée. En effet, 5,5 % des patients sont dialysés, 21 % ont une clairance de la créatinine inférieure à 46,2 mL/min/1,73 m², 24 % ont une clairance inférieure à 63,1 mL/min/1,73 m² (et supérieure à 46,2 mL/min) et 30 % ont une clairance inférieure à 81,5 mL/min/1,73 m² (et supérieure à 63,1 mL/min). Plus de la moitié des patients ont donc une insuffisance rénale chronique modérée à sévère ou terminale. Dans une autre étude, 11 % des patients admis pour revascularisation coronaire percutanée ont une créatininémie supérieure à 15 mg/L (ce qui représente pour cette cohorte de patients âgés de 72 ans en moyenne une clairance de la créatinine inférieure à 40 mL/min/1,73 m²)^[26].

Les mêmes données sont retrouvées dans l'étude Hope où 11 % des patients inclus (présentant une maladie cardiovasculaire) ont une clairance de la créatinine inférieure à 80 mL/min/1,73 m²^[19].

● Insuffisance rénale chronique et coronaropathie

La population de patients atteints d'insuffisance rénale chronique croît de façon très importante aux États-Unis et en Europe, principalement en raison de l'augmentation sensible de l'incidence du diabète non insulino-dépendant^[3].

Une étude prospective réalisée en 1999 dans quatre centres de néphrologie, a montré que dans une population de patients dont la clairance de la créatinine est inférieure ou égale à 75 mL/min/1,73 m² (excluant les sujets dialysés), les facteurs de risques coronaires sont largement retrouvés : HTA 80 %, dyslipidémie 45 %, diabète 38 %, tabac 28 %^[33].

L'incidence des maladies cardiovasculaires est bien étudiée dans la population des patients présentant une insuffisance rénale chronique avec ou sans diabète. Une étude prospective canadienne a montré que lorsque la clairance de la créatinine est en moyenne à 36 mL/min, il existe une coronaropathie chez environ 30 % des patients^[14]. Au moment de la prise en charge en épuration extrarénale, une étude plus récente canadienne confirme ces chiffres^[22].

Chez le sujet hémodialysé, l'incidence de la coronaropathie a été évaluée à environ 30 % des patients^[11]. La mortalité d'origine cardiovasculaire est très augmentée par rapport à la population générale chez les patients insuffisants rénaux chroniques ou traités par épuration extrarénale^[5].

Les maladies cardiovasculaires représentent 50 % des causes de décès chez les patients hémodialysés^[16, 25] avec un taux de mortalité annuel d'environ 20 %. L'existence d'un diabète non insulino-dépendant multiplie par 6 le risque de décès d'origine cardiovasculaire chez le dialysé^[3].

● Réalisation d'une coronarographie chez l'insuffisant rénal chronique : risque d'insuffisance rénale aiguë

La prise en charge diagnostique et thérapeutique de la maladie coronaire dans la population des insuffisants rénaux chroniques dialysés ou non repose sur la réalisation d'une coronarographie. Cet

examen est le plus performant dans cette population pour le diagnostic de la maladie coronaire^[30] (par rapport à l'épreuve d'effort par exemple). De plus, il permet d'associer un geste thérapeutique. La réalisation d'une angioplastie coronaire chez un patient insuffisant rénal chronique est une procédure qui s'associe à un fort taux d'insuffisance rénale aiguë (IRA), une mortalité périopératoire plus importante et également une survie à long terme très inférieure à celle de la population à fonction rénale normale^[9, 34].

En effet, la moitié des patients diabétiques ayant une insuffisance rénale chronique sévère et bénéficiant d'une angioplastie coronaire voient leur créatininémie augmenter de 25 % au moins après l'examen et 12 % sont dialysés dans les 7 jours suivants^[20]. Même si le succès initial du geste endoluminal est obtenu aussi fréquemment que dans la population générale, la mortalité à 1 an est d'environ 15 % en cas d'insuffisance rénale chronique versus 1,9 à 4,1 % dans la population témoin^[10, 32].

L'IRA après coronarographie est le plus souvent secondaire à la toxicité des produits de contraste iodés. Il est connu que le risque d'atteinte rénale est majoré s'il existe une insuffisance rénale préexistante ou un diabète et augmente avec la quantité de produit de contraste administrée^[23, 31, 35]. Le diabète multiplie par 6 le risque d'IRA après ce geste.

L'IRA après réalisation d'une procédure invasive endovasculaire peut aussi être secondaire à un syndrome des embolies de cholestérol, qui associe une insuffisance rénale, une hyperéosinophilie, des orteils bleus, un livedo reticularis. La cinétique de dégradation de la fonction rénale est plus lente (1 à plusieurs semaines) et le pronostic rénal et général beaucoup plus réservé. L'incidence de cette complication est rare (< 5 %), mais reste sans doute sous-évaluée.

L'IRA au décours des procédures de revascularisation coronariennes est associée à une augmentation significative de la mortalité, aussi bien après angioplastie coronaire percutanée^[18, 24, 29, 37] qu'après chirurgie coronarienne^[6].

Dans une étude prospective californienne, environ 10 % des patients à fonction rénale initiale normale ou peu altérée (créatinine initiale < 177 µmol/L) présentent une IRA (définie par une créatininémie supérieure à 177 µmol/L ou une augmentation de 62 µmol/L au-dessus de la valeur de base) après chirurgie coronaire.

La mortalité au cours de l'hospitalisation des patients présentant cette complication est de 27 % (versus 0,9 % dans la population n'ayant pas développé d'insuffisance rénale postopératoire). Lip et al^[17] dans une étude récente ont évalué prospectivement l'incidence des complications rénales après angioplastie percutanée. Chez 104 patients consécutifs, ayant un taux de créatininémie plasmatique moyen initial à 98,7 ± 25,6 (SD) µmol/L, la créatininémie moyenne après angioplastie prélevée seulement 24 heures après l'examen était augmentée (105,0 ± 29,4 µmol/L) mais de façon non significative. Pour 63 % des patients néanmoins, la créatininémie a augmenté significativement

24 heures après l'examen par rapport à sa valeur de base. Le principal facteur de risque retrouvé dans cette étude est la durée de l'examen. Cette augmentation de créatininémie 24 heures après angioplastie pour deux tiers des patients laisse craindre une incidence réelle de l'insuffisance rénale supérieure. En effet, le pic d'augmentation de la créatininémie après injection de produits de contraste iodés peut être compris entre 1 et 5 jours après injection. Par ailleurs, la créatininémie moyenne est un mauvais reflet de la situation individuelle de chaque patient. Pour un sujet âgé de 60 ans par exemple, dont la créatininémie de base est de 80 µmol/L, une augmentation de 40 µmol/L après angioplastie représente une altération de la filtration glomérulaire d'environ 30 %. Enfin, aucun patient dans cette étude n'avait une créatininémie initiale supérieure à 200 µmol/L. Or, le risque de survenue d'une IRA après produits de contraste iodés peut atteindre 50 % chez des patients présentant des facteurs de risque comme le diabète et l'insuffisance rénale chronique sévère. Ces facteurs favorisants sont typiquement ceux que présentent fréquemment les patients chez qui l'indication de coronarographie est posée.

A retenir

Lorsqu'il existe une insuffisance rénale chronique préalable, la réalisation d'une coronarographie s'associe à une altération de la filtration glomérulaire après coronarographie qui va nécessiter la dialyse^[7] chez un tiers ou plus des patients.

INCIDENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

L'IRA est également une pathologie extrêmement fréquente.

Dans la population générale, le risque d'IRA varie de 260 à 800/million d'habitants selon l'étude^[2, 15].

Dans certaines populations, ce risque est beaucoup plus élevé.

INCIDENCE DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË DANS LES POPULATIONS À RISQUE (tableau II)

Ainsi, dans une unité de soins intensifs, environ un tiers des patients présenteront une IRA^[1, 4].

Après transplantation médullaire, 40 à 60 % des patients présenteront une IRA^[8, 36].

De même, dans une unité de soins intensifs, en cardiologie, 5 à 10 % des patients présenteront une élévation de leur créatininémie.

INSUFFISANCE RÉNALE ET MORBI-MORTALITÉ

Dans toutes ces populations, une détérioration de la fonction rénale est un index prédictif de morbi-mortalité très clair.

Tableau II. – Incidence de l'insuffisance rénale aiguë (d'après Singri et al, JAMA ; 289 (6) : 747-51, 2003).

Étiologie	Fréquence	
	Patient hospitalisé	Patient non hospitalisé
Insuffisance rénale fonctionnelle <input type="checkbox"/> Hypovolémie (pertes digestives, urinaires, cutanées, hémorragie) <input type="checkbox"/> Hypotension (sepsis, syndrome hépatorénal, iatrogène) <input type="checkbox"/> Pharmacologique (AINS, IEC) <input type="checkbox"/> Atteinte des gros vaisseaux rénaux (thrombose, embolies, dissection)	35 à 40 %	70 %
Insuffisance rénale organique <input type="checkbox"/> Atteinte des petits vaisseaux rénaux (microangiopathie thrombotique) <input type="checkbox"/> Glomérulopathies (glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite) <input type="checkbox"/> Tubulopathies (nécrose tubulaire aiguë, précipitation intratubulaire de cristaux) <input type="checkbox"/> Néphropathies interstitielles aiguës (pyélonéphrite, immunoallergique, infiltration cf lymphome ou sarcoïdose)	55 à 60 %	11 %
Insuffisance rénale secondaire à un obstacle sur les voies excrétrices <input type="checkbox"/> Obstacle urétéral (tumeurs, calculs, caillots, fibrose rétro-péritonéale) <input type="checkbox"/> Obstacle vésical (hypertrophie ou cancer de la prostate, tumeurs, calculs, vessie neurologique) <input type="checkbox"/> Obstacle urétral (sténoses, tumeurs)	2 à 5 %	17 %

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

Après transplantation de moelle osseuse, la mortalité des patients transplantés admis en unité de soins intensifs est respectivement de 88 et 60 % selon qu'ils présentent ou non une insuffisance rénale [13].

Dans une autre étude rétrospective, la survie des patients à 10 ans était de 29,7 % et 53,2 % pour respectivement les patients qui ont ou pas présenté une IRA au moment de la transplantation de moelle osseuse [36].

De même, en unité de soins intensifs, le patient dialysé oligoanurique aurait une mortalité de 63,9 % comparée à 39,8 % chez un patient non dialysé.

CONCLUSION

L'insuffisance rénale est donc une pathologie très fréquente chez des patients souvent

porteurs de plusieurs pathologies qui nécessitent de multiples thérapeutiques. L'adaptation de la posologie des médicaments est chez ces sujets essentielle pour éviter les surdosages et donc diminuer l'iatrogénie fréquemment observée et à l'inverse éviter l'inefficacité et parfois l'apparition de résistance impliquées pour les antibiotiques et les traitements antirétroviraux.

Corinne Isnard Bagnis : Maître de conférence universitaire, praticien hospitalier, néphrologue, Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Isnard Bagnis. Épidémiologie de l'insuffisance rénale. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0471, 2003, 4 p

RÉFÉRENCES

- [1] Bellomo R, Ronco C. Acute renal failure in the intensive care unit: adequacy of dialysis and the case for continuous therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 424-428
- [2] Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units. Causes, outcome, and prognosis factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 192-198
- [3] Charra B, Vovan C, Marcelli D, Ruffet M, Jean G, Hurot JM et al. Diabetes mellitus in Tassin, France: remarkable transformation in incidence and outcome of ESRD in diabetes. *Adv Ren Replace Ther* 2001 ; 8 : 42-56
- [4] Donma CE, Redekop WK, van der Meulen JH, van Olden RW, Haecck J, Struijk DG et al. Predicting mortality in intensive care patients with acute renal failure treated with dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 111-117
- [5] Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 (suppl 3) : S112-S119
- [6] Grover FL, Hammermeister KE, Burchfiel C. Initial report of the Veterans Administration preoperative risk assessment study for cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1990 ; 50 : 12-26
- [7] Gruber L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ, Kent KM et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 1542-1548
- [8] Gruss E, Bernis C, Tomas JF, Garcia-Canton C, Figuera A, Motellon JL et al. Acute renal failure in patients following bone marrow transplantation: prevalence risk factors and outcome. *Am J Nephrol* 1995 ; 15 : 473-479
- [9] Hang CL, Chen MC, Wu BJ, Wu CJ, Chua S, Fu M. Short and long-term outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in chronic hemodialysis patients. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999 ; 47 : 430-433
- [10] Hemmelgarn BR, Ghali WA, Quan H, Brant R, Norris CM, Taub KJ et al. Pool long-term survival after coronary angiography in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 64-72
- [11] Ikram H, Lynn KL, Bailey RR, Little PJ. Cardiovascular changes in chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1983 ; 24 : 371-376
- [12] Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, Eberhardt MS, Herman WH, Coresh J et al. Serum creatinine levels in the US population: Third national health and nutrition examination survey. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 992-999
- [13] Letourneau I. Acute renal failure (ARF) in bone marrow transplant patients admitted to the ICH. [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 635A
- [14] Levin A, Djurdjev O, Barrett BJ, Carlisle E, Jindal K, Tobe S et al. Cardiovascular disease (CVD) is associated with poor renal and patient survival in early renal insufficiency: a Canadian multicenter cohort study. [abstract]. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 155A

- [15] Liano F, Pascual J and the Madrid acute renal failure study groups. Epidemiology of acute renal failure. A prospective multicenter, community based study. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 811-818
- [16] Lindner A, Charra B, Sherrad DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974 ; 290 : 697-701
- [17] Lip GY, Rathore VS, Katira SP, Singh SP, Watson RD. Changes in renal function with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiol* 1999 ; 70 : 127-131
- [18] Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT for the multicenter study of perioperative ischemia research group. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998 ; 128 : 194-203
- [19] Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. for the Hope investigators. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the Hope randomized trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 629-636
- [20] Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990 ; 89 : 615-620
- [21] McCullough PA, Soman SS, Shah SS, Smith ST, Marks KR, Yee J et al. Risks associated with renal dysfunction in patients in the coronary care unit. *J Am Coll Cardiol* 2000 ; 36 : 679-684
- [22] Murphy SW, Foley RN, Barrett BJ, Kent GM, Morgan J, Barré P et al. Comparative mortality of hemodialysis and peritoneal dialysis in Canada. *Kidney Int* 2000 ; 57 : 1720-1726
- [23] Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 143-149
- [24] Pepine CJ, Holmes DR, Block PC. ACC Expert Consensus Group. Coronary artery stents. *J Am Coll Cardiol* 1996 ; 28 : 782-794
- [25] Rinehart AL, Herzog CA, Collins AJ, Flack JM, Ma JZ, Opsahl JA. A comparison of coronary angioplasty and coronary artery by pass grafting outcomes in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 281-290
- [26] Rubenstein MH, Harrell LC, Sheynberg BV, Schunkert H, Bazari H, Palacios IF. Are patients with renal failure good candidates for percutaneous coronary revascularization in the new device era. *Circulation* 2000 ; 102 : 2966-2972
- [27] Ruilope LM, Hausson L, Zanchetti A. Renal aspects of the hypertension optimal treatment (HOT) study. *J Nephrol* 1996 ; 9 : 147-151
- [28] Ruilope LM, Jameson K, Salcetti A, Zanchetti L, Hausson L. Renal aspects of the hypertension optimal treatment (HOT) study: final results. *J Hyperten* 1999 ; 17 (suppl 3) : S146
- [29] Schaefer JH, Jochimsen F, Keller F, Wegscheider K, Distler A. Outcome prediction of acute renal failure in medical intensive care. *Intensive Care Med* 1991 ; 17 : 19-24
- [30] Schmidt A, Stefenelli T, Schuster E, Mayer G. Informational contribution of non invasive screening tests for coronary artery disease in patients on chronic renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 56-63
- [31] Taliercio CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986 ; 104 : 501-504
- [32] Ting HH, Tahirkheli NK, Berger PB, McCarthy JT, Timimi FK, Mathew V et al. Evaluation of long-term survival after successful percutaneous coronary intervention among patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2001 ; 87 : 630-633
- [33] Tonelli M, Bohm C, Pandeya S, Gill J, Levin A, Kiberd BA. Cardiac risk factors and the use of cardioprotective medications in patients with chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001 ; 37 : 484-489
- [34] Valtkus PT. Current status of prevention, diagnosis, and management of coronary artery disease in patients with kidney failure. *Am Heart J* 2000 ; 139 : 1000-1008
- [35] Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnick BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994 ; 45 : 259-263
- [36] Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM et al. Acute renal failure following bone marrow transplantation: a retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 13 : 210-216
- [37] Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V et al. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation. Prevalence, mortality rate and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 107 : 1489-1495

HYPERTROPHIE BÉNIGNE DE LA PROSTATE

L. BOCCON-GIBOD

Le risque de rétention aiguë d'urine peut être évalué à 10 % dans les 5 ans qui suivent. La prescription de préparations contenant des alphastimulants dans le traitement des rhinopharyngites est grande pourvoyeuse de rétention d'urine.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Tumeur bénigne la plus fréquente de l'homme, l'hypertrophie bénigne (ou adénome) de la prostate, est responsable de la grande majorité des troubles mictionnels de l'homme vieillissant, et constitue, de ce fait, une préoccupation croissante pour le médecin praticien.

Ces dernières années ont été marquées par de spectaculaires progrès dans la compréhension et le traitement de la maladie, ce dernier ne se limitant plus au choix entre une intervention chirurgicale aux effets secondaires redoutés par les patients et leur médecin, et des traitements médicaux d'efficacité plus que limitée.

ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉTIOPATHOGÉNIE, PHYSIOPATHOLOGIE

● Épidémiologie

C'est la tumeur la plus fréquente de l'homme. Son incidence histologique passe de 8 à 90 % de la quatrième à la neuvième décennie. La fréquence réelle de ces manifestations cliniques demeure difficile à évaluer, de très nombreux patients vivant avec leurs symptômes. Il semble cependant qu'au-delà de la cinquième décennie, 15 à 20 % des hommes souffrent de troubles mictionnels discrets à modérés, tandis que 2 à 5 % des patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate accusent des symptômes considérés comme sévères.

● Étiopathogénie

Elle demeure relativement obscure. Deux facteurs sont reconnus comme certains à l'origine du développement de l'adénome : l'âge, ainsi que la présence d'androgènes (testostérone) dans le sang circulant, et la capacité à transformer cette testostérone en dihydrotestostérone, grâce à la présence de 5-alpha-réductase. Très schématiquement, on peut considérer que le développement de l'hypertrophie prostatique bénigne suit la séquence suivante :

– vers la troisième décennie : déséquilibre entre les facteurs de croissance, créant une formation micronodulaire stromique ;

– de la troisième à la cinquième décennie : accroissement progressif sur l'influence de la dihydrotestostérone, du déséquilibre des facteurs de croissance, du volume des nodules, qui provoque l'apparition de nodules épithéliaux et fibreux ;

– au-delà de la cinquième décennie : du fait du déséquilibre entre les androgènes et les œstrogènes, augmentation plus ou moins rapide du volume de ces micronodules qui se joignent pour réaliser une hypertrophie prostatique bénigne.

● Développement de l'adénome

Il se développe dans la portion de la prostate entourant l'urètre, dite zone de transition, et est habituellement composé de deux lobes latéraux, et s'y adjoint, dans un certain nombre de cas relativement rares, la formation d'un lobe médian qui fait protrusion dans la lumière vésicale.

L'augmentation de volume progressive de cet adénome va refouler progressivement à la périphérie le reste de la prostate, de sorte que l'adénome apparaîtra tel un œuf dans son coquetier, le coquetier étant représenté par les territoires de la glande prostatique non intéressés par le processus adénomateux. Fait important, il existe un plan de clivage entre l'adénome et le reste de la prostate, expliquant la possibilité de l'énucléation chirurgicale.

Sur le plan histologique, l'adénome prostatique est fait d'un ensemble de nodules où se trouve, à part plus ou moins importante, du tissu glandulaire (adénome), fibreux (fibrome) et musculaire (myome), justifiant le nom d'adénofibromyome prostatique. Fait important, le tissu épithélial proprement dit ne représente que 30 % du volume de l'adénome, ce qui explique l'efficacité relative des manipulations hormonales qui ne jouent guère que sur le volume du tissu épithélial.

● Physiopathologie

Il engendre, par la gêne qu'il provoque à l'évacuation des urines, un ensemble de phénomènes responsables de la symptomatologie.

La **gêne à l'évacuation des urines** provient elle-même d'un défaut d'ouverture du col, qui peut être d'autant plus important qu'il existe un lobe médian faisant clapet, ou une composante fibreuse importante de l'adénome. Le volume atteint par l'adénome prostatique lui-même n'est pas forcément relié, de manière linéaire, à l'importance de l'obstacle à l'évacuation des urines. Cette gêne à l'évacuation

des urines va retentir progressivement sur la musculature du détrusor. Ce dernier devient hypertrophique, avec apparition de cellules et colonnes. Fait important, les fibres musculaires lisses ont tendance à se différencier et à perdre leur qualité contractile, ce qui va augmenter d'autant la gêne à l'évacuation des urines.

Ces **modifications musculaires** s'accompagnent, bien entendu, de modifications des récepteurs du système végétatif, ainsi que de modifications de l'excitabilité musculaire, qui peuvent en retour expliquer elles aussi la survenue des mictions impérieuses et d'une manière générale de troubles de la retenue, très souvent en premier plan des troubles provoqués par l'adénome de la prostate.

L'**accentuation progressive des troubles de l'évacuation des urines** aboutit, dans un premier temps, à une évacuation incomplète du réservoir vésical (résidu postmictionnel), qui peut aboutir, au maximum, à une distension vésicale, la vessie n'évacuant plus que son trop plein (mictions par regorgement), qui peut s'accompagner d'une distension du haut appareil par paralysie de la musculature pyélo-urétérale, distension qui s'accompagne d'une insuffisance rénale fonctionnelle par tubulopathie interstitielle. Les manifestations demeurent cependant extrêmement rares, rapportées au nombre de patients souffrant d'hypertrophie bénigne de la prostate.

STRATÉGIES DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

En présence d'un patient consultant pour des troubles urinaires pouvant évoquer une origine prostatique, le praticien doit pouvoir répondre à six questions^[4] :

- les troubles mictionnels du patient sont-ils évocateurs d'une affection prostatique ?
- existe-t-il effectivement une hypertrophie bénigne de la prostate ?
- les troubles mictionnels du patient sont-ils dus à l'adénome prostatique ?
- quel est le retentissement de cette hypertrophie bénigne de la prostate sur l'appareil urinaire et sur le confort de vie du patient ?
- cette hypertrophie prostatique est-elle sûrement bénigne ?

– quel est le devenir du patient, compte tenu de son profil symptomatique ?

Les réponses à l'ensemble de ces questions sont indispensables pour guider la stratégie thérapeutique.

● **Les troubles mictionnels du patient évoquent-ils une affection prostatique ?**

Troubles mictionnels

Ils sont extrêmement évocateurs de la présence d'une affection prostatique, dès lors qu'ils associent deux ordres de symptômes : les troubles de la retenue et les troubles de l'évacuation des urines.

Les **troubles de la retenue** sont le plus souvent au premier plan et motivent la consultation du fait de l'importance de la gêne fonctionnelle qu'ils engendrent : pollakiurie nocturne, typiquement de la deuxième partie de la nuit, pollakiurie diurne, avec mictions impérieuses avec ou sans fuite, gouttes retardataires.

Les **troubles de l'évacuation** sont le plus souvent au second plan : nécessité d'attendre pour uriner, faiblesse du jet qui manque de pression, voire mictions en deux temps, nécessité de pousser pour uriner, sensation de vidange vésicale incomplète.

Autant le patient exprime très clairement les troubles de la retenue, qui sont au premier plan du motif de la consultation, autant les troubles de l'évacuation doivent faire l'objet d'un interrogatoire minutieux.

Diagnostic

Le diagnostic présumé d'hypertrophie bénigne de la prostate ne doit pas être retenu en première intention, dès lors que les troubles mictionnels sont atypiques : troubles de la retenue isolés, sans aucun trouble de l'évacuation, sensation de besoin douloureux d'uriner, brûlures mictionnelles, a fortiori hématurie, tous symptômes qui peuvent a priori être associés à l'hypertrophie bénigne de la prostate mais qui doivent, en premier lieu, faire rechercher une autre étiologie.

● **Le patient est-il effectivement atteint d'une hypertrophie bénigne de la prostate ?**

La réponse à cette question repose sur les données de l'examen physique et des examens d'imagerie.

Le **toucher rectal** est indispensable au diagnostic d'hypertrophie bénigne de la prostate. Il doit être réalisé, patient en décubitus dorsal, cuisses fléchies, en s'aidant du palper de la main hypogastrique.

L'hypertrophie bénigne de la prostate est caractérisée par une **augmentation de volume de la glande prostatique**, lisse, régulière, homogène, dont la consistance peut être comparée à celle d'une balle de tennis. En cas d'adénome particulièrement volumineux chez un patient de corpulence raisonnable, il est possible de palper le pôle supérieur de l'adénome par la main hypogastrique.

Il peut se faire que le toucher rectal ne mette pas en évidence d'hypertrophie bénigne prostatique caractéristique, alors que les symptômes sont très évocateurs d'une affection prostatique ; la prostate peut être très modérément augmentée de volume, et il faudra avoir alors recours aux examens d'imagerie ; la prostate peut être de contours et de consistance anormalement irréguliers et fermes,

évoqueurs d'un processus tumoral malin. Les investigations devront dès lors être engagées dans ce sens.

Les **explorations d'imagerie** viennent conforter le diagnostic établi sur les données de l'examen physique pour fournir une explication aux troubles mictionnels que n'explique pas ce dernier.

L'échographie vésicoprostatique est aujourd'hui l'examen d'imagerie qui doit être réalisé de première intention.

L'échographie vésicoprostatique sus-pubienne est le procédé le plus communément utilisé. Il a l'inconvénient de nécessiter une réplétion vésicale importante qui peut largement surestimer le volume du résidu postmictionnel, voire, par la distension vésicale qu'il provoque, précipiter le malade dans la rétention aiguë des urines... Il permet de mettre en évidence l'augmentation de volume de la prostate, mais demeure très imprécis quant à sa mensuration. Il permet d'étudier les caractéristiques de la paroi vésicale, ainsi que le contenu de la vessie.

L'**échographie endorectale** est un examen plus invasif. Il permet d'apprécier, avec un beaucoup plus grande précision, le volume exact de la glande prostatique. Il permet une analyse détaillée de l'échostructure de la glande. Enfin, dans certaines conditions particulièrement favorables, l'échographie endorectale dynamique permictionnelle permet de préciser l'origine des troubles de l'évacuation : lobe médian en clapet dans le col vésical, défaut d'ouverture du col vésical, beaucoup plus souvent que réduction du calibre de la totalité de l'urètre prostatique du fait de l'augmentation de volume de la glande.

L'**urographie intraveineuse** n'est indiquée que dans deux ordres de circonstances :

– lorsque les données du toucher rectal n'expliquent pas les troubles mictionnels : le cliché mictionnel de l'urographie prend alors toute sa valeur, pouvant mettre en évidence une sclérose cervicoprostatique liée à un adénome de petit volume, un rétrécissement de l'urètre ;

– lorsqu'il existe une symptomatologie pouvant évoquer une atteinte du haut appareil : douleurs lombaires, crises de coliques néphrétiques, hématurie.

D'une manière générale, il n'y a pas lieu de pratiquer d'examen d'imagerie du haut appareil urinaire en l'absence d'indications précises : insuffisance rénale pouvant faire suspecter une distension du haut appareil, qui sera reconnue par l'échographie, symptomatologie d'accompagnement telle que décrite plus haut, pouvant nécessiter le recours à l'urographie.

● **Les troubles mictionnels accusés par le patient sont-ils dus à l'hypertrophie bénigne de la prostate et à elle seule ?**

La réponse est indiscutablement oui, dès lors que la symptomatologie est caractéristique et qu'il n'existe pas d'autre facteur associé de troubles mictionnels.

À l'opposé, la relation de causalité entre les troubles mictionnels et la découverte d'une hypertrophie prostatique à l'examen physique doit être établie avec prudence toutes les fois qu'existent des facteurs associés, pouvant à eux seuls expliquer la survenue de troubles urinaires tels que :

– affections neurologiques : antécédents d'accident vasculaire cérébral, maladie de Parkinson et ses traitements... ;

– diabète, du fait de la polyurie ;

– interactions médicamenteuses : diurétiques, alphastimulants (préparation pour le traitement des rhinopharyngites), anticholinergiques (préparations ophtalmologiques ou gastro-intestinales), neuroleptiques à action anticholinergique...

Dans tous ces cas, l'interrogatoire soigneux, et éventuellement des explorations urologiques plus poussées, devrait permettre de faire la part des choses.

● **Quelle est l'importance du retentissement de cette hypertrophie prostatique bénigne sur le confort de vie du patient et sur l'appareil urinaire ?**

Le **retentissement des troubles mictionnels** sur le confort de vie du patient peut être apprécié par l'interrogatoire que peut aider, éventuellement, le recours à des questionnaires standardisés (*tableau I*).

L'**interrogatoire**, analysant les symptômes les uns après les autres et leur retentissement sur la vie quotidienne, est très certainement la manière la plus simple d'appréhender l'altération de la qualité de vie du patient. Il importe, à cet égard, d'insister sur le fait que le vécu du même symptôme peut varier considérablement d'un patient à l'autre. Il importe aussi de garder présent à l'esprit que les troubles les plus gênants fonctionnellement sont ceux de la retenue, alors que les troubles de l'évacuation, qui se sont installés assez progressivement sur une longue période, ne sont pas ressentis comme particulièrement gênants par le patient, dans la grande majorité des cas.

Il est possible d'utiliser des **questionnaires standardisés**, dont le modèle le plus élaboré est celui de l'Organisation mondiale de la santé, qui comporte sept questions dont les réponses sont cotées de 0 à 5, associées à une question sur la qualité de la vie, cotée de 0 à 6. Les symptômes sont considérés comme discrets lorsque le score est compris entre 0 et 7, modérés pour un score entre 8 et 19, et sévères de 20 à 35, la qualité de la vie étant cotée de 0 à 6.

Les points suivants doivent être soulignés : ce questionnaire permet uniquement de quantifier les symptômes. Il ne permet en aucune manière d'assurer le diagnostic d'adénome de la prostate, comme en témoigne le fait que, distribué dans une salle d'attente de consultation d'urologie, il ne permet pas de distinguer le sexe en fonction des réponses. Si ce questionnaire est indiscutablement utile dans les études longitudinales d'efficacité des divers procédés thérapeutiques, son utilisation en pratique médicale quotidienne est loin d'être indispensable. Il ne saurait, en tout état de cause, se substituer à la qualité du jugement clinique du praticien.

Apprécier le retentissement objectif de l'adénome prostatique sur l'appareil urinaire nécessite un certain nombre d'investigations.

La **fonction rénale** est appréciée par le dosage de la créatinine sérique. Il est de bonne règle de vérifier la stérilité des urines par un examen cyto bactériologique des urines.

L'**importance de la gêne à l'évacuation** des urines, provoquée par le développement de l'hypertrophie prostatique bénigne, est aisément appréciée par la débitmétrie. Si la simple observation du jet peut donner au clinicien averti des renseignements importants, cette observation n'est pas toujours facile à réaliser.

Tableau I. – Score international (IPSS) d'appréciation des troubles fonctionnels de l'adénome prostatique.

Durant le mois passé	Pas du tout	Moins de une fois sur cinq	Moins de la moitié des fois	À peu près la moitié des fois	Plus de la moitié des fois	À peu près toujours	
Combien de fois avez-vous eu l'impression de ne pas avoir vidé complètement votre vessie après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
Combien de fois avez-vous eu besoin d'uriner à nouveau moins de 2 heures après avoir fini d'uriner ?	0	1	2	3	4	5	
Avec quelle fréquence avez-vous eu l'impression qu'il était nécessaire d'uriner en plusieurs temps ?	0	1	2	3	4	5	
Avec quelle fréquence avez-vous trouvé difficile d'attendre pour uriner ?	0	1	2	3	4	5	
Avec quelle fréquence avez-vous eu un jet urinaire faible ?	0	1	2	3	4	5	
Avez-vous eu à pousser ou à faire un effort pour commencer votre miction ?	0	1	2	3	4	5	
	Pas du tout	1 fois	2 fois	3 fois	4 fois	5 fois ou plus	
Combien de fois au cours d'une nuit habituelle avez-vous eu à vous réveiller pour uriner entre votre coucher le soir et votre lever le matin ?	0	1	2	3	4	5	
	Très heureux	Heureux	Plutôt satisfait	Moyennement satisfait	Plutôt insatisfait	Malheureux	Insupportable
Si vous deviez passer le reste de votre vie avec vos symptômes urinaux actuels, qu'en penseriez-vous ?	0	1	2	3	4	5	6

La débitmétrie, qui étudie le volume uriné en fonction du temps, a l'avantage de laisser, en outre, une trace écrite. Pour être interprétable, elle doit correspondre à un volume uriné d'au moins 150 mL.

On admet habituellement la valeur seuil suivante :

✓ lorsque le débit est supérieur à 15 mL/s, il n'y a pas d'obstacle significatif à l'évacuation des urines ;

✓ lorsque le débit est inférieur à 10 mL/s, il y a très certainement un obstacle significatif à l'évacuation des urines ;

✓ entre 10 et 15 mL/s, il existe probablement, sans que l'on puisse en être absolument sûr, un obstacle modéré à l'évacuation des urines ;

✓ des explorations urodynamiques plus fines (cystomanométrie, mesure de la pression de clôture de l'urètre, étude de la relation pression-débit) sont des explorations invasives qui ne peuvent être indiquées, en pratique médicale courante, que dans deux types de circonstances :

- discordance flagrante entre l'importance des troubles de la retenue et des troubles de l'évacuation ;
- facteurs de comorbidité neurologiques concomitants.

Le retentissement de l'adénome prostatique sur la vessie peut être évalué par les examens d'imagerie, essentiellement l'échographie vésicale qui fournit des renseignements importants pouvant montrer :

- un épaissement du muscle vésical, avec éventuellement aspect de vessie de lutte avec cellules et colonnes ;

– à un degré de plus, la présence d'un diverticule de vessie (hernie de la muqueuse vésicale au travers d'une zone de faiblesse du détrusor hypertrophié) ;

- la présence d'un calcul de vessie.

Enfin, l'échographie permet souvent une mesure relativement fine du résidu postmictionnel, à condition, et à condition seulement, que la mesure du résidu soit réalisée lors de l'arrivée du patient au

cabinet du radiologue, après un premier passage aux toilettes, et non avant que le patient ait bu une quantité importante de liquide pour faciliter l'examen d'échographie sus-pubienne. En effet, dans ce cas, la distension du détrusor provoque une dysurie iatrogène qui majore considérablement le résidu postmictionnel qui devient, de ce fait, totalement ininterprétable.

Enfin, l'échographie du haut appareil, indiquée en cas d'insuffisance rénale, peut mettre en évidence une distension pyélo-urétérocalicelle.

● Cette hypertrophie prostatique est-elle sûrement bénigne ?

La suspicion doit être éveillée dès lors qu'existent, isolés ou associés, deux types d'anomalies :

- une induration plus ou moins marquée d'un secteur plus ou moins étendu de l'hypertrophie prostatique ;
- une élévation du taux sérique de l'antigène prostatique spécifique (PSA), au-delà de la normale du laboratoire.

La présence d'une anomalie du toucher rectal rend impérative la réalisation d'une échographie endorectale avec biopsies prostatiques systématisées, afin d'écartier le diagnostic de cancer de la prostate.

Lorsque la prostate est parfaitement lisse et régulière au toucher rectal, le risque de découvrir un cancer prostatique localisé, accessible à un

traitement curatif, au sein de l'hypertrophie prostatique bénigne, est de l'ordre de 20 %. Dès lors, il n'est légitime de demander un dosage du PSA dans de telles circonstances que lorsqu'il est certain que le patient, compte tenu de son espérance de vie, a des chances raisonnables de tirer bénéfice de ce diagnostic précoce. En pratique clinique, on peut fixer comme règle de bon sens : au-delà de 70 ou, en tout cas 72 ans, la pratique d'un tel dosage n'est pas recommandée.

Dès lors que le PSA est supérieur à la normale du laboratoire (3 ou 4 ng/mL), l'indication d'une échographie endorectale avec biopsies prostatiques systématisées peut être posée, et ce avec d'autant plus d'insistance que le PSA est plus élevé, notamment au-delà de 10 ng/mL.

Lorsque le PSA est élevé, mais dans les valeurs intermédiaires entre 3 et 10 ng/mL, l'utilisation du rapport du PSA libre au PSA total peut faciliter la décision de biopsies : lorsque le rapport du PSA libre au PSA total est inférieur à 10 %, le risque de cancer est très élevé, lorsque le rapport est supérieur à 30 %, le risque de cancer est extrêmement faible, entre 10 et 30 %, zone grise où se situe malheureusement une grande partie des patients, la décision de réaliser des biopsies prostatiques relève essentiellement du bon sens clinique du praticien.

Il est bien évident que, dès lors que le diagnostic de cancer prostatique associé à l'adénome a été porté, la discussion de la stratégie thérapeutique change du tout au tout et sort de l'objet de ce travail.

● **Quel est le devenir de ce patient, compte tenu de son profil symptomatique et des caractéristiques de son hypertrophie prostatique ?**

La réponse à cette question cruciale est malheureusement relativement difficile à apporter, car bien que les médecins praticiens et urologues aient suivi d'innombrables patients atteints d'hypertrophie prostatique bénigne depuis plusieurs décennies, les études de cohortes longitudinales sont malheureusement relativement peu nombreuses, et portent sur des périodes de temps relativement courtes.

Les faits suivants semblent cependant communément admis^[3] :

- les **symptômes fonctionnels** de l'adénome prostatique vont, en général, en s'aggravant progressivement. Néanmoins, ils peuvent évoluer par poussées, présents à certaines périodes de l'année, moins présents, voire totalement absents à d'autres. D'une manière générale, il apparaît que l'aggravation des symptômes est d'autant plus rapide et d'autant plus marquée que les symptômes initiaux sont plus importants ;

- le **risque de rétention aiguë d'urine**, globalement celui qui préoccupe le plus les patients, peut être évalué à 10 % dans les 5 ans qui suivent ;

- l'**hypertrophie prostatique bénigne** augmente très progressivement de volume. Il est bien connu qu'il n'y a cependant pas de relation directe entre le volume de la glande et l'importance des troubles mictionnels dont elle est responsable.

Bien entendu, toutes ces notions peuvent venir à être révisées en cas d'affection intercurrente ou de nécessité de recours à une intervention chirurgicale pouvant majorer brusquement les troubles mictionnels : cure de hernie, chirurgie prothétique orthopédique, intervention ophtalmologique...

STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

Le traitement de l'adénome de la prostate a été profondément bouleversé, ces dernières années, du fait :

- d'une meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie ;
- de l'émergence d'alternatives efficaces au traitement chirurgical : traitements médicamenteux, traitements instrumentaux peu invasifs.

Il est important de souligner d'emblée qu'habituellement l'adénome prostatique ne met pas en danger la vie du patient, et qu'il est clairement démontré que le traitement de l'adénome de la prostate ne prolonge pas la durée de la vie.

● **Principes du traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne**

Les traitements de l'adénome de la prostate sont de deux types : les uns symptomatiques, les autres curatifs.

Traitements symptomatiques

Par définition, ils réduisent les symptômes sans supprimer, de manière durable, leur cause. Il s'agit ici essentiellement des traitements médicamenteux, qui sont de quatre ordres :

- extraits de plantes ;
- alfabloquants ;
- inhibiteurs de la 5-alpha-réductase ;
- autres traitements hormonaux.

■ **Extraits de plantes**

Longtemps^[2] considérés, en l'absence d'essais cliniques convenablement menés, comme de simples placebos, il semble s'agir, en fait, de traitements indiscutablement efficaces, probablement par le biais des phyœstrogènes qu'ils contiennent.

Les produits utilisés sont :

- pygeum africanum (Tadenan[®]) : 1 comprimé à 50 mg matin et soir, pendant 6 à 8 semaines ;
- serenoa repens (Permixon[®], Capistan[®]) : 1 comprimé à 160 mg/j.

Ces médicaments sont habituellement totalement dénués d'effets secondaires.

■ **Alfabloquants^[5]**

L'utilisation des alfabloquants repose sur l'existence de récepteurs alphaprédominants au niveau du trigone, du col vésical, de la capsule prostatique, et même à l'intérieur de la glande.

Le rôle néfaste des alphasstimulants chez les patients atteints d'hypertrophie bénigne de la prostate est connu de longue date, et l'on sait en particulier que la prescription de préparations contenant des alphasstimulants dans le traitement des rhinopharyngites hiverno-automnales est une grande pourvoyeuse de rétention aiguë des urines et, de ce fait, formellement contre-indiquée.

Il a dès lors semblé logique de tenter d'améliorer les troubles fonctionnels liés à l'hypertrophie bénigne de la prostate en utilisant des médicaments alfabloquants.

Les médicaments entraînent habituellement une amélioration du débit de l'ordre de 1,5 à 2 mL/s et une réduction du score symptôme de 20 à 30 %. Ils sont particulièrement efficaces, en fait, sur l'amélioration des troubles de la retenue.

Les **effets secondaires** de ces médicaments sont liés au manque global de sélectivité des alfabloquants, expliquant leur action systémique générale : hypotension orthostatique, sécheresse de la bouche, étourdissements, céphalées, parfois éjaculation rétrograde. L'utilisation de ces médicaments doit donc se faire, tout au moins lors de leur introduction, sous surveillance médicale régulière. Il est habituellement considéré que leur association à un traitement hypotenseur n'est pas contre-indiquée.

Les produits communément utilisés sont :

- alfuzosine (Xatral[®]) : soit 1 comprimé à 2,5 mg 3 fois/j, soit 1 comprimé à 5 mg/j ou 2 fois/j ;
- tamsulosine (Omix[®] 0,4 mg ; Josir[®] 0,4 mg) : 1 gélule/j ;
- térazosine (Hytrine[®]) : 1 comprimé à 5 mg/j.

Ces médicaments doivent être pris de manière indéfinie. Ils ont l'avantage majeur d'entraîner une amélioration extrêmement rapide des symptômes.

■ **Inhibiteurs de la 5-alpha-réductase^[1]**

L'utilisation des inhibiteurs de la 5-alpha-réductase repose sur le fait que la testostérone doit être transformée, par la 5-alpha-réductase, en dihydrotestostérone, pour pouvoir agir sur les cellules épithéliales prostatiques.

Constatant que les sujets atteints d'un déficit en 5-alpha-réductase n'ont pas d'hypertrophie prostatique, la possibilité de synthétiser un inhibiteur de la 5-alpha-réductase a rapidement conduit à son utilisation médicale dans le traitement de l'adénome de la prostate.

Le produit utilisé est le finastéride (Chibro-Proscar[®]), à la dose de 5 mg/j.

Le finastéride, administré de manière prolongée, entraîne une réduction du volume de la prostate d'environ 30 %, une augmentation du débit urinaire de 1,5 à 2 mL/s et une diminution du score symptôme de 20 à 30 %. Enfin, son utilisation à longue échéance permettrait de réduire environ de moitié le risque de rétention des urines.

Les effets secondaires du finastéride sont représentés par la possibilité de perte de la libido, voire d'impuissance sexuelle, dans 0,5 à 3 % des cas.

■ **Autres traitements hormonaux**

D'autres traitements hormonaux ont pu être utilisés : les antiandrogènes stéroïdiens ou non stéroïdiens, la castration médicale par les agonistes du LH-RH (*lutéinizing hormone-releasing hormone*), les inhibiteurs des aromatasés.

Aucun de ces traitements n'est actuellement validé et n'a fait la preuve de sa supériorité sur les traitements précédemment mentionnés.

Traitements curatifs

Ils ont pour but la suppression de tout ou partie du tissu prostatique obstructif^[6].

Ils comprennent la chirurgie et les alternatives au traitement chirurgical utilisant des procédés instrumentaux peu invasifs.

■ **Traitement chirurgical**

Il utilise soit la chirurgie à ciel ouvert, soit la chirurgie endoscopique.

La **chirurgie à ciel ouvert** consiste à pratiquer, par voie transvésicale plus souvent que par voie rétropubienne, l'énucléation de l'adénome prostatique, tirant partie du plan de clivage qui existe

entre l'adénome prostatique proprement dit et le reste du tissu prostatique qu'il a progressivement repoussé à la périphérie.

L'intervention est, aujourd'hui, le plus souvent réalisée sous anesthésie locorégionale (rachianesthésie ou anesthésie péridurale). Elle nécessite environ 1 semaine d'hospitalisation et donne indiscutablement, dès lors qu'elle est convenablement indiquée et exécutée, les meilleurs résultats fonctionnels à court, moyen et long terme.

■ Traitements endoscopiques

Ils sont représentés par la résection transurétrale de l'adénome de la prostate.

L'intervention se déroule, ici encore, dans la très grande majorité des cas, sous anesthésie locorégionale. Elle consiste à introduire un appareil d'endoscopie qui permet de retirer « copeaux » par « copeaux » du tissu prostatique, tout en assurant, pas à pas, l'hémostase de l'ensemble des vaisseaux qui saignent. Cette intervention nécessite une durée d'hospitalisation plus brève, actuellement de 3 à 4 jours.

Complications

Que la chirurgie soit réalisée à ciel ouvert ou par voie endoscopique, elle est indiscutablement grevée d'un certain nombre de complications.

Les **complications immédiates** et **secondaires précoces** sont dominées par l'hémorragie et les accidents thromboemboliques.

Les progrès de la technique chirurgicale ont considérablement réduit le risque d'hémorragies, et actuellement, le taux de transfusion est devenu extrêmement faible.

Les accidents thromboemboliques sont particulièrement à craindre dans ce type de chirurgie. Ils peuvent être prévenus par une anticoagulation adaptée, démarrée la veille de l'intervention chirurgicale.

Les **complications secondaires tardives** sont représentées par les pertes d'urines et les troubles sexuels.

Les **pertes d'urine**, fréquentes dans les suites immédiates de l'intervention, le plus souvent liées à des mictions impérieuses, s'amendent en général progressivement en s'aidant de la rééducation et, éventuellement, de la prescription, en l'absence de contre-indication, de médications anticholinergiques. L'incontinence d'urine définitive est aujourd'hui exceptionnelle (moins de 0,5 %) et répond en général très bien au traitement par mise en place d'un sphincter artificiel dont c'est ici la meilleure indication.

Les **troubles sexuels** sont dominés par l'éjaculation rétrograde. Cette dernière est due au fait que l'intervention chirurgicale supprime la musculature du col vésical, de sorte que lors de l'éjaculation, le sperme part directement dans la vessie, pour être éliminé secondairement avec les urines. Cette éjaculation rétrograde entraîne un risque d'infécondité. Le patient doit toujours être prévenu de la possibilité de sa survenue. Certains patients particulièrement préoccupés par cette complication peuvent désirer entreprendre une conservation de sperme, avant l'intervention chirurgicale. Les troubles de l'érection sont plus rares, et peuvent être dus, soit à des facteurs psychologiques, soit à une atteinte éventuelle des pédicules nerveux de l'érection lors de la résection des lobes apicaux de la prostate.

Résultats à long terme

Ils sont habituellement excellents. Au bout d'un certain nombre d'années, le tissu adénomateux peut se reproduire, aboutissant à la récurrence de l'adénome prostatique, tantôt muet sur le plan symptomatique, tantôt se manifestant par des hématuries, et pouvant alors nécessiter un traitement chirurgical itératif.

Alternatives instrumentales au traitement chirurgical

Ces dernières années ont vu se développer toute une série d'alternatives peu invasives, instrumentales, au traitement chirurgical : traitement par laser, thérapie, prothèses endo-urétrales.

Il importe de préciser qu'aucun de ces traitements n'est actuellement validé, et que tous demeurent du domaine de l'investigation.

L'**énergie laser** peut être utilisée dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate, soit sous forme de coagulation, soit pour réaliser une véritable résection transurétrale non hémorragique, à l'aide de l'énergie laser. Enfin, le laser peut être utilisé sous forme interstitielle.

La **chaleur** administrée par des systèmes de micro-ondes peut être utilisée pour réduire le volume de la glande prostatique, à l'aide de la thérapie transurétrale. La thérapie, tout comme le laser, entraîne des améliorations symptomatiques et urodynamiques intermédiaires entre celles fournies par les médicaments et celles produites par le traitement chirurgical. Ces traitements auront très certainement une place importante dans le traitement des patients atteints de troubles mictionnels d'origine prostatique considérés comme moyens à sévères.

Divers **types de prothèses endo-urétrales** ont été décrits, permettant de lever l'obstacle représenté par l'hypertrophie prostatique bénigne. Qu'il s'agisse de prothèses métalliques incorporables, analogues à celles utilisées dans le traitement des sténoses artérielles, ou temporaires, voire de prothèses non métalliques, ces prothèses peuvent permettre de résoudre des problèmes ponctuels particulièrement difficiles, et leur efficacité, à moyen et long terme, est loin d'être réellement démontrée.

● Quel traitement prescrire en fonction du profil symptomatique du patient et des caractéristiques de son adénome ?

D'une manière générale, les indications thérapeutiques du traitement de l'hypertrophie prostatique bénigne sont de deux types : les unes de nécessité, les autres de confort.

Indications de nécessité

Il est des indications absolues et impératives à la suppression du tissu prostatique obstructif : ce sont toutes les situations où l'adénome prostatique est compliqué :

- d'insuffisance rénale obstructive, avec distension vésicale et du haut appareil ;
- de rétention aiguë récidivante des urines ;
- d'hématurie incoercible ;
- d'infections urinaires rebelles et répétitives en dépit d'un traitement anti-infectieux bien conduit ;
- de retentissement important de l'hypertrophie prostatique sur l'évacuation des urines vésicales, se traduisant par la présence d'un ou de plusieurs des éléments suivants :

- calcul de vessie ;
- résidu postmictionnel important ;
- vessie de lutte, voire au maximum, présence de diverticule de vessie.

Outre ces indications d'absolue nécessité, le traitement chirurgical doit être considéré chez un patient porteur d'un adénome de la prostate et qui doit être soumis à :

- une cure de hernie : on sait que si cette hernie est d'apparition et d'aggravation récentes, il est fort probable que l'hypertrophie prostatique joue un rôle dans sa genèse, par le biais de la dysurie qu'elle provoque ;
- la mise en place d'une prothèse orthopédique (hanche ou genou), nécessitant un décubitus plus ou moins prolongé, favorisant la rétention aiguë des urines.

Indications de confort

L'indication thérapeutique sera portée au terme de la confrontation entre le patient et le thérapeute, en pesant les avantages et les risques des différentes formes de traitement de l'histoire naturelle de la maladie. Il est certes possible de se guider sur le résultat du score symptôme. Il est tout aussi simple de poser au patient la question suivante : les troubles que vous ressentez sont-ils tels que vous êtes prêt à vous soumettre au désagrément de l'intervention chirurgicale pour les voir disparaître ?

Lorsque le **débit urinaire est inférieur à 10 mL/s**, les risques d'altération progressive du fonctionnement du détrusor et/ou de survenue d'une rétention aiguë des urines ne sont pas négligeables, et il semble raisonnable de proposer au patient, si son état général de santé le permet, une intervention de suppression du tissu prostatique obstructif.

Lorsque le **débit est supérieur à 15 mL/s** et que dominant essentiellement les troubles de la retenue, le traitement médical est seul de mise, et, dans ce type de situation, les extraits de plantes sont en général extrêmement efficaces.

Lorsque le **débit est compris entre 10 et 15 mL/s** et qu'il existe probablement un syndrome obstructif, le traitement médical est ici encore probablement le seul indiqué, tout au moins en première intention, et le choix est à faire entre les extraits de plantes, les médicaments alphabloquants, qui ont l'avantage d'entraîner un soulagement rapide des symptômes au prix de quelques effets secondaires parfois fort gênants, et enfin, un inhibiteur de la 5-alpha-réductase qui entraînera, à plus long terme, une réduction du volume de la glande prostatique, tandis que la réduction des symptômes fonctionnels et l'amélioration du débit seront en gros identiques à celles obtenues par les alphabloquants. Il est possible, dans ce type de situation, à l'avenir, que les alternatives instrumentales peu invasives au traitement chirurgical trouvent ici une excellente indication.

CONCLUSION

Du fait du vieillissement de la population et de la prolongation de l'espérance de vie, le praticien sera confronté de plus en plus fréquemment au problème de stratégie diagnostique et thérapeutique

posé par les patients atteints de troubles mictionnels d'origine prostatique.

Les patients atteints d'hypertrophie prostatique bénigne, non compliquée, avec des symptômes modérés qu'ils jugent acceptables et sans retentissement sur la vessie ou sur le haut appareil, ne requièrent aucun traitement.

Le traitement chirurgical doit être proposé aux patients atteints d'une hypertrophie prostatique bénigne compliquée, invalidante, non améliorée par le traitement médical.

Le traitement médical peut être proposé en cas de signes fonctionnels gênant le malade, ne justifiant pas un traitement chirurgical, et en l'absence de complications. La préférence devra être donnée aux traitements médicamenteux ayant fait la preuve de leur efficacité clinique dans les essais contrôlés. Trois classes de médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de

l'adénome de la prostate : les alphabloquants, les inhibiteurs de la 5-alpha-réductase et la phytothérapie.

Il n'y a pas, en 1998, de travaux permettant de recommander une classe thérapeutique plutôt qu'une autre, et aucune étude ne permet de

conseiller l'association de deux médicaments ou plus ayant l'AMM pour le traitement des troubles mictionnels de l'adénome de la prostate. La durée optimale du traitement n'est pas connue. Il n'y a enfin pas d'indication à la chirurgie préventive des complications de l'adénome prostatique.

Recommandations et références médicales de l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale ¹⁷¹

- ✓ **Le dépistage de l'hypertrophie de la prostate, chez le patient asymptomatique, est sans intérêt.**
- ✓ **Les troubles de la retenue, de l'évacuation, font partie du tableau de l'hypertrophie bénigne de la prostate, mais ne sont pas spécifiques.**
- ✓ **Les investigations minimales nécessaires au diagnostic sont l'interrogatoire, le toucher rectal, le dosage de la créatinine sérique et l'examen cyto bactériologique des urines. Le PSA n'est pas un élément du diagnostic d'hypertrophie bénigne de la prostate, l'urographie intraveineuse n'a pas sa place en première intention.**

Laurent Boccon-Gibod : Professeur des Universités, praticien hospitalier, centre hospitalier universitaire Bichat Claude-Bernard, 46, rue Henri-Huchard, 75018 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : L Boccon-Gibod. Hypertrophie bénigne de la prostate. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0690, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Connell JC. Finasteride therapy for benign prostatic hyperplasia. In : Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford : ISIS Medical Media, 1996

[2] Fitzpatrick JM, Lynch TH. Phytotherapeutic agents. In : Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford : ISIS Medical Media, 1996

[3] Madsen FA, Bruskewitz RC. Watchful waiting. In : Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford : ISIS Medical Media, 1996

[4] McConnell JD. Guidelines for diagnosis and management of benign prostatic hyperplasia. In : Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford : ISIS Medical Media, 1996

[5] Roehrborn CG. Treatment outcomes and their interpretation in benign prostatic hyperplasia. In : Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford : ISIS Medical Media, 1996

[6] Roehrborn CG. Standard surgical interventions : TUIP/TURP/OPUS. In : Kirby R, McConnell JD, Fitzpatrick JM, Roehrborn CG, Boyle P eds. Textbook of benign prostatic hyperplasia. Oxford : ISIS Medical Media, 1996

[7] Traitement de l'adénome prostatique. Recommandations et références médicales. Guide de l'Assurance Maladie, 1996

INFECTIONS DE L'APPAREIL URINAIRE

A MEYRIER

L'urine normale est stérile et lorsqu'on la prélève par miction aseptique, on accepte la présence de 10^5 colibacilles et 10^4 leucocytes/mL. La plupart des germes urinaires sont des entérobactéries, dominées par *Escherichia coli*. Cependant, les infections non communautaires peuvent être dues à d'autres Gram négatif ou positif. Une infection urinaire peut être en effet primitive, survenant dans un appareil urinaire sain et souvent due à un germe uropathogène contenant des adhésines. Secondaire, l'infection urinaire est consécutive à une uropathie ou un geste urologique. Chez la femme, ces infections se traduisent soit par des cystites, isolées ou multirécidivantes, soit parfois par une pyélonéphrite aiguë, qui requiert peu d'imagerie et est facilement traitée par une antibiothérapie adaptée. En revanche, une pyélonéphrite aiguë sur obstacle est une urgence urologique. Sur certains terrains, les pyélonéphrites sont dangereuses : il s'agit surtout de la femme enceinte, du diabétique (chez qui les nécroses papillaires sont fréquentes) et des transplantés rénaux. Chez l'homme, les prostatites aiguës imposent un traitement très long pour éviter le passage à la prostatite chronique.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : infections de l'appareil urinaire, cystite, pyélonéphrite, prostatite, grossesse, diabète, entérobactéries, uropathogénicité.

INTRODUCTION

Le terme d'« infection urinaire » est commode mais trompeur. On peut avoir des urines septiques sans que l'appareil urinaire soit le moins du monde infecté. Dire « infection de l'appareil urinaire » implique qu'au moins la muqueuse urothéliale soit enflammée et colonisée par des germes^[7, 9].

Ces infections prédominent chez la femme où elles sont le plus souvent primitives, c'est-à-dire survenant dans un appareil urinaire sain (dans la littérature américaine on les appelle « infections simples »). Chez l'homme et l'enfant, elles sont en règle secondaires à une uropathie et nécessitent alors un diagnostic fondé sur l'imagerie et un traitement destiné à supprimer la lésion des voies urinaires (en anglais : infections compliquées). L'infection peut se limiter à la vessie, n'intéressant superficiellement que la muqueuse, ou envahir un parenchyme plein (les reins dans les deux sexes, la prostate chez l'homme). L'expression clinique, les risques, l'imagerie et le traitement de ces formes sont très différents. Le terrain imprime également ses particularités selon le sexe, l'âge, l'existence d'une lésion urologique, d'un diabète, d'une grossesse, ou d'un transplant rénal. Ces dernières infections sont « compliquées ».

RÈGLES DU PRÉLÈVEMENT DES URINES

L'urine normale est stérile, mais le méat et les premiers centimètres de l'urètre sont occupés par des germes saprophytes, le plus souvent des

colibacilles, et le prépuce est colonisé par une flore mixte, contenant *Proteus*. Le prélèvement des urines destiné à un examen cytot bactériologique (ECBU) ne se faisant en routine que par miction spontanée, et non par ponction sus-pubienne de la vessie, on accepte un certain nombre de germes et de leucocytes sans pour autant conclure que l'appareil urinaire lui-même soit infecté. Le nombre de germes et de leucocytes représentant ce « bruit de fond » a été défini en 1956 : ce sont les critères de Kass^[8].

Chez l'adulte

Les urines doivent être prélevées après toilette locale, sans contact avec les lèvres vulvaires chez la femme ni le prépuce chez l'homme, et en milieu de jet. Le prélèvement doit être immédiatement ensemençé, ou placé dans de la glace fondante pour éviter la multiplication des germes. En effet, l'ECBU doit comporter une numération des colonies et des leucocytes par mL. La présence de leucocytes en nombre significatif ($> 10\,000$ /mL) est indispensable : leur absence écarte une inflammation de l'urothélium.

Dans ces conditions, la définition classique depuis 40 ans d'une infection de l'appareil urinaire est : au moins 10^6 germes/mL et 10^5 leucocytes/mL.

Si la culture découvre des germes autres que des colibacilles, en nombre inférieur à 10^6 /mL, accompagnés d'une leucocyturie, le diagnostic d'infection peut être retenu. C'est le cas par exemple de *Pseudomonas*, des germes de la famille *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, des *moraxelles*, etc, particulièrement en milieu hospitalier et/ou après une manœuvre urologique^[12].

Dans certaines cystites au tout début, on peut trouver un nombre de colibacilles faible, de 10^2 à 10^4 /mL. De même, il faut se rappeler qu'une leucocyturie abondante peut être d'origine vaginale (leucorrhée) et ne signifie pas nécessairement qu'existe une leucocyturie aseptique d'origine urinaire (tableau I).

Un cas particulier est représenté par l'existence d'une leucocyturie sans germe. Il en est de nombreuses causes résumées dans le tableau II.

Chez le nourrisson et le petit enfant

Chez le tout-petit, un recueil d'urines aseptique est difficile. On peut s'aider de poches à recueil d'urines, mais les souillures sont inévitables. On est donc parfois amené à cultiver les urines prélevées par ponction sus-pubienne de la vessie. Cette

Tableau I. – Interprétation d'un prélèvement atypique.

Beaucoup de germes, peu de leucocytes ou Flore polymorphe, peu de leucocytes	→	souillure lors du prélèvement
Beaucoup de leucocytes, peu de germes	→	contamination d'origine vaginale ou infection décapitée

Tableau II. – Leucocyturie sans germe.

Traitement par automédication avant la culture des urines
 Contamination du prélèvement par le stérilisant utilisé pour la toilette avant recueil (Dakin, savon, etc)
 Contamination par des leucocytes d'origine vaginale
 Corps étranger des voies excrétrices (calcul urinaire)
 Tumeur urothéliale
 Néphropathie interstitielle chronique (notamment aux analgésiques)
 Micro-organismes ne poussant pas sur les milieux usuels (Ureaplasma urealyticum, Chlamydia, Candida)
 Bacillose urinaire (à rechercher par culture sur milieu approprié devant une leucocyturie aseptique persistante)

Tableau III. – Bactéries responsables des infections urinaires.

Premier épisode ou récurrence lointaine	Infection récidivante par réinfection à court terme
Escherichia coli 85-90 %	Escherichia coli 60 %
Proteus mirabilis 5-7 %	Klebsiella 20 %
Staphylococcus saprophyticus 3-7 %	Proteus mirabilis 15 %
Entérocoque 2-3 %	Autres germes 5 %
Autres germes 4 %	

manœuvre est réservée à un environnement pédiatrique spécialisé.

Bandelettes réactives

Elles détectent la présence de leucocytes et de nitrites. C'est une bonne méthode de débrouillage, qui comporte très peu de faux négatifs : sa sensibilité est de 95 % et sa spécificité de 75 %^[5]. Sa valeur prédictive positive est de 30 à 40 %, et sa valeur prédictive négative de 99 %. On ne saurait cependant s'en contenter. Elle doit être suivie d'un ECBU et d'un antibiogramme.

GERMES LES PLUS FRÉQUENTS

Les germes urinaires les plus fréquents sont communaux.

Nature

La plupart des germes responsables sont des entérobactéries, dominées par *Escherichia coli*. Il peut s'agir de *Proteus mirabilis* et beaucoup plus rarement d'entérocoques ou de staphylocoques (notamment *Staphylococcus saprophyticus* novobiocine-résistant). *Escherichia coli* domine la flore des infections de l'homme ou de l'enfant mais dans une proportion moindre. En cas d'infection iatrogène, après sondage, endoscopie, chirurgie ou chez un porteur de sonde, tous les germes peuvent être en cause, souvent polyrésistants aux antibiotiques.

Fréquence

Le tableau III donne un exemple des fréquences relatives des bactéries responsables des infections de l'appareil urinaire, selon qu'il s'agit d'un premier épisode ou d'une réinfection à court terme. En cas d'infection iatrogène, les espèces microbiennes sont beaucoup plus variées.

Sensibilité aux antibiotiques

Les données de l'antibiogramme ne sont pas attendues pour commencer le traitement, mais peuvent l'orienter différemment si l'on reçoit un

résultat montrant que l'antibiotique choisi en première intention était inapproprié.

Pouvoir uropathogène

L'étude du pouvoir uropathogène (présence d'adhésines sur les fimbriae [pili] et/ou sur le corps bactérien du colibacille) est encore un examen de recherche. Elle a un grand intérêt. En effet, les pyélonéphrites primitives surviennent dans un appareil urinaire sain sont le plus souvent dues à des germes porteurs d'adhésines tandis que les infections hautes secondaires ou iatrogènes peuvent être dues à des souches non uropathogènes. Dans les cystites féminines primitives, la fréquence des souches « uropathogènes » représente environ la moitié des cas, dans les pyélonéphrites primitives, pratiquement la totalité^[10].

L'uropathogénicité des germes urinaires ne contracte aucun lien avec leur sensibilité aux antibiotiques. Les germes communaux porteurs d'adhésines sont uropathogènes mais sensibles à une majorité d'antibiotiques.

Le tableau IV indique les données les plus récentes sur les trois classes d'adhésines responsables de l'uropathogénicité des colibacilles.

INVASION TISSULAIRE

Devant une infection de l'appareil urinaire, il faut d'abord déterminer si un organe plein est atteint.

Tableau IV. – Adhésines, facteurs d'uropathogénicité du colibacille.

Composant de la bactérie (piline)	Adhésine	Nature	Hémagglutination
<i>P fimbriae</i>	PAP G	Alpha-D-gal-(1-4) bêta-D-gal	Groupe érythrocytaire P
Non associé aux <i>P fimbriae</i>	AFA	Decay accelerating factor	Érythrocytes
<i>S fimbriae</i>	SFA	Alpha-sialyl-(2-3)-bêta-gal	Érythrocytes (Bovins et humains)

Source : ^[10].

Les fimbriae ou pili sont des filaments émanant du corps du colibacille et qui, dans les souches uropathogènes, sont le support d'adhésines, reconnaissant des récepteurs situés sur les cellules épithéliales du périnée et de l'urothélium. Certains de ces récepteurs sont des molécules communes au groupe sanguin P (d'où le terme de « P fimbriae »). Un colibacille uropathogène est doté d'au moins un système d'adhésines qui lui permet, en l'absence de toute anomalie urologique, de progresser du périnée à l'urètre puis à la vessie, l'uretère, le bassin et le rein.

Les critères d'infection avec invasion tissulaire sont cliniques, biologiques et radiologiques^[8, 11].

Cliniques : fièvre, frissons, douleurs

Une pyélonéphrite ou une prostatite s'accompagne d'une fièvre supérieure à 38 °C, de frissons, souvent de douleurs de l'organe plein intéressé et d'une altération de l'état général. Les hémocultures sont souvent positives (bactériémie). Il peut exister des signes de gravité témoignant, eux, d'une septicémie : baisse tensionnelle, parfois hypothermie. Ces formes graves s'observent en cas d'obstacle, ne sont pas exceptionnelles dans une prostatite aiguë et se voient chez les diabétiques.

Biologiques : vitesse de sédimentation (VS), « C reactive protein » (CRP), hémocultures

Une infection avec invasion tissulaire s'accompagne toujours de signes d'inflammation traduits par une sédimentation globulaire supérieure à 20 mm à la première heure et des valeurs de la CRP supérieures à 20 mg/L. Ces deux examens sont indispensables dans une infection fébrile. Enfin, dans une pyélonéphrite existe dans la moitié des cas une bactériémie.

Imagerie : échographie, scanner, scintigraphie

L'échographie, la tomographie et la scintigraphie sont autant de méthodes qui permettent de confirmer l'atteinte du tissu rénal. L'urographie intraveineuse (UIV) ne montre pas les lésions tissulaires mais peut objectiver l'anomalie de la voie excrétrice responsable de l'infection. Si elle trouve une anomalie du haut appareil, l'infection est très probablement haute, de même que si l'on découvre un reflux vésico-urétéral. L'échographie est de règle, de même qu'un cliché de l'arbre urinaire sans préparation. La tomographie n'est pas

indispensable dans les pyélonéphrites d'allure « primitive ». La scintigraphie n'est pas de pratique courante, sauf en pédiatrie. Au moindre doute sur un calcul, il faut demander un examen par scanner spiralé, pratiquement jamais en échec^[3].

CLASSIFICATION

● **Devant une infection de l'appareil urinaire, il faut déterminer si elle est primitive ou secondaire**

On entend par « primitive » l'infection survenant dans un appareil urinaire anatomiquement sain. C'est le propre de la plupart des cystites féminines. Cela s'explique d'une part par la brièveté de l'urètre et son ouverture lors des rapports sexuels et d'autre part par l'uropathogénicité des colibacilles envisagée plus haut.

Chez l'homme et l'enfant (surtout le garçon), les infections sont dans la plupart des cas dues à une anomalie de l'arbre urinaire nécessitant une UIV et une urétrocystographie par ponction sus-pubienne de la vessie^[2].

● **La classification la plus simple des infections de l'appareil urinaire se base sur l'organe atteint et sur le terrain**

Il est simple d'adopter une classification basée sur les organes infectés : cystites, pyélonéphrites, prostatites. Elles se séparent cependant en formes cliniques différentes selon le terrain : femme, homme, grossesse, sujets immunodéprimés.

Chez la femme

■ **Cystite**

Ce terme doit être réservé à la femme, car chez un homme, une cystite s'accompagne pratiquement toujours d'une prostatite. Les signes en sont bien connus : brûlures urinaires, pollakiurie, parfois hématurie due à un purpura de la muqueuse vésicale, absence de fièvre, VS et CRP normales, présence dans les urines de germes et de leucocytes^[6, 7].

Cystite unique ou à rechutes espacées

Une cystite n'appelle pas d'autre examen qu'un ECBU et un antibiogramme. Le traitement, commencé avant les résultats de l'ECBU, peut être très court, limité à 4 jours (soit 4 jours d'un antibiotique à action brève, soit prise unique d'un antibiotique à élimination prolongée). Toutefois, la récurrence à court terme de la bactériurie peut indiquer qu'il existait un foyer méconnu de pyélonéphrite^[1].

Cystites récidivantes

Certaines femmes souffrent de récurrences : de deux à trois dans l'année jusqu'à une par mois ou plus. Cela justifie un examen local, surtout si elles sont rythmées par les rapports sexuels. Il consiste à inspecter le méat urétral, ce qui peut permettre de découvrir des brides hyménales qui provoquent une béance de l'urètre lors du coït. Parfois la pression latérale fait sourdre une goutte de pus qui indique une rétention purulente dans une glande sous-urétrale. Ces anomalies appellent un petit geste urologique. Si l'examen local est normal, il faut demander une UIV avec étude de la vessie et de l'urètre. Chez une femme âgée, une échographie, éventuellement une cystoscopie, doivent rechercher

une tumeur vésicale. La plupart de ces récurrences ne sont que de nouvelles infections, favorisées par un terrain favorable et/ou le fait que la femme est porteuse de souches uropathogènes. Quoi qu'il en soit, se trouve ici posée l'indication d'un traitement prophylactique.

■ **Syndrome urétral**

Les cystites récidivantes ne doivent pas être confondues avec la pollakiurie, les brûlures, les douleurs pelviennes, sans bactériurie ni leucocytes, qui sont, soit d'origine gynécologique ou urétrale, soit éventuellement dues à une infection à *Chlamydia* (à rechercher par prélèvement local et sérologie). Avant de conclure au caractère psychogène de ces troubles, et surtout au cas où ils s'accompagnent d'une leucocyturie aseptique, il faut chercher la présence de bacilles de Koch (BK) dans les urines et éventuellement demander une cystoscopie. Lorsque tous ces examens sont normaux et que persistent des signes évoquant une cystite mais avec des urines stériles, on retient le diagnostic de « syndrome urétral »^[8].

■ **Pyélonéphrite aiguë**

Une pyélonéphrite est une inflammation microbienne du bassinet associée à l'envahissement de l'interstitium par des traînées suppuratives^[7, 14].

Il faut distinguer la « pyélonéphrite primitive » (sans lésion urologique) et la « pyélonéphrite secondaire » (consécutive à une uropathie ou un obstacle). En anglais on les distingue en « simples » ou « compliquées ».

Le tableau peut être très voisin. Se rappeler que la clinique (intensité des douleurs, fièvre, frissons) ne contracte pas de proportionnalité avec la sévérité des lésions, et que c'est l'absence de réponse rapide (4 jours) au traitement qui doit faire suspecter une pyélonéphrite « compliquée »^[11].

Pyélonéphrite primitive (simple) de la femme jeune

Pourquoi une femme dont l'appareil urinaire est normal fait-elle une pyélonéphrite ? La réponse tient à la fois de l'hôte et du germe :

– l'hôte : tout commence par une infection vésicale, qui peut être asymptomatique, sans signe clinique de cystite. Les germes, grâce à leurs adhésines, gagnent le haut appareil et déclenchent la pyélonéphrite. La pyélonéphrite est donc une infection ascendante de la voie urinaire ;

– l'agresseur : certaines souches d'entérobactéries, essentiellement de colibacilles, sont plus uropathogènes que d'autres et notamment les germes porteurs de P fimbriae^[8, 10]. Les pyélonéphrites primitives sont néanmoins pour la plupart dues à des germes « communautaires », sensibles à la plupart des antibiotiques : l'uropathogénicité et la sensibilité aux antibiotiques sont deux choses indépendantes.

Clinique et laboratoire.

Une pyélonéphrite est caractérisée par l'apparition brutale d'un tableau infectieux sévère avec une fièvre à 40°C, de violents frissons et des douleurs lomboabdominales unilatérales ressemblant à une colique néphrétique et accompagnées de nausées. La fosse lombaire est très douloureuse. L'ECBU trouve une pyurie et une bactériurie. Les hémocultures sont souvent positives. Neuf fois sur dix, il s'agit d'*Escherichia coli*. En l'absence de cause iatrogène, ces germes sont le plus souvent sensibles à la plupart des antibiotiques. Il existe des signes biologiques d'invasion tissulaire.

Imagerie.

Dans une première pyélonéphrite, sans aucun antécédent urinaire chez une femme jeune, on ne demande pas d'UIV. En revanche, il faut pratiquer des clichés de l'arbre urinaire sans préparation et une échographie pour ne pas passer à côté d'un calcul ou d'une dilatation de la voie excrétrice. La tomomodensitométrie est un examen intéressant quoique non absolument nécessaire dans cette forme. Les images qu'elle montre après injection d'iode sont hypodenses et caractéristiques. Si l'on a un doute sur un calcul obstructif, le scanner spiralé en fait le diagnostic avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 100 %^[3].

Évolution et pronostic.

Une pyélonéphrite aiguë chez une femme jeune, non immunodéprimée et sans anomalie de l'appareil urinaire, est une affection bénigne. Avec une antibiothérapie adaptée, les urines sont stériles en quelques heures, la fièvre et la douleur disparaissent en 2 à 4 jours, et les signes biologiques d'inflammation s'effacent en 8 à 15 jours. La persistance d'une leucocyturie aseptique durant 2 ou 3 semaines n'indique pas un échec du traitement.

Pyélonéphrite gravidique

Elle survient essentiellement chez des femmes porteuses d'une bactériurie asymptomatique au cours de la grossesse. L'échographie est toujours indiquée. Si les renseignements qu'elle apporte ne sont pas exploitables et si la pyélonéphrite est grave, avec suspicion d'un obstacle, il est permis de faire une UIV avec un minimum de clichés^[14].

La pyélonéphrite gravidique peut être sévère. La fièvre et l'infection entraînent des contractions utérines qui peuvent aboutir à un accouchement prématuré. Les antibiotiques autorisés chez une femme enceinte sont en nombre restreint. Ce sont essentiellement les bêta-lactames.

Chez l'homme

L'infection de l'appareil urinaire comporte pratiquement toujours une atteinte d'un tissu plein (prostate, rein ou les deux). Elle impose une étude uroradiologique dans tous les cas.

■ **Prostatite aiguë**

La prostatite aiguë est souvent consécutive à une infection à entérobactéries (essentiellement colibacilles). Elle peut également faire suite par voie hémotogène à une infection à distance, staphylococcique ou autre, parfois observée dans les jours précédents^[7].

Le diagnostic de prostatite se pose en général chez un homme jeune chez qui apparaît brusquement une fièvre à 40°C accompagnée de frissons et d'un malaise général d'allure grippale. Des brûlures urinaires et l'émission d'urines purulentes orientent vers le diagnostic et conduisent à un ECBU. Il peut exister une orchépididymite associée. La dysurie peut aller jusqu'à la rétention complète qui interdit le sondage par voie urétrale et impose un drainage par cathéter sus-pubien.

Cependant, ces signes peuvent manquer et conduire à un diagnostic de « grippe », avec ce que cela implique de retard de traitement. C'est dans ces formes négligées que peut apparaître un choc à Gram négatif et plus tard des localisations secondaires. Le toucher rectal doit donc être systématique devant toute infection fébrile chez un

homme, mais très doux pour ne pas déclencher de bactériémie. La prostate est douloureuse et œdématisée.

Le diagnostic se fonde sur la présence de germes dans les urines (encore que les germes prostatiques ne passent pas toujours et nécessairement dans l'urine) ou dans l'écoulement urétral, et l'existence de signes d'inflammation (VS et CRP). Tout frisson impose des hémocultures et la recherche d'une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) débutante (thrombopénie). Dans une prostatite aiguë le *prostate specific antigen* (PSA) est augmenté, pour revenir à des valeurs normales après la fin de l'épisode infectieux. Sinon, il faut entreprendre la recherche d'un cancer prostatique.

Une prostatite aiguë impose une échographie de tout l'appareil urinaire comportant un examen par sonde endorectale à la recherche de calcifications et d'abcès. Après quelques jours de traitement doivent être faites une urographie et une parfaite étude du bas appareil, en particulier de l'urètre, car une prostatite aiguë peut venir compliquer une sténose urétrale méconnue.

■ Prostatite chronique

Une prostatite chronique fait suite à une prostatite aiguë ou apparaît progressivement sans qu'on puisse en dater le début. Au toucher, la prostate est hypertrophique, parfois œdémateuse ou pseudoadénomateuse et surtout douloureuse. L'examen des urines donne des résultats divers, tantôt mettant en évidence un germe, tantôt négatif.

Le traitement au moment des poussées est analogue à celui d'une prostatite aiguë. Les formes chroniques, sans germe mis en évidence, répondent parfois à des traitements antibiotiques et anti-inflammatoires prolongés.

Chez l'enfant

Cette rubrique est dominée par la fréquence des uropathies malformatives et plus particulièrement du reflux vésico-urétral. Cependant, chez la petite fille existent des cystites simples, expliquées par l'hygiène approximative de cet âge^[2, 13].

La flore est dominée par le colibacille chez les filles. Chez le garçon, il ne représente que 40 % des isolats. En effet, le prépuce contient une réserve de germes, notamment *Proteus*, et le recueil appelle une toilette locale soignée. À ce propos, il a été établi que la circoncision diminue le risque d'infections urinaires.

Les infections hautes sont dans la plupart des cas dues à une anomalie urologique. Ainsi s'explique la nécessité d'explorer systématiquement toute infection urinaire fébrile de l'enfant par échographie, UIV et cystographie rétrograde pour chercher un reflux vésico-urétral, un obstacle de la jonction pyélo-urétrale, de la jonction urétérovésicale ou des valves de l'urètre postérieur, facilement méconnus et responsables d'une vessie de lutte surmontée d'une dilatation des voies excrétrices. Toutes ces malformations, négligées, peuvent conduire à une pyélonéphrite chronique avec insuffisance rénale. On ne devrait plus jamais en voir.

Pyélonéphrites urologiques

■ Pyélonéphrites sur anomalie de l'appareil urinaire

Il existe une anomalie urologique entraînant une stase, favorisant l'infection et son ascension dans le bassinet puis la médullaire rénale, même lorsque les

germes ne sont pas uropathogènes. Les colibacilles sont là encore la flore prédominante. En cas d'infection à *Proteus* peuvent se constituer de volumineux calculs coralliformes, constitués de phosphates ammoniacomagnésiens. Le calcul entretient la stase et la stase entretient l'infection^[7, 8].

Toutes les uropathies et les vessies neurologiques peuvent se compliquer d'une pyélonéphrite aiguë, notamment après sondage ou endoscopie. L'infection peut être bilatérale et la suppuration d'urines sous tension fait courir un danger de septicémie à germes à Gram négatif, avec leur risque de choc et de CIVD, d'anurie. Il peut se constituer des lésions mutilantes du parenchyme rénal. Le drainage des voies excrétrices est donc indispensable, associé à l'antibiothérapie parentérale.

Ces pyélonéphrites urologiques sont celles qui comportent le plus de risques de cicatrices corticales et de néphrite interstitielle chronique.

■ Abcès du rein

L'abcès staphylococcique du rein hémotogène n'a pas disparu, et l'on doit garder cette hypothèse à l'esprit, notamment chez un toxicomane atteint d'une endocardite à staphylocoques. Actuellement, l'abcès du rein se traduit essentiellement par un tableau de pyélonéphrite à germes à Gram négatif, soit en apparence primitive, soit compliquant une lésion urologique. Le tableau clinique ne diffère pas de celui décrit plus haut, en dehors du fait que sous traitement approprié, la fièvre et l'hyperleucocytose persistent plus longtemps. L'échographie montre une cavité à parois épaisses, remplie de liquide, difficile à distinguer de l'image d'un cancer du rein excavé. Le scanner localise parfaitement l'abcès^[8, 11].

■ Cathétérisme chronique de la vessie

Les porteurs de sonde à demeure sont pratiquement toujours infectés. Les souches sont diverses et changent constamment. La pyurie ne doit pas être traitée si elle est asymptomatique : cela n'aboutirait qu'à sélectionner des germes résistants. Les accidents intercurrents d'infection aiguë fébrile appellent en revanche une cure brève et intense d'antibiotiques bactéricides.

Pyélonéphrites aiguës et immunodépression

■ Pyélonéphrites des diabétiques

Les diabétiques ont souvent une bactériurie asymptomatique qui, en raison de la glycosurie, de la parésie vésicale et des troubles des fonctions granulocytaires de ces malades, peut se compliquer d'une pyélonéphrite sévère, souvent septicémique, pas toujours douloureuse car il existe une neuropathie autonome. La pyélonéphrite diabétique peut entraîner une acidocétose. Elle impose l'hospitalisation en unité de soins intensifs^[1, 4, 5, 8, 11, 14].

Une complication particulière est la nécrose papillaire. Le tableau est celui d'une pyélonéphrite grave. Deux signes cliniques peuvent attirer l'attention : l'apparition d'hématuries macroscopiques et surtout l'élimination dans les urines de fragments de papille recueillis par tamisage des urines.

L'UIV montre d'abord un corps étranger radiotransparent dans un calice. Après migration de la papille, le calice prend un aspect érodé, en « massue ». Dans certains cas, la papille restée en place se calcifie. Dans d'autres, on peut suivre sa progression dans la voie excrétrice, jalonnée de coliques néphrétiques et d'accidents d'obstruction.

Une nécrose papillaire laisse des cicatrices corticales et souvent une insuffisance rénale par néphrite interstitielle chronique.

■ Pyélonéphrites des transplantés rénaux

Les transplantés rénaux sont susceptibles de faire des pyélonéphrites, surtout dans les 2 mois suivant la transplantation. L'immunosuppression et l'anastomose urétérovésicale forment un terrain favorable à l'infection urinaire. Le rein transplanté étant coupé de ses connexions nerveuses, la pyélonéphrite peut être indolore. Cette infection peut favoriser un rejet du transplant.

■ Pyélonéphrite du sujet âgé

Les vieillards constituent fréquemment des pyélonéphrites aiguës. L'alitement est un facteur favorisant. La pyélonéphrite est souvent grave : 30 % des septicémies du vieillard sont d'origine urinaire, surtout en milieu hospitalier. Le diagnostic peut être tardif en raison de l'absence de douleurs lombaires ou de troubles de la conscience. Toute fièvre chez un vieillard alité doit motiver une uroculture. L'évolution des septicémies urinaires des gens âgés est assez souvent mortelle, surtout si le traitement est tardif.

TRAITEMENT

Les antibiotiques des infections de l'appareil urinaire doivent :

- être bactéricides ;
- avoir une absorption rapide, un pic plasmatique précoce, une élimination urinaire prédominante et de fortes concentrations dans le rein et les urines ;
- couvrir le spectre de la majorité des germes habituels des infections urinaires ;
- ne pas sélectionner les souches résistantes ;
- être bien tolérés.

Cystite

Une cystite appelle un traitement de 4 jours, pas plus. On peut prescrire une seule prise d'un antibiotique à élimination urinaire prolongée, par exemple un sachet de fosfomycine (Monuril®) ou 4 jours d'un antibiotique à élimination plus rapide, en général une quinolone fluorée, norfloxacin (Noroxine®) ou ofloxacin (Ofloct®).

Les cystites récidivantes (plus de quatre cystites par an) sont l'indication d'un traitement « prophylactique », consistant en la prise, 3 soirs par semaine au coucher, d'une petite dose (subinhibitrice) d'un antibiotique, tel l'acide pipémidique (Pipram® faible), ou d'un nitrofurane (Furadantine®), pendant 6 mois à 1 an.

Pyélonéphrite

Avant les résultats de l'antibiogramme, on prescrit une antibiothérapie double associant un aminoglycoside et un autre antibiotique, par voie orale, bactéricide, à élimination urinaire prédominante : quinolones fluorées, ou céphalosporine de 3^e génération, ou association amoxicilline + acide clavulanique, ou ticarcilline + acide clavulanique, ou aztréonam.

Au bout de 4 jours, la patiente est laissée en monothérapie orale pendant une semaine de jours (plus longtemps en cas d'abcès)^[1, 4, 5, 8, 9, 11, 14].

La défervescence est rapide, en 3 ou 4 jours. Les urines sont stériles en quelques heures. La leucocyturie régresse plus lentement. La persistance de la fièvre après 5-6 jours, ou la récurrence à court terme doivent faire discuter un abcès rénal ou une cause urologique. C'est là qu'il faut demander une UIV ou une tomodensitométrie suivie d'un temps urographique et éventuellement une cystographie rétrograde. Dans certains cas, la persistance de la fièvre au-delà du cinquième jour en dépit d'urines stériles témoigne d'une allergie médicamenteuse.

Dix à 15 jours après l'arrêt du traitement, on vérifie que les urines sont toujours stériles, que la leucocyturie continue de diminuer et que la VS et la CRP sont bien redevenues normales. La réapparition d'une pyurie conduit à rechercher une anomalie urologique et/ou un foyer suppuré. S'il existe une résistance microbienne aux antibiotiques antérieurement utilisés, il faut reprendre le traitement, guidé par le nouvel antibiogramme.

Abcès du rein

Le traitement est essentiellement médical, le même que celui d'une pyélonéphrite, mais prolongé. Dans certains cas, la cavité peut être drainée par un

cathéter transcutané inséré sous échographie et par lequel on l'irrigue par des antibiotiques.

Prostatite aiguë

Le traitement comporte au début une double antibiothérapie intraveineuse, associant un aminoglycoside à un autre antibiotique à bonne pénétration prostatique (cotrimoxazole ou quinolone fluorée). On y associe en général un anti-inflammatoire non stéroïdien. *L'antibiothérapie orale doit être poursuivie 1 à 2 mois* car le tissu prostatique est lent à stériliser. Un traitement trop court expose à des poussées de prostatite et au passage à la chronicité.

Prostatite chronique

Après avoir affirmé l'absence de cause urologique, on prescrit habituellement un antibiotique urinaire au long cours, choisi parmi ceux qui pénètrent bien dans la prostate.

Infections urinaires de l'enfant

Tous les antibiotiques autorisés chez l'adulte ne sont pas utilisables chez l'enfant. *Les fluoroquinolones sont interdites avant la fin de la croissance* [2, 13].

■ Cystite simple de la petite fille

Un court traitement par amoxicilline ± acide clavulanique, nitrofurantoïne ou Bactrim® est suffisant. Il faut instruire la famille de vérifier la toilette locale et indiquer à l'enfant comment s'essuyer d'avant en arrière après les selles.

■ Cystite simple mais récidivante

Le traitement prophylactique est conduit selon les mêmes modalités que chez l'adulte, en utilisant l'un des antibiotiques suivants : nitroxoline, Furadoïne®, Bactrim®.

■ Pyélonéphrite

Le traitement d'attaque comporte 4 jours d'une association aminoglycoside + céphalosporine de 3^e génération ou quinolone fluorée. La voie veineuse est sinon indispensable, du moins conseillable les 4 premiers jours. La durée du traitement est de 4 jours pour l'aminoglycoside, de 10 jours pour la céphalosporine ou la quinolone fluorée. En cas de septicémie, on recommande une bithérapie d'au moins 15 jours.

■ Malformation de l'appareil urinaire

Le traitement d'attaque de la phase aiguë doit être suivi d'un traitement d'entretien pour garder les urines stériles jusqu'à la chirurgie correctrice.

Alain Meyrier : Professeur,

Service de néphrologie, hôpital Européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75015 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Meyrier. Infections de l'appareil urinaire.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0560, 2003, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Cystites et pyélonéphrites aiguës simples de la femme de 15 à 65 ans en dehors de la grossesse. *Concours Méd* 1996 ; 40 (suppl) : 26-42

[2] Bensman A, Leroy B, Sinnassamy P. Infection urinaire, reflux vésico-urétéral. In : Loirat C, Niaudet P eds. Néphrologie pédiatrique, 1993 ; 95-106

[3] Botto H. Imagerie radiologique de la pyélonéphrite aiguë. In : Rouveix B, Decazes JM eds. 22^e réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse. Paris : EDK, 2002 ; 61-64

[4] Caron F. Pyélonéphrites aiguës : conduite du traitement. In : Rouveix B, Decazes JM eds. 22^e réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse. Paris : EDK, 2002 ; 65-71

[5] Conférence de consensus. Antibiothérapie des infections urinaires. *Méd Mal Infect* 1991 ; 21 : 49-167

[6] Fourcade RO, Feghali A. La cystite de la femme. *Rev Prat Méd Gén* 1993 ; 7 : 33-36

[7] Khoury S. Urologie. Pathologie infectieuse et parasitaire. Paris : Masson, 1985

[8] Meyrier A. Infections de l'appareil urinaire de l'adulte. In : Maladies rénales de l'adulte. Paris : Ellipses, 1993 ; 334-346

[9] Meyrier A. Diagnosis and management of renal infections. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996 ; 5 : 151-157

[10] Meyrier A. Pyélonéphrites aiguës : physiopathologie et modèles expérimentaux. In : Rouveix B, Decazes JM eds. 22^e réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse. Paris : EDK, 2002 ; 45-52

[11] Meyrier A, Guibert J. Diagnostic and drug treatment of pyelonephritis. *Drugs* 1992 ; 44 : 356-367

[12] Pangon B, Chaplain A. Pyélonéphrite aiguë : bactériologie et évolution des résistances. In : Rouveix B, Decazes JM eds. 22^e réunion interdisciplinaire de chimiothérapie anti-infectieuse. Paris : EDK, 2002 ; 53-59

[13] Pillion G. Traitement de l'infection urinaire. In : Loirat C, Niaudet P eds. Néphrologie pédiatrique. 1993 ; 107-115

[14] Pyélonéphrites aiguës (monographie). *Rev Prat* 1993 ; 43 : 1057-1188

INSUFFISANCE RÉNALE AIGUË

L. MERCADAL, F. MARTINEZ, T. PETITCLERC

L'insuffisance rénale aiguë de recrutement communautaire est d'origine fonctionnelle ou obstructive dans près de 80 % des cas, deux causes qui, si elles sont traitées rapidement, devraient être constamment réversibles. En ce qui concerne les 20 % restants, la part des étiologies médicamenteuses ne fait qu'augmenter alors que l'application de quelques mesures préventives lors de la prescription de médicaments néphrotoxiques pourraient en limiter la survenue.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Le premier problème posé par une insuffisance rénale est d'apprécier son caractère aigu ou chronique. La suspicion d'un caractère aigu impose une démarche diagnostique rapide, la recherche immédiate de complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital, et une surveillance clinique et biologique rapprochée. Le traitement comprendra des mesures symptomatiques, dont un éventuel recours à l'épuration extrarénale, et des traitements spécifiques.

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

L'insuffisance rénale aiguë (IRA), peut être définie par une diminution du débit de filtration glomérulaire, par une diminution de la clairance de la créatinine ou par une élévation de la créatininémie, de façon rapide (en quelques heures à quelques jours) ou rapidement progressive (en quelques semaines). Ce diagnostic repose sur une appréciation dynamique qui ne peut être évaluée qu'en présence de résultats antérieurs, voire sur l'évolution ultérieure puisque 90 % des IRA sont réversibles. Même si le caractère chronique peut être suspecté sur une nycturie ancienne, une anémie, une hypocalcémie ou la présence de petits reins en échographie, en l'absence d'antériorité sur la fonction rénale, tout résultat anormal de celle-ci impose au médecin d'observer une démarche diagnostique et une surveillance permettant d'éliminer une aggravation aiguë.

L'augmentation du taux d'urée ou de la créatinine correspond par ailleurs à un large intervalle de variation du débit de filtration glomérulaire. En cas de malnutrition, de maladie hépatique associée, de masse musculaire faible ou chez un sujet âgé, une

faible variation de l'urée ou de la créatinine peut correspondre à une forte variation du débit de filtration glomérulaire.

En dernier lieu, **on notera que la définition de l'insuffisance rénale aiguë ne fait appel à aucun critère de diurèse.** Elle peut être à diurèse conservée (> 500 mL/24h), oligo-anurique (entre 100 et 500 mL/24 h) ou anurique (diurèse < 100 mL/24 h).

Le **diagnostic étiologique d'une insuffisance rénale aiguë est une urgence.** Il s'appuie sur le contexte clinique mais également, même si l'étiologie paraît évidente, sur des examens biologiques et morphologiques indispensables. En ville, la cause est le plus souvent monofactorielle avec par ordre de fréquence l'IRA fonctionnelle (70 %), puis l'obstacle (17 %) et les atteintes toxiques médicamenteuses et infectieuses (11 %). Le taux de mortalité reste de l'ordre de 15 %, variant suivant l'étiologie de l'IRA de 7 à 55 %, cependant meilleur que celui des IRA de recrutement hospitalier, volontiers multifactorielles (autour de 60 % de mortalité). L'âge ne serait pas un facteur de mauvais pronostic, ce qui ne peut donc en faire un paramètre discriminant en terme de prise en charge et de traitement.

Le diagnostic étiologique s'appuie sur quatre étapes qui doivent être menées dans un ordre précis.

● Première étape : rechercher un obstacle

Toute IRA doit faire pratiquer une échographie rénale à la recherche d'un obstacle. Cette étape est indispensable, même si le diagnostic étiologique paraît évident.

L'obstacle urétral par hypertrophie prostatique bénigne est le plus fréquent. Il peut également être secondaire à un phimosis serré ou à des valves de l'urètre postérieur. L'obstacle vésical peut être secondaire à une vessie neurologique ou à la prise d'anticholinergiques. L'examen clinique recherche

l'existence d'un globe vésical. Le toucher rectal permet d'évaluer la prostate chez l'homme, les touchers pelviens recherchent un processus tumoral pelvien chez la femme.

L'obstacle urétral, soit bilatéral, soit unilatéral sur rein unique (anatomique ou fonctionnel), soit unilatéral sur une insuffisance rénale préexistante, peut être secondaire à des lithiases, des caillots, une nécrose papillaire (notamment chez le patient diabétique ou drépanocytaire, ou après prise de phénacétine), une tuberculose, une bilharziose, une maladie de Wegener, un cancer des voies excrétrices ou une compression extrinsèque (cancer siégeant dans le petit bassin, notamment cancer de la prostate et de l'utérus, abcès, fibrose rétropéritonéale, fibrose postradique ou ligature chirurgicale accidentelle).

Cliniquement, l'obstacle peut avoir un début brutal et bruyant, se manifestant par une douleur à type de colique néphrétique ou de rétention aiguë d'urine et par une anurie dont le caractère fluctuant est évocateur d'obstacle. Il peut cependant être totalement asymptomatique si son installation est lente, et la diurèse est conservée s'il est incomplet. La palpation peut retrouver des reins augmentés de volume.

L'**examen cyto bactériologique des urines** est systématique à la recherche d'une infection urinaire. L'abdomen sans préparation recherche un lithiasis radio-opaque. L'**échographie rénale** affirme la présence d'un obstacle devant la présence d'une dilatation des cavités pyélocalicielles et recherche sa cause. L'**urographie intraveineuse** doit être évitée car elle nécessite de fortes doses de produit de contraste iodé pour obtenir un néphrogramme dans ce contexte d'insuffisance rénale qu'elle peut de plus aggraver. Le **scanner sans injection** peut permettre de retrouver la cause de l'obstacle. L'urétéro-pyélographie par voie rétrograde ou par ponction directe en amont de l'obstacle, est couramment pratiquée au moment du geste de levée d'obstacle et permet de faire l'évaluation précise de l'obstruction.

Tableau I. – Causes des insuffisances rénales aiguës fonctionnelles.

Déshydratation extracellulaire : par pertes digestives (diarrhée, vomissements), par pertes cutanées (hyperthermie, mucoviscidose, brûlures), par pertes urinaires (décompensation diabétique, hypercalcémie, insuffisance surrénalienne, diabète insipide, diurétiques), troisième secteur (occlusion intestinale, pancréatite, péritonite), hémorragie

Hypovolémie efficace : insuffisance cardiaque, insuffisance hépatocellulaire, syndrome néphrotique

État de choc

Vasodilatation systémique : insuffisance hépatocellulaire, anaphylaxie

Médicaments : anesthésie, antihypertenseurs dont IEC, AINS

Le geste de levée d'obstacle est une urgence car il permet, s'il est pratiqué rapidement, de récupérer le niveau de fonction rénale antérieure dans un délai bref. Il constitue une urgence vitale en cas d'infection des urines sus-jacentes, suspectée sur l'existence d'une fièvre et sur l'examen cyto bactériologique des urines qui peut cependant rester stérile en aval de l'obstacle. Des récupérations tardives restent possibles même si l'obstruction a été durable.

● Deuxième étape : rechercher une cause fonctionnelle

Cette deuxième étape doit permettre de diagnostiquer une insuffisance rénale fonctionnelle (IRF). Celle-ci se produit secondairement à une hypoperfusion rénale et témoigne de la diminution de la filtration glomérulaire. Les mécanismes d'adaptation de la perfusion rénale (vasodilatation de l'artéole afférente et vasoconstriction de l'artéole efférente), permettent de maintenir une filtration glomérulaire correcte jusqu'à une pression artérielle systolique de 80 mmHg. En deçà, l'hypoperfusion rénale induit une chute du débit de filtration glomérulaire et une insuffisance rénale apparaît. Les mécanismes d'adaptation peuvent cependant être plus rapidement dépassés en cas de pathologie des artères rénales, de prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

L'interrogatoire recherche des causes de déshydratation extracellulaire, d'hypovolémie efficace, de vasodilatation systémique et recherche la prise d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et d'AINS (tableau I). Tout état de choc peut par ailleurs induire une IRF. L'examen clinique recherche des signes d'hypovolémie (hypotension, hypotension orthostatique, tachycardie) associés à un pli cutané en cas de déshydratation extracellulaire.

Le ionogramme urinaire montre que la réponse rénale est adaptée à l'hypoperfusion puisqu'elle limite les pertes d'eau et de sel sous l'effet de la sécrétion d'angiotensine II et de vasopressine. La concentration des urines est maximale (osmolalité urinaire > 500 mosm/L, densité urinaire > 1018) de même que la réabsorption sodée (natriurèse < 20 mosm/L, Na/K urinaire < 1, fraction d'excrétion

Tableau II. – Indices urinaires permettant de différencier l'insuffisance rénale fonctionnelle de l'insuffisance rénale organique.

	IR fonctionnelle	IR organique
osmolalité urinaire (mosm/L)	> 500	< 350
osmolalité U / P	> 1,5	≤ 1
natriurèse (mmol/L)	< 20	> 40
natriurèse/kaliurèse	< 1	≥ 1
Fe Na	< 1 %	> 1 %
urée U/P	> 15	< 10
créatinine U/P	> 40	< 20

sodée < 1 %). Cette réponse peut cependant ne pas être observée en cas d'insuffisance rénale chronique préexistante. L'ensemble des index urinaires permettant de distinguer l'IRF de l'insuffisance rénale organique est récapitulé dans le tableau II. Aucun d'eux n'a une spécificité et une sensibilité absolue. Ils doivent être interprétés avant toute thérapeutique susceptible de les modifier tels que les diurétiques. La fraction d'excrétion du sodium filtré serait l'index le plus sensible et le plus spécifique (environ 90 %).

Le sédiment urinaire ne comprend ni leucocytes ni hématies. Il peut contenir des cylindres transparents hyalins, faits de protéine de Tamm-Horsfall.

Le traitement doit assurer la correction rapide de l'hémodynamique et de la perfusion rénale, le risque d'une hypoperfusion rénale prolongée étant la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë.

Le remplissage par chlorure de sodium isotonique ou soluté macromoléculaire constitue un véritable test thérapeutique en montrant la réversibilité quasi-immédiate de cette atteinte fonctionnelle. Il peut parfois nécessiter le monitoring des pressions centrales.

● Troisième étape : suspecter une nécrose tubulaire aiguë

Ayant éliminé une insuffisance rénale fonctionnelle et un obstacle, nous sommes donc dans le cadre des insuffisances rénales intrinsèques ou parenchymateuses. La plus fréquente de ces atteintes est la nécrose tubulaire aiguë, lésion la plus souvent régressive, ne nécessitant habituellement pas d'exploration rénale plus approfondie, notamment histologique. Cette étape doit permettre d'en faire le diagnostic de présomption qui est basé sur des arguments liés au contexte, sur le sédiment urinaire, sur le bilan biologique et sur l'évolution.

Trois mécanismes plus ou moins associés sont à l'origine de la nécrose tubulaire aiguë (NTA) et peuvent être évoqués selon le contexte.

Ischémie rénale secondaire à une hypoperfusion

Ce mécanisme est semblable à celui conduisant à l'insuffisance rénale fonctionnelle, la NTA n'étant que l'expression d'une hypoperfusion plus sévère ou

plus prolongée. Les causes sont donc identiques à celles évoquées dans l'IRF, avec, en tout premier lieu, les états de choc.

Les IEC et les AINS peuvent induire une NTA par ce mécanisme, en particulier chez les sujets âgés, en cas de prescription conjointe d'IEC, d'AINS et de diurétiques, en cas d'hypovolémie vraie ou efficace préexistante, en cas de sténose des artères rénales ou d'insuffisance rénale chronique (IRC) préexistante. Les IEC constituent la deuxième cause d'IRA médicamenteuse. L'IRA survient typiquement de 1 à 14 jours après le début du traitement et est régressive dans 80 % des cas à son arrêt. Sa survenue doit impérativement faire pratiquer un doppler, voire une artériographie des artères rénales, une sténose étant retrouvée dans environ 50 % des cas.

L'ischémie peut également être secondaire à une vasoconstriction limitée intrarénale, associée à une hémodynamique systémique normale, mécanisme observé dans la rhabdomyolyse, dans l'hémolyse, avec les produits de contraste iodés et la ciclosporine.

Toxicité tubulaire

Le rein concentrant certains métabolites dans la médullaire et dans les cellules épithéliales tubulaires, leur accumulation peut devenir néphrotoxique. Cette toxicité est dose dépendante et est potentialisée par une ischémie rénale, un sepsis ou une IRC. Elle peut être secondaire à des médicaments (aminosides, produits de contraste iodés, acyclovir, pentamidine, amphotéricine B, cisplatine, ciclosporine), à une hémoglobinurie ou à une myoglobinurie.

L'IRA due aux produits de contraste iodés apparaît dans les 24 à 48 heures après l'administration, avec un maximum entre le troisième et le cinquième jour. Une insuffisance rénale surviendrait après 10 % des examens avec injection d'iode, et chez des patients ayant des facteurs de risque reconnus : âge supérieur à 60 ans, IRC préexistante, hypovolémie vraie ou efficace au

moment de l'administration, diabète, myélome, injection de doses élevées ou répétées de produits de contraste iodés.

L'IRA secondaire aux aminosides et au cisplatine survient dans un délai de 7 à 10 jours. Les aminosides restent la première cause d'IRA médicamenteuse.

Obstruction intratubulaire

Elle peut survenir par précipitation de cristaux d'urate (hyperuricémie d'un déficit en hypoxanthine glutamine phosphoribosyltransférase ou d'un syndrome de lyse tumorale), d'oxalate (oxalose ou intoxication à l'éthylène glycol) ou de chaînes légères d'immunoglobulines (myélome).

Le sédiment urinaire de la nécrose tubulaire aiguë peut retrouver des cylindres granuleux bruns, des cylindres contenant des cellules tubulaires épithéliales et une hématurie microscopique. La protéinurie est de type tubulaire et inférieure à 1g/24 h. L'électrophorèse des protéines urinaires recherche une immunoglobuline monoclonale. La détection, à la bandelette urinaire, d'une hématurie en désaccord avec un compte cellulaire sans hématies, doit faire rechercher une hémoglobinurie ou une myoglobinurie.

L'hémolyse sera confirmée par le dosage de l'haptoglobine, de la bilirubine libre et des lactico-déshydrogénases (LDH). La rhabdomyolyse sera confirmée par le dosage des créatinine kinases (CPK), de type MM, qui ont une toxicité tubulaire pour une concentration supérieure à 10 000 UI/mL. La biologie permettra de même le diagnostic d'une hypercalcémie ou d'une hyperuricémie sévère.

L'évolution de la nécrose tubulaire aiguë est un des critères du diagnostic de présomption :

- phase initiale marquée par une chute du débit de filtration glomérulaire. Les mesures à visée néphroprotectrice, mises en œuvre dès cette phase, peuvent permettre de limiter les lésions rénales ;
- phase de plateau d'une durée de deux à six semaines ;
- phase de récupération qui est spontanée et qui peut être marquée par une diurèse inadaptée comme celle observée dans les syndromes de levée d'obstacle. Elle aboutit à une récupération totale dans 90 % des cas. Des anomalies tubulaires à type de trouble de l'acidification et du pouvoir de concentration des urines peuvent persister, de même qu'une IRC séquellaire.

L'absence totale de récupération au-delà de la quatrième semaine doit faire reconsidérer le diagnostic de NTA et impose la réalisation d'une biopsie rénale qui peut retrouver une nécrose corticale irréversible. La récupération est souvent plus tardive en cas d'IRC préexistante.

● Quatrième étape : poser l'indication d'explorations invasives

Sortie du cadre de la NTA, l'origine de l'IRA intrinsèque peut être vasculaire, parenchymateuse interstitielle ou glomérulaire. Ces étiologies sont recherchées, soit parce que le contexte est directement évocateur (signes extrarénaux, contexte vasculaire), soit parce qu'il existe un argument faisant douter du diagnostic de NTA (absence de

contexte évocateur, œdèmes, hypertension artérielle, protéinurie supérieure à 1g/24 h, cylindres leucocytaires, hématurie macroscopique, absence de récupération dans un délai de 4 semaines). Elles imposent des explorations complémentaires morphologiques, immunologiques et histologiques.

Atteinte des gros vaisseaux

Elle peut être suspectée chez un patient ayant des facteurs de risque vasculaire (diabète, hyperlipémie, tabagisme) ou des localisations athéromateuses avérées. L'examen clinique recherche des souffles sur les trajets vasculaires notamment sur le trajet des artères rénales. Cette cause d'IRA est en augmentation, en particulier du fait du vieillissement de la population.

L'IRA peut être secondaire à une **thrombose des artères rénales** soit de nature athéromateuse, soit par dissection de l'artère rénale sur fibrodysplasie ou secondairement à un cathétérisme de l'artère rénale. La thrombose peut également survenir dans un contexte de traumatisme abdominal. Le doppler des artères rénales est l'examen de première intention. Il peut être de réalisation difficile chez le sujet obèse. Le diagnostic de certitude repose sur l'artériographie.

La diminution du débit de filtration glomérulaire apparaît pour une sténose supérieure à 70 % par faillite des processus d'autorégulation du flux sanguin rénal (vasodilatation artère rénale afférente et vasoconstriction artère rénale efférente) et peut se traduire par une insuffisance rénale si le processus est bilatéral ou sur rein unique (anatomique ou fonctionnel) ou sur IRC préexistante. Cette sténose peut se révéler de façon aiguë après l'introduction d'un traitement antihypertenseur, tout particulièrement s'il s'agit d'IEC, ou au décours de tout épisode d'hypovolémie.

L'IRA vasculaire peut aussi être secondaire à un **processus emboligène** dont l'origine peut être un trouble du rythme, une pathologie valvulaire ou le cathétérisme d'une aorte abdominale athéromateuse. Le tableau d'embolie est volontiers plus bruyant, se manifestant par des douleurs abdominales, une fièvre, des vomissements et peut s'associer à d'autres embolies systémiques.

Dans ce cadre, on peut individualiser la **maladie des embols de cholestérol**, qui survient le plus souvent après un cathétérisme artériel dans un délai

de 3 à 8 semaines et sur un terrain athéromateux. Elle est favorisée par un traitement anticoagulant par héparine. Elle peut se manifester de façon aiguë par des myalgies, un livedo reticularis, une nécrose des orteils, des douleurs abdominales et une fièvre. La biologie révèle une élévation de la vitesse de sédimentation (100 % des cas), une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie (60 % des cas) et une hypocomplémentémie (30 % des cas). La protéinurie peut être abondante. Le sédiment urinaire peut montrer une hématurie microscopique. Le fond d'œil peut retrouver des cristaux de cholestérol, de même que la ponction biopsie rénale, toutefois non réalisée si les critères cliniques et biologiques sont évidents.

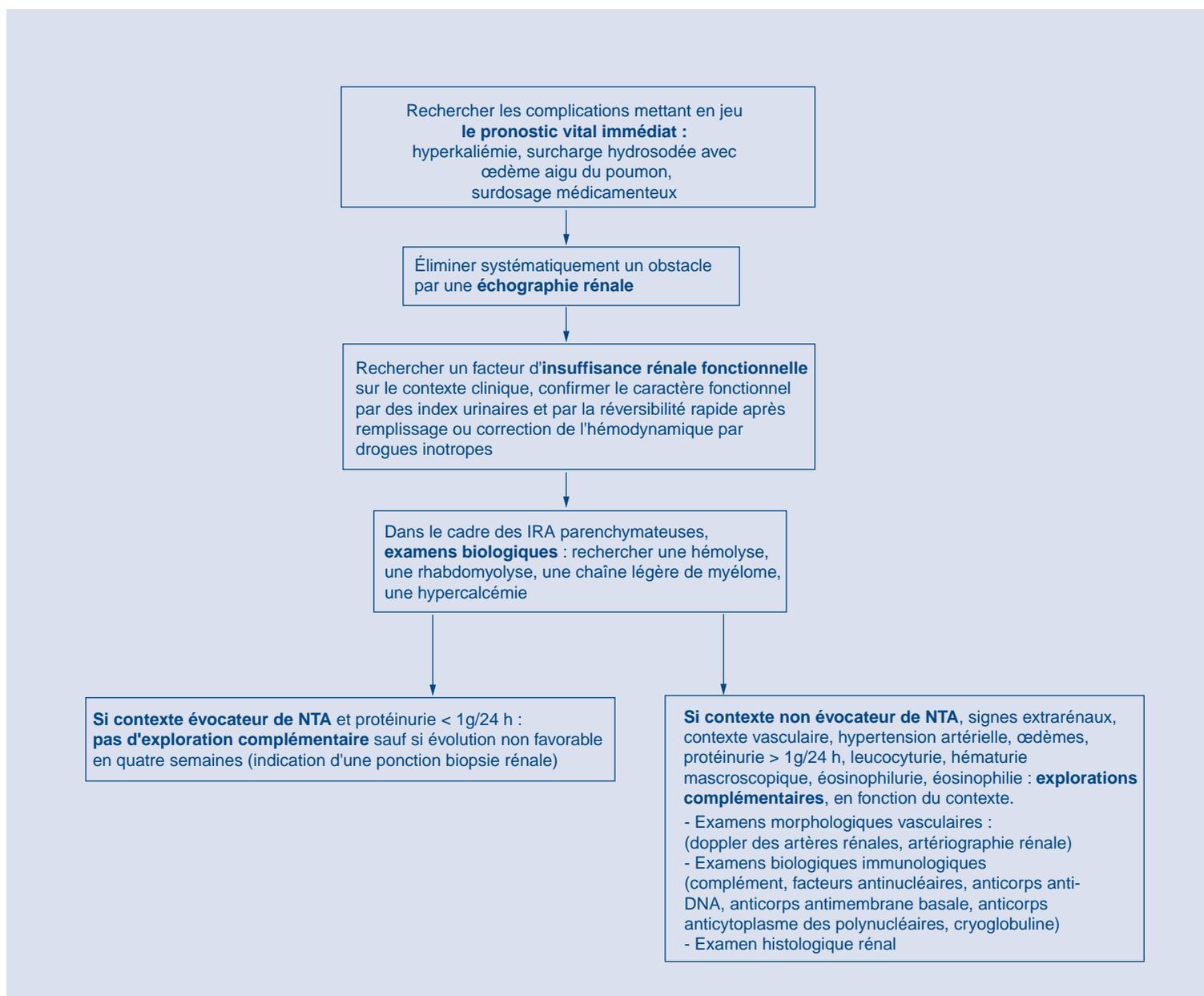
La **thrombose des veines rénales** est plus rarement en cause dans la survenue d'une IRA. Elle est favorisée par un syndrome néphrotique, une grossesse, un trouble de la coagulation (déficit en protéine C, protéine S ou mutation du facteur V type Leiden) ou une drépanocytose. Elle peut s'observer après un traumatisme lombaire ou abdominal, ou par envahissement tumoral. Elle peut se compliquer d'embolie pulmonaire. La taille des reins y est volontiers augmentée.

Atteintes parenchymateuses

Les causes par **atteinte glomérulaire**, associée ou non à une atteinte des petits vaisseaux sont récapitulées dans le tableau III. Elles peuvent être suggérées par un syndrome néphritique aigu, la présence d'une protéinurie supérieure à 1 g/j, une hématurie faite de cylindres hématiques ou d'hématies dysmorphiques et la présence de signes extrarénaux dans le cadre des vascularites. L'existence d'une protéinurie fera toutefois toujours vérifier l'absence de chaîne légère d'immunoglobuline. La ponction biopsie rénale est nécessaire au diagnostic et utile pour préciser le pronostic. Le bilan immunologique comprend la recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (Wegener, polyangéite microscopique, glomérulonéphrite isolée à croissants), de facteurs antinucléaires (lupus), de cryoglobuline, d'anticorps antimembrane basale glomérulaire (syndrome de Goodpasture) et le dosage du complément. Le bilan infectieux recherche une origine post-streptococcique devenue rare. L'origine infectieuse est à présent volontiers secondaire à des germes plus variés (Staphylocoque, bacilles Gram négatif). Les foyers infectieux sont

Tableau III. – Causes des insuffisances rénales aiguës par atteinte glomérulaire ou glomérulovasculaire.

Atteinte glomérulaire	Atteinte glomérulovasculaire
-glomérulonéphrite postinfectieuse	-vascularites : maladie de Wegener, périartérite noueuse, micropolyangéite microscopique, forme grave du purpura rhumatoïde
-maladies de système : lupus, Sjögren	-syndrome hémolytique et urémique par HTA maligne, sclérodermie, œstrogénostatifs, infections bactériennes (diarrhée à <i>E.coli</i> , shigelle, salmonelle), infections virales (coxsackie, echovirus, adénovirus, VIH), mitomycine, ciclosporine, grossesse
-cryoglobulinémies	-hypertension artérielle maligne
-glomérulonéphrite à croissants	
-syndrome de Goodpasture	
-néphropathie VIH	



1 Arbre décisionnel

essentiellement buccodentaires, ORL, cutanés et pleuropulmonaires. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut par ailleurs être responsable d'une atteinte glomérulaire rapidement progressive de type hyalinose segmentaire et focale avec collapsus glomérulaire (plus fréquente chez le sujet de race noire), atteinte qui est relativement spécifique. Parmi les étiologies de l'IRA du patient VIH, cette cause est cependant rare, l'IRA étant principalement d'origine fonctionnelle ou médicamenteuse.

Les IRA par **atteinte interstitielle** s'appuient également sur un diagnostic histologique. Elles peuvent être secondaires à un mécanisme immunoallergique (pénicilline, amoxicilline, ampicilline, céphalosporine, AINS, furosémide, thiazidique, sulfamide), à une infiltration cellulaire (sarcoïdose, leucémie, lymphome), à une infection parenchymateuse bactérienne (germe banal, légionellose, leptospirose) ou virale (hantavirus).

L'origine allergique peut être évoquée sur un terrain allergique, une hyperéosinophilie et une hyperéosinophilurie (fig 1).

COMPLICATIONS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

Parallèlement à la conduite du diagnostic étiologique, la survenue d'une IRA impose la gestion urgente des complications métaboliques et viscérales qu'elle induit et une surveillance étroite en milieu hospitalier. Ces complications peuvent être présentes d'emblée et doivent être recherchées dès que le diagnostic d'IRA est posé.

● Hyperkaliémie

L'hyperkaliémie doit être recherchée en urgence car elle peut mettre en jeu le pronostic vital

immédiat. Elle est tout particulièrement à craindre en présence d'une anurie, d'un hypercatabolisme notamment induit par un syndrome infectieux sévère, en cas de rhabdomyolyse, d'hémolyse, de syndrome de lyse tumorale par libération de potassium intracellulaire ou quand il existe un hématome en voie de résorption ou un saignement digestif. Elle peut également se développer secondairement à un hypoadostéromisme (diabète, IEG) ou à des apports exogènes alimentaires, transfusionnels ou iatrogènes.

Elle impose la réalisation d'un électrocardiogramme en urgence qui peut montrer des ondes T pointues et symétriques, de grande amplitude, un allongement de l'espace PR et du QRS, le tout pouvant aboutir à des blocs de conduction au niveau auriculoventriculaire ou intraventriculaire, voire à une fibrillation ventriculaire. L'acidose et l'hypocalcémie potentialisent le risque de trouble de conduction.

● **Surcharge hydrosodée**

En cas d'oligo-anurie, une hyperhydratation le plus souvent à prédominance extracellulaire par rétention d'eau et de sel, peut survenir et se compliquer d'œdème aigu du poumon. Ce risque impose l'appréciation systématique de l'état d'hydratation du patient en IRA et la gestion d'un bilan des entrées-sorties précis. Cette hyperhydratation est en effet fréquemment iatrogène, provoquée par des apports hydrosodés inadaptés. Elle est souvent accompagnée d'une hyponatrémie, reflet d'une hyperhydratation intracellulaire, du fait du caractère généralement hypotonique des apports.

Le bilan des pertes hydriques comprend la quantification de la diurèse et l'appréciation des pertes insensibles (de l'ordre de 12 mL/kg/j mais pouvant être majorées par une hyperthermie, des vomissements ou une diarrhée). Le bilan des entrées doit comporter l'évaluation des apports liquidiens, de l'eau contenue dans les aliments et de la production d'eau endogène qui est de l'ordre de 400 à 500 mL/j.

La surveillance de l'état d'hydratation pourra s'appuyer sur la surveillance journalière du poids, de la tension artérielle couché et debout, sur l'examen clinique à la recherche d'œdèmes déclives, de crépitations pulmonaires et de turgescence jugulaire et sur la natrémie.

● **Syndrome urémique**

La rétention des déchets azotés se manifeste par des nausées, des vomissements, une anorexie, une confusion avec astérisis, myoclonies, hyper-reflexie ostéotendineuse pouvant évoluer jusqu'au coma urémique ou une crise d'épilepsie. La survenue de troubles neurologiques doit toujours, dans ces circonstances, faire éliminer un trouble métabolique (hyponatrémie), un surdosage médicamenteux et un symptôme neurologique pouvant être lié à l'étiologie de l'IRA (vascularite cérébrale, syndrome hémolytique et urémique avec thrombose intracérébrale, accident vasculaire cérébral par embolie).

La vitesse d'ascension de l'urée est généralement de 8 à 10 mmol/L/24 h. Une élévation plus rapide peut refléter une situation d'hypercatabolisme (foyer infectieux, prise de corticoïdes), une hémorragie digestive, un hématome en voie de résorption ou une lésion musculaire associée.

● **Autres troubles métaboliques**

Une acidose métabolique survient rapidement et de façon le plus souvent asymptomatique. Une dyspnée ample, sine materia, peut être observée. L'acidémie majore le risque de trouble du rythme cardiaque induit par l'hyperkaliémie et l'hypocalcémie, diminue la contractilité myocardique et diminue la réponse aux catécholamines, ce qui peut la rendre responsable de collapsus cardiovasculaire. Les signes neurologiques à type de confusion, voire de coma, sont tardifs.

Une hyperphosphorémie apparaît par défaut d'excrétion rénale et peut être majeure dans les syndromes de lyse tumorale et les rhabdomyolyses

par libération de phosphate cellulaire. Elle s'associe secondairement à une hypocalcémie par déficit en vitamine D active 1-25OH₂D₃ hydroxylée dans le rein et par précipitation phosphocalcique tissulaire en cas de produit phosphocalcique très élevé comme cela peut être observé dans la rhabdomyolyse et le syndrome de lyse tumorale.

● **Complications hématologiques**

Une anémie se développe le plus souvent dans un délai rapide. Elle est d'origine multifactorielle : hémolyse, saignement, hémodilution, diminution de la durée de vie des hématies et diminution du taux sanguin d'érythropoïétine synthétisée par le rein, qui survient après 8 à 10 jours d'IRA.

Une thrombopathie et une hyperleucocytose peuvent être observées.

● **Complications infectieuses**

Extrêmement fréquentes, elles compliquent de 50 à 90 % des IRA et sont responsables de 30 à 70 % des décès. Ce taux important peut être expliqué par la fréquence élevée des gestes invasifs réalisés chez ces patients et par un état d'immunodéficience dû à l'IRA. Leur localisation n'a pas de spécificité, l'infection pulmonaire et urinaire étant les plus fréquentes. Leur traitement impose l'adaptation des doses d'antibiotique à élimination rénale et peut nécessiter le contrôle de leur taux sanguin. Les aminosides seront évités dans la mesure du possible.

● **Complications digestives**

L'hémorragie digestive peut être secondaire à un ulcère de stress ou à une gastrite diffuse dont le saignement est favorisé par la thrombopathie. Cette complication semble justifier la prescription systématique, chez un patient en IRA, d'antihistaminique de type 2 à dose adaptée (1/2 dose) ou d'inhibiteur de la pompe à protons.

● **Malnutrition**

Elle peut être rapide et retentir sur le pronostic vital. Elle est secondaire à l'anorexie, à un hypercatabolisme protidique induit par l'acidose et par les maladies notamment infectieuses associées et à une diminution de synthèse protéique.

Elle impose un apport calorique (1 500 à 2 000 kCal/j) et protidique (1,2 à 1,5g/kg/j), adapté dès la prise en charge de l'IRA. Ce régime est nécessaire, même s'il peut majorer le syndrome urémique et imposer la prise en charge plus précoce en épuration extrarénale.

TRAITEMENT

● **Traitement symptomatique**

Le traitement des complications constitue la première urgence dans la gestion d'un patient en IRA.

■ **Surcharge hydrosodée** : le traitement comprendra des diurétiques de l'anse, type furosémide à forte dose (jusqu'à 1 g/j), des dérivés nitrés pour améliorer la tolérance en cas d'œdème

aigu du poumon, et l'hémodialyse en urgence si la réponse aux diurétiques est insuffisante.

■ **Hyperkaliémie** : si des signes électrocardiographiques existent, le traitement d'urgence repose sur des manœuvres à effet immédiat, sans modification du stock potassique, mais corrigeant le potentiel de membrane de la cellule myocardique ;

– **soit en diminuant** le potassium extracellulaire par transfert dans la cellule ; trois thérapeutiques peuvent être employées dans ce sens :

– alcalinisation par injection de bicarbonate de sodium isotonique ou semi-molaire, seulement si l'état d'hydratation du patient le permet ;

– injection par voie intraveineuse d'insuline conjointement à du sérum glucosé à raison de 1 UI d'insuline ordinaire pour 5g de glucose, soit par exemple 30UI d'insuline pour 500 mL de G 30 % ;

– administration de bêta-2-stimulant tel que le salbutamol, soit par voie intraveineuse, soit par voie nasale, surtout utilisée en pédiatrie ;

– **soit en contrebalançant** l'effet de l'excès de potassium par du calcium (10 à 20 mL de gluconate de calcium à 10 % en intraveineux lent). Cette mesure ne doit toutefois pas être appliquée au patient sous digitalique.

Ces thérapeutiques n'ont qu'un effet temporaire et devront être rapidement suivies de mesures visant à diminuer le stock potassique : résines échangeuses de cations type Kayexalate (15 à 90 g/j par voie orale ou 60 à 100 g par lavement) et hémodialyse en urgence.

En l'absence de modification électrocardiographique, l'hyperkaliémie peut être traitée par des résines échangeuses de cations type Kayexalate si elle est inférieure à 7,5 mmol/L. Dans le cas contraire, l'hémodialyse en est le meilleur traitement.

■ Quelle que soit l'étiologie de l'IRA, un facteur hémodynamique susceptible d'aggraver l'évolution sera corrigé, et les médicaments néphrotoxiques seront arrêtés.

La nécessité d'une épuration extrarénale doit être discutée et s'impose devant :

– un taux d'urée supérieur à 40 mmol/L ;

– une créatininémie supérieure à 1000 μmol/L ;

– un retentissement clinique du syndrome urémique : signes neurologiques, vomissements, syndrome hémorragique ;

– une hyperkaliémie supérieure à 7,5 mmol/L ou quel que soit le taux s'il existe des signes électrocardiographiques ;

– une surcharge hydrosodée résistante aux diurétiques ;

– une acidose avec un pH plasmatique inférieur à 7,20.

Enfin, la prise en charge doit comprendre un apport nutritionnel correct et un traitement anti-ulcéreux préventif par antihistaminique de type 2 ou inhibiteur de la pompe à protons. La surveillance du bilan entrées-sorties, la surveillance clinique et la surveillance biologique seront rapprochées, pluri-quotidiennes.

● **Traitements étiologiques spécifiques**

L'insuffisance rénale fonctionnelle régresse après correction de la perfusion rénale, qui doit se faire dans un délai rapide, le risque d'une correction trop

tardive étant la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë. La correction d'une hypovolémie se fera en hospitalisation, par voie intraveineuse, à base de chlorure de sodium isotonique ou de soluté macromoléculaire, sous surveillance clinique de la tension artérielle, de la diurèse, des signes de surcharge et sous surveillance biologique au minimum quotidienne.

L'IRA sur obstacle impose un geste de levée d'obstacle en urgence.

L'IRA vasculaire peut nécessiter un geste en urgence en cas d'atteinte des gros vaisseaux (radiologie interventionnelle ou chirurgie).

Les glomérulonéphrites peuvent être du recours des corticoïdes, du cyclophosphamide, voire des échanges plasmatiques.

La nécrose tubulaire aiguë n'a pas de traitement spécifique et régresse spontanément dans 90 % des cas. Les diurétiques de l'anse peuvent cependant permettre de rétablir une diurèse ce qui facilite la réanimation hydro-électrolytique. Ils agissent également en augmentant la perfusion rénale, en levant l'obstruction tubulaire et en diminuant la consommation d'acide adénosine triphosphorique (ATP) et d'oxygène par les cellules tubulaires ischémisées (par inhibition des transports ioniques). La dopamine, à faible dose, augmente également la

Tableau IV. – Principaux médicaments pouvant être responsables d'IRA par mécanisme fonctionnel ou toxique

Mécanisme fonctionnel	Mécanisme toxique
IEC AINS ciclosporine	aminosides produits de contraste iodés AINS amphotéricine B cisplatine ciclosporine

perfusion rénale mais son utilité est contestée. Aucun de ces traitements n'a, par ailleurs, démontré un bénéfice en terme de mortalité.

● Traitement préventif

Les principaux médicaments néphrotoxiques sont énoncés dans le tableau IV.

Toute prescription potentiellement néphrotoxique impose le respect de quelques règles :

- être précédée de l'évaluation du terrain. Les personnes à risque d'IRA sont les personnes âgées, les patients diabétiques, les patients insuffisants rénaux chroniques, les porteurs d'un myélome, les patients ayant une pathologie cardiovasculaire et les

patients sous ciclosporine. La prescription doit être remise en cause sur de tels terrains ;

- être précédée de l'optimisation de la fonction cardiaque et du volume intravasculaire. En effet, la déplétion potentialise l'effet toxique. Ceci est tout particulièrement vérifié pour la prescription d'examen avec injection de produit de contraste iodé, pour la prescription d'aminosides, d'IEC, d'AINS ou de vasodilatateurs. Dans le cas d'un examen avec injection de produits de contraste iodés, une hydratation par eau de vichy (1L dans la journée précédant l'examen, 1L dans les 12 heures suivant l'examen) est recommandée ;

- être adaptée à la fonction rénale. Le risque néphrotoxique des aminosides est, par ailleurs, diminué par une prescription en prise journalière unique ;

- éviter l'association de plusieurs médicaments néphrotoxiques ;

- être suivie d'une surveillance de la fonction rénale.

Le respect de ces quelques règles pourrait diminuer l'incidence des IRA médicamenteuses, action préventive essentielle dans une pathologie qui garde un taux de mortalité élevé.

Lucille Mercadal : Interne des hôpitaux de Paris.

Franck Martinez : Ancien chef de clinique-assistant.

Thierry Petitclerc : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : L Mercadal, F Martinez et T Petitclerc. Insuffisance rénale aiguë.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0480, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Brady HR, Singer GG. Acute renal failure. *Lancet* 1995 ; 346 : 1533-1540

[2] Druml W. Prognosis of acute renal failure 1975-1995. [editorial]. *Nephron* 1996 ; 73 : 8-15

[3] Greco BA, Breyer JA. Atherosclerotic ischemic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 167-187

[4] Kaufman J, Dhakal M, Patel B, Hamburger R. Community-acquired acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1991 ; 17 : 191-198

[5] Kleinknecht D. Insuffisances rénales aiguës provoquées par des médicaments ou des produits de contraste iodés. *Rev Prat* 1995 ; 45 : 1633-1637

[6] Meyrier A. Néphrotoxicité des produits de contraste iodés. *Ann Radiol(Paris)* 1994 ; 37 : 286-295

[7] Montseny JJ, Meyrier A, Kleinknecht D, Callard P. The current spectrum of infectious glomerulonephritis. Experience with 76 patients and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1995 ; 74 : 63-73

[8] Nochy D. L'atteinte rénale au cours de l'infection par le VIH 1. *Presse Med* 1997 ; 26 : 91-95

[9] Pascual J, Liano F, Ortuno J. The elderly patient with acute renal failure. [editorial]. *J Am Soc Nephrol* 1995 ; 6 : 144-153

[10] Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996 ; 334 : 1448-1460

INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

A BAUMELOU

L'insuffisance rénale chronique est une maladie générale. Ses deux grandes causes sont le diabète sucré et les néphropathies vasculaires chroniques. L'âge des patients augmente progressivement et, à la première dialyse, ils ont en moyenne plus de 60 ans. Le dépistage, la quantification et le suivi du déficit fonctionnel rénal reposent en pratique sur une correcte interprétation de la créatininémie. Dès que le débit de filtration glomérulaire est amputé de plus de 50 %, il faut activement traiter le patient : prendre toutes les mesures pour essayer de ralentir la vitesse de dégradation de cette insuffisance rénale, assurer un bon contrôle de l'homéostasie et protéger les deux grands organes menacés, les systèmes cardiovasculaire et ostéoarticulaire. Les techniques de traitement de l'insuffisance rénale terminale sont l'hémodialyse, la dialyse péritonéale et la transplantation rénale. La combinaison si besoin de ces traitements assure des survies très prolongées, plus de 30 ans maintenant. Ce sont des facteurs extrarénaux qui modulent la survie : l'âge et surtout les maladies générales associées comme le diabète et les maladies cardiovasculaires. Tous les efforts doivent converger vers une meilleure définition des groupes à risque d'insuffisance rénale, une détection plus précoce de la maladie dans ces groupes et une meilleure prévention.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : néphropathie diabétique, insuffisance rénale chronique, hémodialyse, dialyse péritonéale, transplantation rénale, érythropoïétine, ostéodystrophie rénale.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est une maladie générale résultant de la perte du contrôle normal de l'homéostasie secondaire à la réduction néphronique. L'insuffisance rénale chronique aboutit progressivement à la perte des libertés métaboliques qu'apporte à l'homme un rein sain.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Cent dix nouveaux patients par million d'habitants arrivent annuellement en France au terme de l'évolution d'une IRC, et sont pris en charge pour un traitement par dialyse de suppléance ou transplantation rénale. Les principales tendances évolutives concernant l'épidémiologie des néphropathies chroniques en France au cours des 20 dernières années sont :

- une progression permanente et importante du nombre de néphropathies diabétiques (surtout chez les patients atteints de diabète non insulino-dépendant) et des néphropathies d'origine vasculaire (néphroangiosclérose) ;

- une forte diminution de certaines variétés de glomérulonéphrites chroniques primitives, en particulier les glomérulonéphrites membranoprolifératives. En revanche, les glomérulonéphrites chroniques à dépôts d'immunoglobulines (IgA

(maladie de Berger) sont les plus fréquemment observées dans plusieurs études régionales françaises ;

- une diminution de certaines variétés de néphropathies interstitielles chroniques, telles celles secondaires à des uropathies malformatives (grâce à une détection et à des traitements plus précoces des anomalies anatomiques congénitales ou acquises, en particulier chez l'enfant), ou à une intoxication chronique par les analgésiques.

RÉDUCTION NÉPHRONIQUE : UNE MALADIE PROGRESSIVE

Chaque rein est constitué d'environ un million de néphrons, unité fonctionnelle associant en série une unité de filtration, le glomérule et une unité d'adaptation, le tubule. L'insuffisance rénale chronique est définie comme une diminution importante et irréversible du nombre de néphrons fonctionnels.

Le déficit fonctionnel rénal ne devient biologiquement patent que lorsque près des deux tiers du parenchyme rénal sont détruits. Mais, en IRC, les néphrons sains restants continuent à assurer l'équilibre entre les entrées dans l'organisme et les sorties. Ce n'est qu'en insuffisance rénale aiguë ou dans la phase toute terminale de l'IRC que l'équilibre n'est plus assuré, mettant en jeu à court terme la vie du malade.

Pour assurer le maintien de l'équilibre, tous les néphrons restants adoptent un fonctionnement

différent de celui qu'ils assuraient lorsque la fonction rénale était normale. Cette théorie du néphron sain (NS Bricker, 1969) ne signifie pas que les néphrons sont ou totalement sains ou totalement détruits, mais souligne que chaque néphron restant est « conscient » de l'amputation de la masse néphronique, et s'y adapte pour maintenir l'équilibre entre les entrées et les sorties de l'organisme.

Par l'observation clinique, on sait que dans de très nombreux cas l'IRC s'aggrave inéluctablement. Cette détérioration est souvent progressive. La perte de débit de filtration glomérulaire (DFG) est, en insuffisance rénale avancée, de l'ordre de 0,25 mL/min/1,73 m² par mois. Cette détérioration progressive de la fonction rénale est liée, pour certains auteurs, à une lésion des glomérules restants par un fonctionnement hémodynamique anormal.

Les bases de cette théorie hémodynamique sont expérimentales. Chez le rat ou le chien, une destruction parenchymateuse rénale très étendue entraîne l'apparition d'une pathologie sur le rein restant, associant protéinurie abondante riche en albumine, hypertension artérielle, insuffisance rénale rapidement progressive, le tout conduisant au décès. L'examen anatomopathologique révèle l'aspect d'une hyalinose segmentaire et focale (HSF). Cette maladie rénale progressive est aggravée par un régime riche en protéines, l'effort musculaire ; elles est améliorée par un régime pauvre en protéines, les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, un traitement par l'héparine ou la warfarine.

Cette théorie (B Brenner, 1980) repose sur la constatation expérimentale, au niveau des néphrons

restants, d'une augmentation du débit capillaire glomérulaire, du gradient de pression hydraulique à travers la membrane basale et du débit de filtration glomérulaire par glomérule. Ces anomalies hémodynamiques sont corrigées ou améliorées par un régime pauvre en protéides, par l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

On cherche néanmoins des preuves cliniques irréfutables de ce phénomène. La détérioration progressive de la fonction rénale n'est pas obligatoire au cours des néphropathies. On a décrit de nombreuses pathologies qui pourraient illustrer ce phénomène : hyalinoses segmentaires et focales de l'agénésie rénale unilatérale au décours de néphrectomie unilatérale, mais rien ne prouve que la réduction néphronique et les phénomènes hémodynamiques soient en cause. Avec un recul de plus de 20 ans, on n'observe d'ailleurs aucune pathologie rénale grave chez les donneurs vivants de rein en vue de transplantation.

En revanche, il est bien démontré que certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion ralentissent la vitesse de détérioration de la fonction rénale au cours de la néphropathie diabétique et de certaines néphropathies abondamment protéinuriques.

AUTRES FACTEURS DE LA DÉTÉRIORATION PROGRESSIVE DE LA FONCTION RÉNALE

L'hypertension artérielle systémique est le facteur majeur de la détérioration. Elle agit peut-être d'ailleurs aussi par la création d'une hypertension capillaire glomérulaire.

Le sexe des patients : dans de nombreuses néphropathies glomérulaires, le sexe masculin est un facteur aggravant.

L'abondance de la protéinurie : plus la protéinurie est abondante, plus la détérioration est rapide.

L'hyperlipidémie : des dépôts mésangiaux de lipides circulants peuvent également être en cause. La HSF serait une maladie de surcharge du mésangium glomérulaire, comme l'athérosclérose l'est à la paroi artérielle.

Des dépôts interstitiels de sels de calcium du fait des troubles du métabolisme phosphocalcique, ou des **dépôts d'urates** peuvent être des facteurs aggravants.

La survenue de **microthromboses** au niveau des capillaires glomérulaires sur les néphrons restants a aussi été évoquée : dans certains modèles de réduction néphronique, les antiprothrombotiques ou l'héparine ralentissent la vitesse de détérioration de la fonction rénale.

L'hyperactivité sympathique observée chez certains patients peut jouer un rôle.

Des **facteurs cliniques** comme la persistance ou la récurrence de la maladie rénale initiale, des anomalies de l'hémodynamique générale tels une insuffisance cardiaque ou un état de choc, un obstacle des voies excrétrices, une infection urinaire haute, une toxicité médicamenteuse sont susceptibles d'aggraver brutalement le cours évolutif de toutes les néphropathies.

PRISE EN CHARGE

L'examen clinique et les examens complémentaires chez un patient atteint d'IRC ont plusieurs

Tableau I. – Niveaux de la fonction rénale en insuffisance rénale. D'après K/DOQI® Chronic Kidney Disease. Clinical Practice Guidelines © 2001. National Kidney Foundation, Inc.

Niveau	Description	DFG (mL/min/1,73 m ²)
1	Atteinte rénale	> 90
2	Diminution minimale de la fonction rénale	60-89
3	Diminution modérée de la fonction rénale	30-59
4	Diminution sévère de la fonction rénale	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou traitement substitutif

DFG : débit de filtration glomérulaire.

objectifs qui déterminent les modalités thérapeutiques.

Préciser le degré du déficit de la fonction rénale est indispensable pour définir les traitements nécessaires et adapter les posologies des médicaments.

Le déficit rénal est apprécié par la mesure du DFG. L'appréciation correcte du DFG n'est pas simple. La clairance de la créatinine exige un recueil correct des urines de 24 heures. Elle surestime le DFG, surtout en insuffisance rénale sévère. Certains proposent d'apprécier le DFG en insuffisance rénale par la moyenne des clairances de la créatinine et de l'urée. À défaut, notamment chez les sujets âgés, la valeur de la créatinine plasmatique, en tenant compte de la masse musculaire, du sexe et de l'âge, constitue une approximation du DFG suffisante en clinique. La clairance de la créatinine (C Cr) est donnée par la formule de Cockcroft et Gault :

$$C\text{ Cr (mL/min)} = [(140 - \text{âge (années)}) \times \text{poids (kg)} / 0,814 \times \text{créatininémie (\mu mol/L)}]$$

Pour la femme, il faut multiplier le résultat par 0,85.

La terminologie utilisée pour décrire les différents stades de l'IRC est très variée. Nous rapportons dans le tableau I celle adoptée tout récemment par la National Kidney Foundation. Sur le plan pratique, deux paliers sont importants :

- lorsque la clairance est inférieure à 40 mL/min, l'insuffisance rénale chronique est encore compatible avec un état clinique satisfaisant, mais justifie une prise en charge thérapeutique propre afin d'éviter les désordres hydroélectrolytiques, acidobasiques ou phosphocalciques ;

- lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 mL/min, la mise en œuvre des traitements substitutifs est très rapidement nécessaire.

Affirmer le caractère chronique de cette insuffisance rénale a pour but d'éliminer rapidement une insuffisance rénale aiguë dont l'arbre diagnostique est totalement différent et la prise en charge beaucoup plus urgente.

Un interrogatoire bien conduit retrouve le plus souvent dans les antécédents des faits cliniques ou biologiques pouvant faire suspecter le caractère ancien de l'insuffisance rénale. L'examen essentiel pour étayer le caractère chronique d'une insuffisance rénale est la radiographie simple de l'arbre urinaire, complétée par l'échographie et éventuellement par des tomographies. Une diminution nette de la taille des reins affirme la chronicité de l'insuffisance rénale.

Définir si possible la nature anatomoclinique de la néphropathie causale permet d'envisager des

traitements étiologiques et peut avoir des incidences pronostiques ultérieures en dialyse et transplantation.

Parfois, les éléments de ce diagnostic sont facilement regroupés :

- l'IRC se situe dans le cadre d'une maladie générale, du type diabète ou lupus, ou évolue dans un contexte familial (polykystose, syndrome d'Alport) ;

- il existe une protéinurie abondante ancienne avec une atrophie des reins, très en faveur d'une glomérulonéphrite chronique ;

- on a la notion d'antécédents urologiques avec une dilatation des voies urinaires, une asymétrie des ombres rénales qui plaident en faveur d'une pyélonéphrite chronique ;

- une hypertension artérielle, non ou mal contrôlée, avec un retentissement cardiaque ou rétinien, est en faveur d'une néphroangiosclérose.

Mais il est des cas plus difficiles où des éléments épars ne permettent pas de conclure. À ce stade, la biopsie rénale n'est en général plus indiquée. Elle ne montrerait plus que des lésions fibreuses non spécifiques. Elle est dangereuse sur des reins petits et chez des patients hypertendus avec tendance au saignement. Ceci explique que la néphropathie reste inclassable dans 15 à 20 % des cas.

Il faut également toujours rechercher un facteur récent d'aggravation dont le traitement propre permettrait de revenir à la fonction rénale antérieure.

L'administration antérieure de médicaments potentiellement néphrotoxiques est une des causes majeures de détérioration. L'aggravation peut être fonctionnelle et alors rapidement réversible (diurétiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion), elle peut être organique, lentement ou peu ou pas réversible (produits de contraste iodé, aminoglycosides, certains anticancéreux, le calcium et les dérivés de la vitamine D). Les autres facteurs d'aggravation de la fonction rénale sont détaillés dans le paragraphe précédent.

Pour apprécier le retentissement sur l'organisme de cette IRC, il faut à ce stade porter l'attention à trois grands systèmes : l'état cardiovasculaire, l'équilibre phosphocalcique et l'anémie (cf infra).

Enfin, **il faut apprécier le rythme évolutif de cette insuffisance rénale.** Cela a deux conséquences pratiques : mieux préciser le pronostic pour le malade et sa famille, mieux prévoir la date du traitement de suppléance ultérieure. Ce rythme évolutif de l'IRC est variable d'un cas à l'autre. Il est en partie défini par le type anatomoclinique de la

néphropathie. On oppose l'évolution rapide de certaines glomérulopathies sur 5 ans, à l'évolution plus lente des polykystoses sur 15 à 20 ans. La néphropathie diabétique peut avoir une évolution extrêmement rapide. Ce rythme n'est bien précisé qu'avec un suivi au long cours du patient, et de nombreux travaux insistent sur les bénéfices d'une prise en charge spécialisée précoce de l'IRC.

TRAITEMENT DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Le traitement de l'IRC avant le stade terminal a trois objectifs : ralentir si possible la vitesse de détérioration de la fonction rénale, assurer de manière symptomatique les grands équilibres métaboliques, prévenir les complications secondaires de l'insuffisance rénale.

● **Ralentir la vitesse de détérioration de la fonction rénale**

Cette action est basée sur trois éléments.

Régime hypoprotidique

Au cours des 100 dernières années, l'effet de la restriction protidique sur l'évolution de la fonction rénale a été le sujet le plus débattu en néphrologie.

Chez le patient non diabétique, plusieurs essais prospectifs trouvent une tendance non statistiquement significative à un effet positif, et les méta-analyses sont plutôt en faveur d'une réduction modérée du risque d'insuffisance rénale terminale ou de décès. L'effet est aussi formulé comme un ralentissement de la vitesse de détérioration de la fonction rénale. Les effets bénéfiques sont plus clairs au cours de la néphropathie diabétique.

Dans l'essai MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), si l'on prend comme groupe-contrôle les patients soumis à un régime à 1,3 g protides/kg/j, et dont l'objectif tensionnel est une pression artérielle moyenne (PAm) de 107 mmHg, le temps moyen pour passer d'à peu près 40 à 5 mL/min est de 8,2 ans, soit une vitesse de détérioration de la fonction rénale de 4,1 mL/min/an. Le régime à 0,6 fait gagner 1 an sans dialyse^[5].

Si l'efficacité est donc vraisemblable, l'applicabilité est discutable. Le suivi de ces régimes par les patients sur de longues périodes est exigeant. Des unités diététiques très spécialisées sont indispensables. Elles doivent vérifier par le carnet diététique l'absence de dérive. Surtout, elles doivent vérifier que l'apport calorique reste adapté, car le risque majeur est une baisse progressive des apports caloriques.

Dans la pratique actuelle de la communauté néphrologique française, un régime à 0,8 g de protides/kg/j est habituellement prescrit. Il a un effet bénéfique sur les anomalies métaboliques (cf infra). Il a sans doute pas ou très peu d'effet sur la détérioration de la fonction rénale.

Contrôle de l'hypertension artérielle

Il est en pratique clinique beaucoup plus efficace que la restriction protidique.

Son effet sur la vitesse de détérioration de la fonction rénale est quantitativement du même ordre que la restriction protidique. Dans l'essai MDRD, si l'on prend comme groupe-contrôle les patients soumis à un régime à 1,3 g protides/kg/j, et dont l'objectif tensionnel est une PAm de 107 mmHg, le

Modalités pratiques de prescription du régime hypoprotidique.

La réduction de l'apport en protéines a pour but de « diminuer le travail de filtration des néphrons restants » : un apport de 0,8 g à 1 g de protides/kg/j est conseillé. Le régime hypoprotidique participe aussi à un meilleur contrôle de l'hyperazotémie, de l'acidose, de l'hyperphosphorémie.

Il ne faut pas descendre au-dessous d'un apport de 0,6 g de protides/kg/j sans supplémentation d'acides aminés ou de leurs cétoanalogues. L'apport calorique doit rester supérieur à 30 kcal/kg/j ; 50 % de l'apport en protéines doivent être d'origine animale.

Les équivalences du contenu en protéines de quelques aliments sont données ci-dessous.

10 g de protéines sont contenus dans :

- ✓ 50 g de viande de boucherie : veau, bœuf, porc, mouton, cheval ;
- ✓ 50 g de volaille : poulet, canard, oie, pintade, pigeon, caille ;
- ✓ 50 g de lapin ;
- ✓ 50 g abats : foie, cervelle, cœur, rognon ;
- ✓ 50 g de poisson d'eau de mer et d'eau douce ;
- ✓ 1 œuf entier.

5 g de protéines sont contenus dans :

- ✓ 150 mL de lait entier ;
- ✓ 1 yaourt nature, aux fruits, aromatisé ;
- ✓ 2 petits-suisses de 30 g ;
- ✓ 70 g de fromage blanc battu = 150 g de Fjord ;
- ✓ 1 Yopi = 1 Dany = 1 coupe viennoise = 100 g Danette ;
- ✓ 20 g de gruyère = 1 crème gruyère = 1/8 de camembert.

5 g de protéines sont contenus dans :

- ✓ 65 g de pain ;
- ✓ 50 g de biscottes (cinq moyennes) ;
- ✓ 250 g de pommes de terre ;
- ✓ 50 g de pâtes (avant cuisson) ;
- ✓ 60 g de riz (avant cuisson).

temps moyen pour passer d'à peu près 40 à 5 mL/min est de 8,2 ans, soit une vitesse de détérioration de la fonction rénale de 4,1 mL/min/an. Le choix d'un objectif tensionnel à 92 mmHg fait gagner 1,2 an^[5].

Dans une méta-analyse des essais d'une durée d'au moins 3 ans au cours de la néphropathie du diabète non insulinodépendant, baisser la pression artérielle moyenne de 108 à 98 mmHg fait passer la vitesse de détérioration de la fonction rénale de 6,5 à 2 mL/min et par an.

Il est difficile de définir avec précision l'objectif tensionnel. Celui-ci est d'autant plus bas que la protéinurie est abondante. La recommandation suivante est basée sur les quelques essais prospectifs, dont notamment l'essai MDRD : chez des patients dont le DFG est compris entre 55 et 15 mL/min, l'objectif tensionnel serait de 130/80 (PAm de 98) lorsque la protéinurie est inférieure à 1 g/j, et de 125/75 (PAm de 92) lorsque la protéinurie est supérieure à 1 g/j^[2].

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les effets bénéfiques propres de la baisse tensionnelle et de l'usage d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) sont encore très mal définis. Néanmoins, avec l'objectif de la protection néphronique, tout concorde pour privilégier l'usage des IEC versus le traitement antihypertenseur conventionnel et notamment les bêtabloqueurs. Un bénéfice sur la vitesse de détérioration de la fonction rénale a été démontré avec quatre IEC : captopril, bénazépril, ramipril, énalapril. L'effet a été démontré au cours de la néphropathie diabétique de type I

(captopril), de type II (ramipril) et de néphropathies non diabétiques (bénazépril, énalapril et ramipril).

Les effets antihypertenseurs et antiprotéinuriques des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont bien démontrés. Deux larges essais cliniques menés avec le losartan et l'irbésartan démontrent que ces médicaments ont un effet bénéfique sur le cours évolutif de la néphropathie diabétique de type II.

Avec tous les anti-angiotensine II, il faut surveiller la créatininémie et la kaliémie en début de traitement puis régulièrement.

Face aux données importantes de la littérature concernant IEC et protection rénale, les données concernant les inhibiteurs calciques dans cette indication sont pauvres. Quelques essais tendent à montrer un effet de protection rénale pour les inhibiteurs calciques non dihydropyridiniques : diltiazem et vérapamil. Cet effet serait cumulatif avec celui des IEC. Dans la pratique, les inhibiteurs calciques (dihydropyridiniques à demi-vie longue ou non dihydropyridiniques) sont utilisés chez ces patients essentiellement pour un meilleur contrôle de l'hypertension artérielle (HTA).

● **Assurer de manière symptomatique les grands équilibres métaboliques**

Rétention azotée

L'IRC a été longtemps assimilée à la simple accumulation dans l'organisme des déchets du métabolisme azoté : urée, créatinine, acide urique, phosphates, sulfates, et nombreux autres indosés.

Certains de ces déchets se comportent par ailleurs comme des acides, et sont la cause de l'acidose de réduction néphronique.

Un régime hypoprotidique modéré à 0,8 g de protéides par kilo de poids corporel est un élément fondamental de la tolérance digestive à l'urémie, du contrôle métabolique et surtout de l'épargne en de nombreux médicaments : bicarbonates, allopurinol, complexants du phosphore.

Homéostasie du sel

La réduction néphronique per se n'induit pas de trouble de l'excrétion sodique, sauf à un stade très avancé de l'insuffisance rénale où il est habituel de débiter la dialyse.

De nombreuses circonstances associées peuvent en revanche constituer l'indication d'un régime peu salé : hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique. Les sels diététiques de remplacement à base de chlorure de potassium ne doivent pas être utilisés.

Dans de rares cas, la néphropathie peut entraîner une perte obligatoire de sel. Ce sont en particulier les polykystoses et les néphropathies interstitielles chroniques. Dans ces cas, il est indispensable de surveiller attentivement la créatininémie en début de régime peu salé.

Homéostasie de l'eau

Pour des insuffisances rénales modérées, il existe déjà un trouble de concentration des urines. En témoignent la polyurie et la nycturie de ces patients. En insuffisance rénale sévère, un trouble de la dilution s'y associe. Il est habituel de conseiller à ces patients de boire à leur soif. Il n'y a pas d'indication pour la restriction hydrique ni pour la cure de diurèse.

Acidose

Une acidose métabolique est couramment observée. Elle est liée directement au défaut de tampon urinaire lié à la réduction néphronique : c'est une acidose dite de réduction néphronique à trou anionique élevé. Elle peut être liée aux lésions tubulaires pratiquement constantes en réduction néphronique : c'est une acidose tubulaire à trou anionique normal. Les anomalies sont souvent mixtes et une caractérisation exacte n'a pas d'intérêt pratique.

La surveillance régulière des bicarbonates plasmatiques est capitale dans le suivi de ces patients. Il est bien démontré qu'un taux de bicarbonates inférieur à 24 mmol/L de manière chronique est délétère : d'une part l'acidose chronique a sans doute un effet antianabolique et est un facteur de dénutrition à long terme, d'autre part elle sollicite les tampons osseux, favorise l'ostéomalacie et va participer à terme à la constitution de l'ostéodystrophie.

Le traitement le plus courant est la supplémentation en bicarbonate de soude, soit sous forme d'eau de Vichy qui apporte 60 mmol de $\text{CO}_3\text{H}^-/\text{L}$, soit sous forme de poudre, une cuillère à café de 5 g apportant la même quantité. Un apport quotidien de 15 à 30 mmol est habituellement suffisant. La baisse de la ration alimentaire en protéides diminue aussi la charge acide et facilite le contrôle de l'acidose. Peuvent également constituer des éléments favorables les sels alcalins de calcium, gluconate en particulier, le furosémide.

Tableau II. – Substances susceptibles d'entraîner une hyperkaliémie chez les sujets à risque : diabétique, sujet âgé, insuffisant rénal.

- Supplémentation médicamenteuse en sels de potassium
- Supplémentation diététique en sels de potassium
- Diurétiques hyperkaliémisants : spironolactone, amiloride, triamtèrene
- Anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs et sélectifs de la COX2
- Héparines : non fractionnée et de bas poids moléculaire
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Antagonistes des récepteurs AT_1 de l'angiotensine II
- Triméthoprim
- Ciclosporine, tacrolimus
- Pentamidine

Hyperkaliémie

Sont à risque d'hyperkaliémie les insuffisants rénaux, les sujets âgés et les diabétiques.

La première cause d'hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal chronique est l'acidose métabolique non contrôlée, et le traitement de l'hyperkaliémie est celui de l'acidose.

La seconde cause est un effet latéral d'un médicament. Le tableau II donne la liste de ces substances à risque chez ces patients. Pour des hyperkaliémies modérées, l'arrêt du médicament est suffisant.

● Prévention et traitement des manifestations viscérales de l'IRC

Morbidité cardiovasculaire

Le patient insuffisant rénal chronique présente un très haut risque cardiovasculaire. Dans l'étude récente HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) étudiant des hommes et des femmes de plus de 55 ans à haut risque vasculaire (défini soit par une maladie vasculaire connue soit par un diabète associé à un autre facteur de risque cardiovasculaire), la mortalité cardiovasculaire est de 19 pour 1 000 patients suivis 1 an lorsque la créatininémie est inférieure à 125 $\mu\text{mol/L}$, et de 35 lorsque la créatininémie est comprise entre 124 et 265 $\mu\text{mol/L}$.

Ce risque élevé est sans doute lié aux facteurs de risque cardiovasculaires usuels : tabac, hypertension artérielle, troubles lipidiques. Mais des troubles liés à l'état urémique sont aussi décrits : une insulino-résistance, le syndrome inflammatoire, les calcifications vasculaires, le stress oxydant, l'élévation de l'homocystéine, l'hyperparathyroïdisme.

Il n'existe actuellement aucune preuve épidémiologique permettant d'affirmer que l'action sur ces facteurs de risque se soldât par une diminution de la morbidité cardiovasculaire. Néanmoins certaines mesures paraissent évidentes. L'arrêt du tabac chez le patient insuffisant rénal chronique est impératif. Concernant l'hypertension artérielle, les recommandations du Joint National Committee (JNC)-VI et celles de l'Organisation mondiale de la santé et de la Société internationale d'hypertension (OMS-ISH) indiquent qu'en présence d'une insuffisance rénale, la pression artérielle (PA) doit être abaissée à des valeurs inférieures à 130/85. La cible est même plus basse en cas de protéinurie supérieure à 1 g/j^[2, 7]. Concernant les troubles

lipidiques, il n'existe encore aucune étude prospective randomisée démontrant qu'une diminution des taux plasmatiques du cholestérol-low density lipoprotein (LDL), des triglycérides, de l'apolipoprotéine (apo) B et/ou de l'apo A soit associée à une diminution des manifestations de l'athérome chez l'urémique. Cependant, les résultats obtenus dans la population générale incitent à adopter les mêmes recommandations que dans cette population, en considérant l'urémique comme appartenant au groupe de risque le plus élevé. Le traitement hypolipidémiant est alors considéré comme justifié dès que le cholestérol-LDL excède 3,4 mmol/L (1,30 g/L). Le traitement est d'autant plus indiqué que le patient est diabétique ou qu'il a déjà une maladie cardiovasculaire athéromateuse cliniquement démontrée. Une concentration plasmatique de triglycérides excédant 2 mmol/L (2 g/L) doit être prise en compte dans le choix de la stratégie thérapeutique. Le traitement pharmacologique est le plus souvent nécessaire. Les inhibiteurs de l'hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A (HMG Co-A) réductase (dits statines) sont les plus appropriés en cas d'élévation du cholestérol-LDL, les fibrates (particulièrement le gemfibrozil) sont les plus indiqués en cas d'hypertriglycéridémie. Une surveillance particulière de la créatine phosphokinase sérique (CPK) est nécessaire chez ces patients.

Il est possible de réduire l'homocystéinémie chez des insuffisants rénaux chroniques non dialysés. Sous l'effet de la prise de 5 mg d'acide folique trois fois par semaine, on observe chez ces patients une diminution de 40 % de l'homocystéinémie. Des études prospectives sont actuellement en cours pour évaluer l'impact de ces effets biologiques sur le risque cardiovasculaire.

Aucun essai n'a démontré un bénéfice d'un traitement antioxydant sur la mortalité cardiovasculaire au stade d'insuffisance rénale non dialysée. Dans l'essai HOPE, 400 UI/j de vitamine E pendant en moyenne 4,6 ans ne modifient pas l'incidence des accidents cardiovasculaires. À noter cependant que dans l'essai SPACE (Secondary Prevention with Antioxydants of Cardiovascular disease in Endstage renal disease) chez des patients hémodialysés ayant une maladie cardiovasculaire documentée, l'administration de 800 UI de vitamine E par jour a un effet bénéfique sur un critère composite de maladie cardiovasculaire et d'infarctus du myocarde^[1].

Troubles du métabolisme phosphocalcique et complications osseuses

Le terme ostéodystrophie rénale est un terme générique désignant l'ensemble des anomalies ostéoarticulaires accompagnant l'état d'urémie chronique. Il était autrefois limité aux lésions osseuses liées aux anomalies du métabolisme phosphocalcique : ostéomalacie et hyperparathyroïdisme secondaire. Il couvre également des complications plus rares essentiellement observées chez le dialysé et que nous ne traitons pas ici : ostéopathie aluminique, amylose à bêta-2-microglobuline, os adynamique et calcinose tumorale.

En IRC, de multiples facteurs concourent à une diminution de synthèse du calcitriol. Cette diminution du calcitriol circulant est à l'origine d'une tendance à l'hypocalcémie et à l'ostéomalacie carencielle. La diminution du taux de calcitriol, la baisse du calcium ionisé, l'élévation progressive de la

phosphorémie créent les conditions d'un emballement de la sécrétion de parathormone (PTH). Ainsi, les anomalies osseuses que l'on doit prévenir chez l'insuffisant rénal chronique sont une ostéomalacie liée à une diminution de la synthèse des métabolites actifs de la vitamine D, et une ostéite fibreuse en rapport avec l'augmentation de la sécrétion de PTH.

Le traitement préventif de ces lésions d'ostéodystrophie devrait être institué très tôt, dès un DFG de 60 mL/min. Il vise à empêcher l'apparition d'une hypocalcémie et l'augmentation de la PTH.

Il fait appel aux sels de calcium, essentiellement, en France, le carbonate de calcium. La fraction du calcium absorbée combat l'hypocalcémie. La fraction non absorbée complexé le phosphore intestinal. Ce traitement pour maintenir une calcémie, une phosphorémie et un taux de PTH normaux peut nécessiter des doses importantes de carbonate de calcium. Cela entraîne parfois une mauvaise tolérance digestive et donc une mauvaise observance, du risque d'hypercalcémie et favorise à terme, peut-être, les calcifications tissulaires, notamment vasculaires.

Le traitement par les dérivés de la vitamine D est d'observance plus facile. Avant la disponibilité des dérivés 1-alpha-hydroxylés, on utilisait la vitamine D naturelle puis la 25-hydroxyvitamine D₃ ou calcifédiol. Les dérivés 1-alpha-hydroxylés, alfacalcidol et calcitriol sont beaucoup plus maniables du fait de leur demi-vie plus courte. Ce traitement élève la calcémie, mais a l'inconvénient d'élever aussi la phosphorémie par augmentation de l'absorption intestinale du phosphore, et par effet permissif sur l'action osseuse de la PTH.

Le maintien de la phosphorémie inférieure à 1,8 mmol/L repose sur le régime contrôlé en protides et les sels de calcium, essentiellement carbonate en France, acétate aux États-Unis. Les sels d'aluminium, hydroxyde d'aluminium essentiellement, sont de remarquables chélateurs intestinaux du phosphore, mais l'absorption et l'accumulation de l'aluminium ont été la cause de thésaurismoses (cerveau, os) et sont d'utilisation exceptionnelle. Le sevelamer est un nouveau complexant du phosphore ne contenant ni aluminium ni calcium.

L'avenir tout proche va être la commercialisation des calcimimétiques. En resensibilisant le récepteur de la cellule parathyroïdienne à la calcémie, ils freinent la PTH. Ils ont été pour l'instant essentiellement étudiés dans le traitement de l'ostéodystrophie constituée du dialysé.

Anémie

L'anémie chez l'insuffisant rénal chronique est presque constante. Sa cause majeure est un défaut de production de l'érythropoïétine par le rein malade. De multiples facteurs aggravants peuvent s'y associer : saignement aigu, saignement chronique, syndrome inflammatoire, carences vitaminiques. La sévérité de l'anémie est proportionnelle à la sévérité du déficit rénal, avec néanmoins de grandes variations suivant le patient et la nature de la maladie rénale.

Il existe de nombreuses raisons de traiter l'anémie de l'insuffisant rénal chronique. L'anémie diminue la qualité de vie : fatigue, anorexie. L'anémie chronique participe à la constitution de l'hypertrophie ventriculaire gauche, elle-même bien corrélée à la mortalité cardiovasculaire. L'anémie peut aggraver l'insuffisance coronarienne.

Les transfusions ont été proscrites chez l'insuffisant rénal chronique jusque dans l'année 1980 pour éviter une immunisation avant la greffe, puis abondamment prescrites pour faciliter la tolérance. Suivant les équipes, le protocole transfusionnel est maintenant limité à une unité globulaire, voire abandonné. La transfusion sanguine n'a plus comme indication chez l'insuffisant rénal chronique que l'anémie aiguë mal tolérée.

Le traitement de l'anémie comporte des mesures préventives : recherche et traitement de pertes sanguines occultes habituellement digestives, vérification des apports nutritionnels, traitement par le fer oral ou intraveineux en cas de carence martiale, correction d'une éventuelle carence en acide folique. On vérifie que l'introduction d'un médicament (alphaméthyl-dopa, IEC) n'a pas entraîné une aggravation de l'anémie.

L'érythropoïétine a radicalement modifié le traitement de ces patients. Le traitement par l'érythropoïétine est indiqué réglementairement chez des sujets sévèrement anémiques avec symptômes cliniques pour maintenir une hémoglobémie comprise entre 10 et 12 g/dL. Une carence martiale préalable doit être corrigée. Il n'existe aucune évidence d'un intérêt à maintenir une hémoglobémie plus élevée, voire normale. En revanche, le traitement précoce de l'insuffisant rénal dès 11-12 g d'hémoglobine sans attendre qu'il soit symptomatique et avec l'objectif de maintenir ces taux est sans doute bénéfique. Certes il n'a aucun effet actuellement démontré sur la vitesse de détérioration de la fonction rénale, mais il diminue peut-être les besoins ultérieurs en érythropoïétine et il a probablement des effets bénéfiques à long terme sur la fonction ventriculaire gauche^[8].

PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE AU COURS DE L'IRC

Près de la moitié des médicaments subit un processus d'excrétion ou de transformation rénale.

● Rôle du rein dans l'élimination des médicaments

Le rein participe à l'élimination de nombreux médicaments par excrétion urinaire. Celle-ci est le résultat d'une filtration glomérulaire ou de transports tubulaires.

Les substances de poids moléculaire inférieur à 68 000 traversent la membrane basale glomérulaire. Le poids moléculaire de la plupart des médicaments est inférieur à 1 000. Seule la fraction ultrafiltrable du médicament non liée aux protéines est concernée par ce mécanisme. L'excrétion par cette voie est réduite en cas de réduction néphronique.

Les transports tubulaires sont des phénomènes de sécrétion et de réabsorption. La sécrétion urinaire se fait de manière active, souvent grâce à un processus saturable, donc jusqu'à un niveau maximal, en compétition parfois. La réabsorption plasmatique se fait habituellement de manière passive. Le rein peut également intervenir dans l'élimination des médicaments par le biais d'un métabolisme intrarénal du médicament : par exemple, catabolisme de l'insuline au niveau du tube contourné proximal.

● Influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique des médicaments

L'existence d'une insuffisance rénale peut modifier profondément le devenir d'un médicament dans l'organisme. L'absorption gastro-intestinale est peu ou pas modifiée du seul fait de l'insuffisance rénale. Mais elle peut être très modifiée par les coprescriptions médicamenteuses fréquentes chez ces sujets : les sels de calcium, les résines échangeuses d'ions, les préparations à base d'aluminium, ou les sels de fer forment des complexes peu solubles avec de nombreux médicaments. La biodisponibilité de ceux-ci est en conséquence diminuée.

Une diminution de l'effet de premier passage hépatique est observée chez l'urémique pour certains médicaments : bêtabloquants par exemple. Il en résulte un pic de concentration plasmatique des médicaments plus élevé que chez le sujet sain, par défaut de transformation métabolique. Ce phénomène est diminué par une séance de dialyse, et l'on pense qu'il s'agit d'une inhibition du métabolisme du médicament par certaines toxines urémiques.

En insuffisance rénale, le volume de distribution d'un médicament peut être modifié du fait d'une modification des espaces liquidiens (déshydratation ou hyperhydratation) ; du fait de l'anémie presque constante chez l'insuffisant rénal chronique (elle réduit le volume de distribution des médicaments ayant une forte affinité pour les globules rouges) ; du fait d'une modification de la fixation protéique.

Certains médicaments se fixent fortement à l'albumine. Cette fixation peut être diminuée en raison de la seule insuffisance rénale. Le trouble peut être aggravé en cas d'hypoalbuminémie associée, par exemple en cas de syndrome néphrotique. Dans ces cas, la fraction libre du médicament (non liée à l'albumine) est augmentée pour un même taux sérique ; or, c'est la fraction active, toxique et métabolisable. D'autres anomalies de la fixation protéique des médicaments peuvent être observées : augmentation de la fraction liée à l'alpha-1-glycoprotéine acide ou aux acides gras libres.

Quelques anomalies du métabolisme des médicaments ont été décrites chez l'insuffisant rénal : apparition de métabolites anormaux des sulfonilurées ; diminution de l'acétylation de l'isoniazide, de l'hydralazine ; défaut d'hydroxylation de la vitamine D₃.

La diminution de l'excrétion rénale est le facteur majeur pour les médicaments à élimination rénale prépondérante. Elle est essentiellement fonction de la clairance de la créatinine et n'a réellement d'importance clinique que pour des clairances inférieures à 40 mL/min. La diminution de l'excrétion peut concerner le médicament, mais aussi un ou plusieurs métabolites qui peuvent être efficaces ou toxiques.

À côté de ces modifications pharmacocinétiques, des modifications de l'effet pharmacodynamique peuvent être observées. Elles ne sont pas toujours bien expliquées : par exemple, augmentation de la puissance des tranquillisants et des analgésiques narcotiques chez l'insuffisant rénal chronique.

Tableau III. – Médicaments à haut risque chez l'insuffisant rénal.

Haut risque de néphrotoxicité	Haut risque d'effet grave en cas d'accumulation
Anti-inflammatoires non stéroïdiens non sélectifs et sélectifs de la COX2	Digitaliques
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes des récepteurs de l'angio II	Certains antiarythmiques
Aminosides	Anticoagulants : héparine, héparines de bas poids moléculaire et antiprothrombiques
Cisplatine et autres sels de platine	Hypoglycémiant oraux : metformine et sulfamides hypoglycémiant
Produits de contraste iodés	Anticancéreux
Ciclosporine, tacrolimus	Hypolipidémiant : fibrates, statines

Prescription médicamenteuse en insuffisance rénale chronique.

- ✓ Apprécier le degré de réduction néphronique.
- ✓ Adapter les posologies au degré de réduction néphronique : ces adaptations peuvent se faire en diminuant la posologie de chaque administration du médicament (méthode de la dose), ou en augmentant l'intervalle entre deux administrations (méthode de l'intervalle), ou en utilisant un schéma posologique mixte déjà validé dans des expériences cliniques antérieures.
- ✓ Bien connaître les interactions médicamenteuses cliniquement pertinentes que l'on peut observer avec les médicaments couramment utilisés en néphrologie.
- ✓ Surveiller les taux sériques du médicament : pour les médicaments dosables et ayant un coefficient chimiothérapeutique faible : aminoglycosides et digitaliques tout particulièrement ; en mesurant le taux sérique au pic présumé, après administration, et le taux résiduel avant l'administration suivante, l'important étant de bien noter l'heure d'administration et les heures de prélèvement ; en se rappelant que, pour un traitement prolongé, les taux sériques au plateau ne sont obtenus qu'après une durée d'administration supérieure à cinq fois la demi-vie d'élimination du médicament.
- ✓ Ne prescrire, en dehors d'un essai thérapeutique, que des médicaments ayant déjà été administrés à des insuffisants rénaux chroniques avec une indication thérapeutique précise et formelle ; pendant des durées les plus courtes possibles ; et en réunissant, au préalable, toute documentation nécessaire dans les dictionnaires de spécialités pharmaceutiques, ou en se renseignant dans un service de néphrologie ou de pharmacologie clinique, ou auprès du laboratoire fabricant. Des aides à la prescription se développent (par exemple ICAR à la Pitié-Salpêtrière consultable par téléphone, fax ou e-mail : icar.nephro@psl.ap-hop-paris.fr).
- ✓ Garder les mêmes principes de prescription chez tout sujet âgé dont la créatininémie est supérieure à 100 µmol/L.
- ✓ Signaler tout effet indésirable à un centre de pharmacovigilance ou au laboratoire fabricant.
- ✓ Connaître les classes médicamenteuses à haut risque de néphrotoxicité ou à haut risque d'effets indésirables graves en insuffisance rénale (tableau III).

● **Prescription chez l'insuffisant rénal**

En conséquence de ces modifications du devenir du médicament dans l'organisme, quelques règles de prescription chez l'insuffisant rénal doivent être respectées. Des précautions d'emploi extrêmes doivent être prises pour les médicaments à fort potentiel néphrotoxique ou à fort risque d'accumulation et de toxicité générale (tableau III).

INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE

L'IRC est, jusqu'à des stades extrêmes de réduction de la filtration glomérulaire, compatible

avec un équilibre du bilan de l'eau, du sodium, du potassium, du phosphore, des déchets azotés. Lorsque la filtration glomérulaire descend à moins de 5 mL/min, et parfois même avant, les variations quotidiennes du bilan des entrées et des sorties, le métabolisme cellulaire aboutissent à une situation incompatible à court terme avec la vie. Actuellement, en France, dans la presque totalité des cas, l'apparition d'une insuffisance rénale sévère fait poser l'indication de la prise en charge par les méthodes de dialyse et/ou de transplantation. Ces méthodes représentent un traitement efficace de l'IRC terminale. Elles se substituent à la fonction rénale défaillante. Elles peuvent assurer une survie prolongée qui atteint d'ores et déjà plus de 20 ans.

Actuellement, deux méthodes sont utilisées : l'une largement répandue, l'hémodialyse itérative, qui a traité en France, en 2000, environ 27 000 patients ; l'autre en voie de développement, la dialyse péritonéale chronique, de l'ordre de 2 500 patients.

● **Principes généraux**

L'épuration extrarénale met à profit les propriétés physiques des membranes semi-perméables, qu'elles soient naturelles, comme la séreuse péritonéale, ou artificielles, comme les membranes d'hémodialyse. La diffusion des petites molécules au travers des pores de la membrane est passive, et se fait uniquement en fonction de la taille des molécules et du gradient de concentration de part et d'autre de la membrane. L'ultrafiltration permet le transfert de l'eau. La pression qui crée cette ultrafiltration est soit hydrostatique, générée par des moyens mécaniques (gradient de pression) pour l'hémodialyse, soit osmotique (gradient de glucose) pour la dialyse péritonéale. L'eau entraîne avec elle des molécules de petite taille à la faveur de ce gradient (convection).

● **Résultats**

Une survie prolongée compatible avec une vie sociale, familiale et professionnelle, atteste des possibilités offertes par les méthodes de dialyse. Le taux de mortalité est en moyenne de 10 % par an, largement influencé par l'âge et l'existence d'une maladie grave associée : diabète, myélome. Ce pourcentage n'est que de 2 à 3 % pour une tranche d'âge jeune, et peut atteindre 20 % pour des candidats à haut risque (diabétiques) ou âgés. Les causes de décès sont, dans 50 % des cas, d'ordre cardiovasculaire, puis infectieux. Les accidents techniques, l'hyperkaliémie sont très rares.

En fait, le dialysé est menacé de trois complications.

Nous avons déjà détaillé les deux pathologies qui menacent à long terme le dialysé chronique : les maladies cardiovasculaires et les troubles ostéoarticulaires. La troisième est le problème lié aux voies d'abord de l'hémodialysé et le péritoine du dialysé péritonéal. Les voies d'abord vasculaires sont responsables de nombreuses complications : faible débit, ponction difficile, thrombose, infection. Le péritoine vieillit mal en dialyse péritonéale. Que ce soit du fait de péritonites récidivantes ou de mauvaise biocompatibilité des liquides de dialyse, on admet qu'un patient sur deux au terme de 7 ans de dialyse péritonéale a une perméabilité péritonéale incompatible avec le maintien sous la technique.

● **Mise en œuvre de la décision**

Elle se fait assez tôt. Il est inutile d'attendre les complications de l'IRC au stade ultime. La prise en charge a lieu lorsque la clairance de la créatinine se situe entre 5 et 10 mL/min. D'autres facteurs doivent être pris en compte : l'état général, le retentissement cardiovasculaire, l'état neuromusculaire, l'état osseux, l'existence de complications dégénératives d'un diabète. Il convient de prévenir assez tôt le patient et de le préparer physiquement et

psychologiquement : les différentes méthodes de dialyse sont expliquées ; une éventuelle indication d'une transplantation rénale est discutée ; le lieu du traitement par dialyse est précisé : au domicile, en centre d'autodialyse, en centre hospitalier.

● **Choix du traitement**

Le recours aux méthodes de dialyse et de transplantation, dans le cadre d'un programme intégré, représente la solution qui offre le traitement le mieux adapté à chaque patient, la charge financière la plus faible pour la collectivité.

La transplantation est la technique de choix. Dans le cas où la transplantation est possible à titre de traitement d'attente, ou lorsque la transplantation est impossible à titre de traitement définitif, il faut commencer un traitement par dialyse. On se pose d'abord la question de savoir si les conditions sociales, médicales, psychologiques sont en faveur d'un traitement à domicile : peu de complications dégénératives, détermination du patient, participation du conjoint ou d'un tiers, responsabilité du patient, volonté d'indépendance. Dans le cadre du traitement à domicile, diverses méthodes sont possibles : hémodialyse, dialyse péritonéale, choisies selon plusieurs critères : souhait du patient, capacités, connaissance du médecin, disponibilités régionales, durée prévisible du traitement, handicap de l'une ou de l'autre méthode.

Si le traitement à domicile n'est pas possible, alors que le patient est susceptible de se prendre en charge, un traitement par hémodialyse dans un centre d'autodialyse est indiqué. Enfin, si aucune de ces techniques n'est réalisable, il faut avoir recours au traitement en centre hospitalier par hémodialyse le plus souvent, par dialyse péritonéale rarement.

Dans la mesure du possible, aucune indication d'un traitement substitutif de la fonction rénale n'est définitive. Il convient de pouvoir déceler les complications d'une méthode avant qu'elles n'altèrent la survie et la qualité de vie et ne compromettent les chances de succès d'un changement de méthode. Il convient également de changer de lieu de traitement ou de modalités de traitement pour s'adapter aux désirs du patient, aux exigences des complications.

TRANSPLANTATION

● **Sélection du receveur**

Le receveur est généralement déjà dialysé. Dans certains cas, on peut proposer une greffe d'organe à des patients avant le terme ultime de l'IRC. Ceci est notamment le cas chez l'enfant, chez lequel le retentissement de l'hémodialyse est particulièrement important.

Il n'y a pas de limites inférieure et supérieure précises à l'âge du receveur. Il est rare que l'on greffe avant l'âge de 18 mois. La limite supérieure, de l'ordre de 60 ans, est floue et recule avec le temps. Grâce à une sélection rigoureuse de patients âgés, notamment sur le plan cardiovasculaire, certaines équipes obtiennent des résultats comparables à ceux de l'adulte.

Si cette transplantation est possible, un bilan rigoureux est nécessaire. Dans la plupart des cas, ce bilan s'achève par l'inscription sur une liste d'attente

de transplantation de rein de cadavre ; dans quelques cas, il permet la réalisation d'une transplantation avec un rein prélevé chez un sujet volontaire apparenté.

La pathologie initiale responsable de l'IRC est souvent, pour des raisons d'âge et de sélection sur l'état cardiovasculaire, une glomérulonéphrite chronique. Certaines pathologies glomérulaires sont susceptibles de récidiver sur le greffon : glomérulonéphrites à IgA, hyalinoses segmentaires et focales dites malignes. Les patients porteurs de néphroangiosclérose, de polykystose, ou de néphropathie interstitielle chronique sont d'excellents candidats à la greffe rénale. La transplantation rénale chez le diabétique peut, dans certains cas particulièrement favorables, être maintenant associée à la transplantation pancréatique selon des modalités techniques variables.

Il existe quelques contre-indications à la greffe rénale. Ce peut être une malformation complexe de la voie excrétrice, congénitale ou acquise. Il en est ainsi également des malades porteurs d'un foyer septique, qu'il s'agisse d'infections chroniques de l'arbre respiratoire, de l'appareil urinaire, de l'os, des parties molles ou autres : le risque induit par l'indispensable immunosuppression doit faire récuser ces malades pour la greffe, tant que la cure définitive du foyer infectieux n'est pas assurée. L'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est pour l'instant dans de nombreuses équipes une contre-indication : cette attitude est en train de changer sous l'effet des résultats des polythérapies sur l'évolution de la maladie. Les patients porteurs de maladies malignes sont a priori de mauvais candidats à la greffe, jusqu'à ce qu'un temps suffisant après le traitement permette de les déclarer guéris. Ainsi certaines pathologies malignes, notamment chez l'enfant, tels les néphroblastomes bilatéraux lorsqu'une néphrectomie bilatérale a été rendue nécessaire, peuvent permettre, après un délai de 3 ans sans récurrence, une greffe rénale dans de bonnes conditions. L'état vasculaire de certains patients âgés diabétiques de type II peut aussi constituer une contre-indication.

Il existe surtout des contre-indications temporaires à la greffe rénale : tuberculose non traitée, épisode de péritonite chez les patients en dialyse péritonéale, complications cutanées, notamment infectieuses des pieds chez les diabétiques.

DÉPISTAGE ET PRÉVENTION

● **Existe-t-il un dépistage et une prévention de l'insuffisance rénale chronique ?**

En 1997, le Haut Comité de Santé publique concluait entre autres la nécessité de trois actions :

- renforcer le dépistage dans les populations à risque spécifique : les patients atteints de pathologie vasculaire et les diabétiques, les professionnels exposés à des agents néphrotoxiques, au-delà d'un certain âge les patients soumis à un risque néphrotoxique. En revanche, le Haut Comité estime qu'on ne dispose pas actuellement de données suffisantes pour évaluer l'efficacité et l'efficience ainsi que les risques iatrogènes d'un dépistage de masse sur des groupes à risque plus étendus, et a fortiori en population générale ;

- développer la prévention primaire des risques néphrotoxiques en milieu professionnel par la réduction ou la suppression des sources d'exposition aux substances toxiques ; la surveillance systématique et régulière des niveaux d'exposition toxique. Cette démarche de surveillance doit être étendue à l'environnement général et à l'alimentation pour les produits les plus toxiques ;

- diffuser largement auprès du corps médical les règles de bonne pratique pour la surveillance et la prise en charge thérapeutique des pathologies chroniques telles que le diabète et l'hypertension artérielle, génératrices des néphropathies.

En prévention primaire, aucune mesure systématique de dépistage ou de soin n'a donc un avantage prouvé. La grande question des prochaines années est la suivante : la maladie vasculaire rénale partage-t-elle avec la maladie coronarienne les mêmes facteurs de risque et les mêmes techniques de prévention ?

En prévention secondaire, le Haut Comité de Santé publique français a défini quatre groupes à risque chez lesquels le dépistage d'une affection rénale est justifié :

- les diabétiques : la recherche régulière d'une microalbuminurie chez le diabétique est indispensable ;

- les patients souffrant de pathologies vasculaires : on connaît le terrain de survenue des sténoses artérielles rénales, mais pas leurs facteurs de risque. De plus, l'outil du dépistage n'est pas connu : simple créatininémie, ou échodoppler des artères rénales ou angio-IRM ;

- les sujets âgés soumis à un traitement néphrotoxique ;

- les professionnels exposés à des toxiques.

On peut citer d'autres groupes à risque chez lesquels le dépistage a un intérêt certain :

- les enfants à risque familial de malformation de la voie excrétrice, chez lesquels la réalisation systématique des examens appropriés (échographie et/ou cystographie rétrograde) est une pratique importante pour la prévention des néphropathies interstitielles chroniques ;

- la femme enceinte, chez laquelle la surveillance de la protéinurie et de l'uroculture est indispensable.

En prévention tertiaire, on insiste actuellement sur le traitement de l'hypertension artérielle, notamment par les IEC, le régime hypoprotidique et surtout le recours précoce au cours de l'évolution des néphropathies à l'avis néphrologique spécialisé. Cet avis néphrologique spécialisé a pour but de mettre en œuvre le suivi néphrologique, mais aussi de vérifier l'application de toutes les techniques de prévention définies pour la population générale et trop souvent oubliées au cours des pathologies chroniques graves. Les pratiques de prévention en usage dans la population s'adressent à des enfants et des adultes à faible risque. On ne peut pas transposer systématiquement des recommandations générales à la population des insuffisants rénaux. Du fait de la maladie rénale et des maladies associées, l'espérance de vie de ces patients est plus courte que celle d'une population saine. Il n'existe aucune recommandation officielle spécifique pour cette population. Les principales recommandations pour les insuffisants rénaux chroniques non transplantés nous semblent être :

■ pratique normale des vaccinations : BCG, tétanos, polio, grippe annuelle, pneumocoque chez les patients de plus de 65 ans à répéter tous les 5 à 10 ans. La vaccination contre l'hépatite B sera la plus précoce possible au cours de la néphropathie ;

■ prévention des infections nosocomiales : contrôle des produits sanguins, contrôles des cathétérismes urinaire, veineux, prévention de la transmission des maladies viro-induites par les liquides biologiques ;

■ prévention cardiovasculaire comme décrit plus haut ;

■ prévention des cancers : arrêt du tabac, frottis cervicaux et examens gynécologique et mammographique annuels ou tous les 2 ans à partir de 40 ans, surveillance échographique des kystes rénaux, surveillance des voies urinaires en cas de néphropathie aux analgésiques ou aux herbes chinoises, surveillance hépatique chez les patients infectés par les virus des hépatites ;

■ protection osseuse : prévention de l'ostéodystrophie. Mais on ne sait rien sur l'intérêt du traitement substitutif de l'ostéoporose chez les patientes insuffisantes rénales après la ménopause.

CONCLUSION

L'insuffisance rénale chronique est une maladie pour la vie. Le dialysé reste un grand insuffisant rénal. Le transplanté est soumis à un traitement immunosuppresseur tout le temps de sa transplantation. Veiller à l'avenir cardiovasculaire de ces patients doit être une préoccupation constante.

Alain Baumelou : Professeur des Universités.

Service de néphrologie, hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Baumelou. Insuffisance rénale chronique.

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0550, 2003, 8 p

RÉFÉRENCES

[1] Boaz M, Smetana S, Weinstein T, Matas Z, Gafer U, Iaina A et al. Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2000 ; 356 : 1213-1218

[2] Chalmers J, MacMahon S, Mancia G, Withworth J, Beilin L, Hansson L et al. 1999 World Health Organization international society of hypertension guidelines for the management of hypertension. Guidelines sub-committee of the World Health Organization. *Clin Exp Hypertens* 1999 ; 21 : 1009-1060

[3] Experts de l'ALFEDIAM et de la SFN. Prise en charge des diabètes urémiques. *Diabetes Métab* 1999 ; 25 (suppl 5) : 7-14

[4] Hebert LA, Wilmer WA, Falkenhain ME, Ladson-Wofford SE, Nahman NS Jr, Rovin BH. Renoprotection: one or many therapies. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 1211-1226

[5] Klahr S. Role of dietary protein and blood pressure in the progression of renal disease. *Kidney Int* 1996 ; 49 : 1783-1786

[6] Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001 ; 134 : 629-636

[7] The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 413-446

[8] Working party for european best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 (suppl 5) : S1-S50

LITHIASÉ URINAIRE

P JUNGERS

L'incidence cumulée des lithiases urinaires est de 10 % chez les hommes et 5 % chez les femmes. Une lithiase méconnue ou négligée peut être à l'origine d'une destruction de la fonction rénale, si bien que la lithiase reste encore responsable, dans notre pays, de 3 % des insuffisances terminales, exigeant le recours à la dialyse de suppléance. C'est pourquoi toute lithiase implique une enquête étiologique précise, commençant par une analyse du calcul, et tout traitement de la colique néphrétique doit être complété par la vérification de la disparition du calcul fautif.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : lithiase rénale, facteurs de risque lithogène, lithotritie extracorporelle.

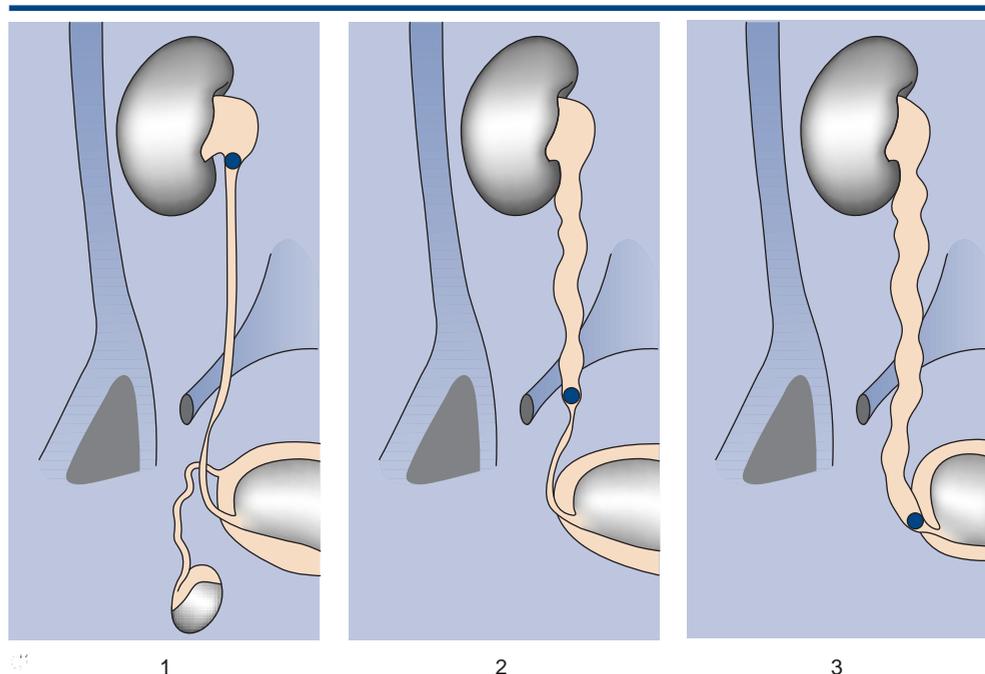
INTRODUCTION

La lithiase est actuellement la plus fréquente des affections rénales. Près de 10 % des hommes et 5 % des femmes, dans notre pays, ont souffert ou souffriront de colique néphrétique, au moins une fois au cours de leur vie. Sans prévention appropriée, la récurrence se produit dans les 5 ans chez près de la moitié des sujets atteints. La fréquence de la lithiase urinaire a pratiquement triplé depuis la fin de la Seconde Guerre mondiale dans tous les pays industrialisés, en parallèle à la modification des habitudes alimentaires dans les sociétés d'abondance au cours des dernières décennies. Cette augmentation porte électivement sur la lithiase oxalocalcique, témoignant ainsi de l'importance des facteurs nutritionnels à l'origine de la lithiase urinaire calcique commune.

Une révolution thérapeutique a été introduite depuis 1980 dans le traitement des calculs urinaires, grâce aux techniques nouvelles que sont la lithotritie extracorporelle par ondes de choc, la chirurgie percutanée et l'endo-urologie. Toutefois, ces méthodes ne préviennent en rien la récurrence et ne doivent jamais faire négliger l'investigation étiologique et le traitement prophylactique.

SIGNES CLINIQUES DE LA LITHIASÉ

La colique néphrétique constitue la manifestation clinique la plus fréquente et la plus connue de la lithiase urinaire. Elle correspond à la douleur provoquée par la distension aiguë des cavités rénales, secondaire à l'obstruction de l'uretère par un calcul en migration. C'est une douleur extrêmement intense, unilatérale, paroxystique, entraînant une agitation extrême car il n'existe pas de position antalgique. Elle siège dans l'angle costolombaire et irradie vers le bas et en avant, le long du trajet de



1 Sièges et irradiation de la douleur dans la colique néphrétique, selon le niveau de l'obstacle urétéral. 1. Uretère lombaire haut : douleur lombaire ; irradiation testiculaire. 2. uretère iliaque : douleur du flanc. 3. uretère juxtavésical : douleur pelvienne ; irradiation scrotale ou vulvaire. D'après [9], reproduit avec autorisation.

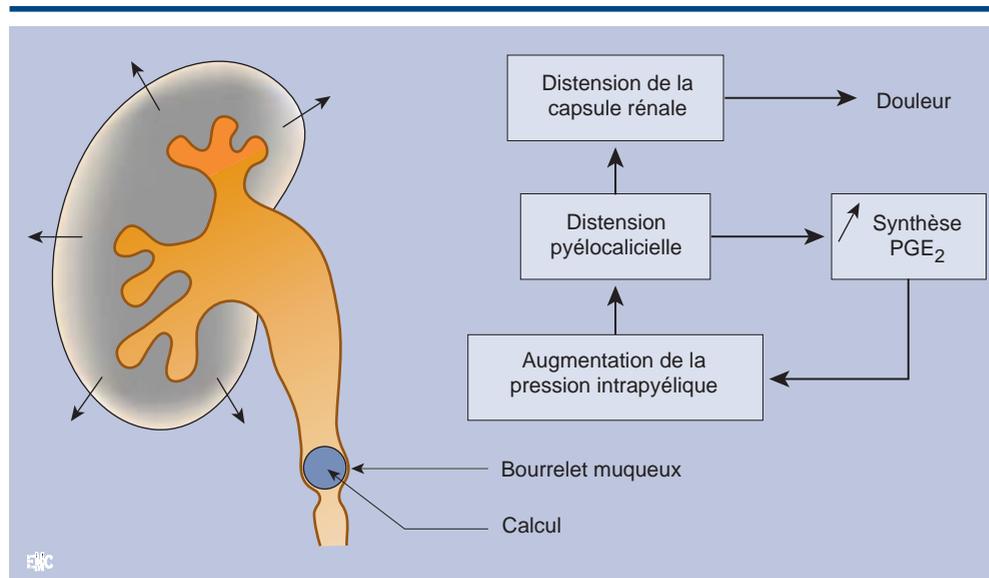
l'uretère, vers la vessie et les organes génitaux externes (fig 1). Elle s'accompagne très fréquemment de troubles digestifs tels que nausées, vomissements ou iléus intestinal, qui peuvent égarer le diagnostic. Lorsque le calcul parvient dans l'uretère pelvien, au voisinage de la vessie, apparaissent des signes d'irritation vésicale, à type de ténésme ou de fausses envies. Le tableau I indique les principaux diagnostics différentiels de la colique néphrétique.

Le mécanisme de la douleur tient à la distension de la capsule rénale, richement innervée, par la surpression créée dans les cavités pyélocalicelles par les urines retenues en amont du calcul obstructif.

Tableau I. – Diagnostic différentiel de la colique néphrétique.

Sigméidite	Appendicite
Torsion de kyste ovarien	Colite
Grossesse extra-utérine	Cholécystite
Cystite, prostatite	Pancréatite
Orchiépididymite	Infarctus splénique
Torsion aiguë du testicule	Ulçère digestif en poussée

L'augmentation de la pression hydrostatique stimule la sécrétion de prostaglandines vasodilatatrices,

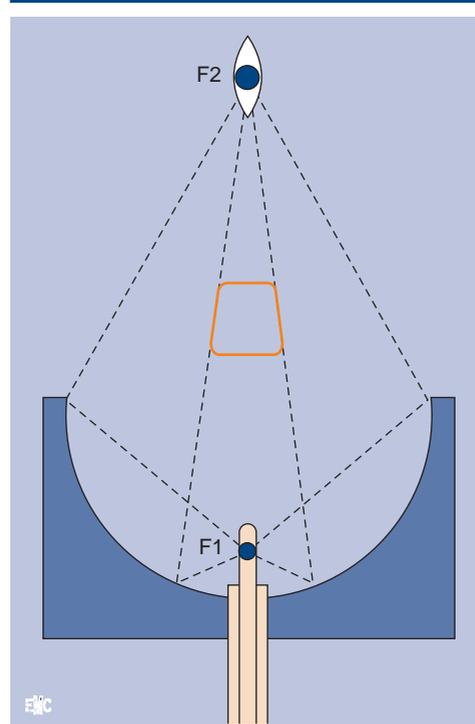


2 Physiopathologie de la colique néphrétique. PGE₂ : prostaglandine E₂.

provoquant une augmentation de la pression de filtration glomérulaire et, partant, de la pression intrapyélique. Il s'y ajoute la formation d'un bourrelet inflammatoire de l'uretère, au contact du calcul, contribuant à en bloquer la progression (fig 2). Ces données physiopathologiques sont à la base du traitement d'urgence de la colique néphrétique.

Lorsque la nature lithiasique de l'obstacle est certaine, le traitement d'urgence repose sur l'injection immédiate d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (Indocid®, Profénid®, Voltarène®) par voie parentérale, qui inhibe la sécrétion des prostaglandines et, simultanément, réduit le bourrelet inflammatoire de la muqueuse urétérale. Il peut être nécessaire de lui adjoindre l'administration d'analgésiques tels que le phloroglucinol (Spasfon®) ou, en cas de douleur très intense, de nalbuphine (Nubain®) ou de composés contenant de la noramidopyrine (Avafortan®, Baralgin® forte®).

La colique néphrétique se termine avec l'expulsion du calcul, qui doit toujours être vérifiée radiologiquement, car la douleur peut s'atténuer alors que le calcul est toujours présent. **Ce serait une erreur de se tenir pour satisfait de la cessation de la douleur sans s'être assuré de la disparition du calcul fautif.** En effet, un calcul méconnu ou négligé pourrait entraîner une obstruction chronique incomplète de la voie excrétrice, conduisant à l'atrophie secondaire du rein. Les conséquences sont plus graves encore si une infection urinaire se surajoute à l'obstacle. L'évolution peut alors se faire vers une pyélonéphrite chronique mutilante, voire une pyonéphrose, et conduire à la destruction du rein ou obliger à une néphrectomie. Ces faits expliquent que la lithiase reste encore responsable, dans notre pays, de près de 3 % des cas d'insuffisance rénale terminale exigeant le recours à la dialyse de suppléance.



3 Principe de la lithotritie extracorporelle (LEC) par ondes de choc. D'après [9], reproduit avec autorisation. F1 : foyer de génération des ondes de choc ; F2 : foyer de convergence des ondes de choc (tache focale).

TRAITEMENT DES CALCULS

Le traitement de première intention des calculs est actuellement la lithotritie extracorporelle (LEC) par ondes de choc, en usage en France depuis 1984. Les ondes de choc électrohydrauliques ou piézoélectriques sont générées par divers types d'appareils, utilisant un repérage soit radiographique, soit échographique (fig 3). La LEC permet la fragmentation des calculs pyéliques ou caliciels d'un diamètre inférieur à 2 cm, avec un taux de succès de l'ordre de 70 %, au prix d'une hospitalisation d'une journée. Les calculs enclavés dans l'uretère lombaire peuvent être repoussés dans le bassin, par une

sonde dite double-J, et devenir ainsi accessibles à la LEC, la sonde permettant de plus l'élimination des fragments sans risquer une obstruction urétérale. Les calculs de la partie moyenne ou inférieure de l'uretère peuvent être soit détruits par LEC, soit extraits par urétéroscopie. Les calculs intrarénaux relativement volumineux, notamment les calculs ramifiés (ou coralliformes), demandent habituellement l'association de la néphrolithotomie percutanée (NLPC) et de séances complémentaires de LEC pour détruire les fragments résiduels. Au total, la combinaison de ces différentes méthodes fait que la chirurgie classique n'est plus utilisée aujourd'hui que chez moins de 5 % des patients, limitée aux calculs ramifiés volumineux, ou obstructifs et infectés.

MÉCANISMES DE LA LITHOGENÈSE

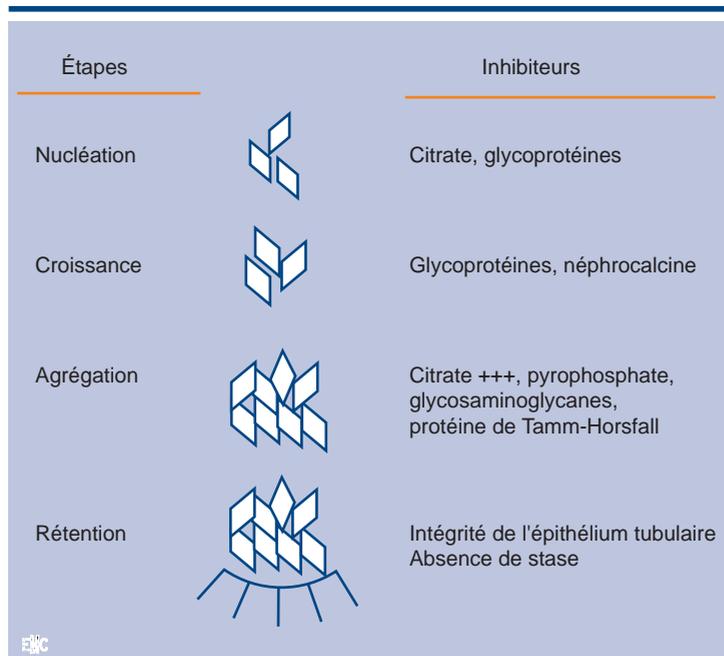
Dans la lithiase calcique commune, qui représente près de 85 % de la totalité des cas de lithiases, la formation des calculs est provoquée par un excès de concentration des urines en composés lithogènes, le calcium et l'oxalate, éventuellement associé à un déficit en substances inhibitrices dont la principale est le citrate.

La formation d'un calcul passe, schématiquement, par trois étapes : la nucléation, c'est-à-dire la formation des germes cristallins en urines sursaturées, la croissance cristalline et, enfin, l'agrégation des cristaux. Ce dernier processus conduit à la formation de particules de quelques dixièmes de millimètre, susceptibles de se fixer en un point de l'épithélium du tubule rénal ou à l'extrémité de la papille, et amenant ensuite, par addition de couches successives, à la formation du calcul proprement dit (fig 4).

La nucléation s'amorce le plus souvent par formation de cristaux d'oxalate de calcium sur des particules telles que des débris cellulaires ou des cristaux préexistants, notamment d'acide urique. Les germes cristallins mesurent à peine quelques micromètres et s'écoulent librement au cours du transit tubulaire de l'urine, dont la durée varie entre 5 et 10 minutes, selon le débit de la diurèse. Toutefois, l'agrégation cristalline peut se produire en un délai aussi court que 1 minute, conduisant alors à la formation de particules susceptibles d'être retenues dans le tractus urinaire. Ce fait souligne l'intérêt des inhibiteurs naturels de l'agrégation.

Le plus important d'entre eux est le citrate, qui agit à la fois en complexant le calcium sous forme de citrate de calcium très soluble, et en inhibant l'adhésion des cristaux entre eux. Le rôle du magnésium et du pyrophosphate est moins important, et s'exprime surtout à l'égard des calculs phosphatiques. Il existe également des inhibiteurs macromoléculaires faits de glycoprotéines telles que la néphrocalcine et la protéine de Tamm-Horsfall, sécrétées par l'épithélium tubulaire. Ces inhibiteurs agissent en bloquant les sites de croissance des cristaux, ce qui explique qu'ils soient présents dans l'urine à des concentrations beaucoup plus faibles que celles des inhibiteurs de faible poids moléculaire tels que le citrate ou le magnésium.

En résumé, la formation des calculs calciques dépend d'un mécanisme plurifactoriel, mettant en jeu un déséquilibre entre une concentration



4 Étapes de la formation des cristaux oxalocalciques et niveau d'action des principaux inhibiteurs de cristallisation.

Tableau II. – Enquête étiologique du patient lithiasique : les cinq questions à résoudre.

Quelle est la nature chimique de la lithiase ?
Les calculs sont-ils radio-opaques ou radiotransparents ?
Existe-t-il une anomalie anatomique favorisante (telle que des ectasies tubulaires précalicielles ?)
La lithiase est-elle secondaire ou primitive ?
Quels sont les facteurs lithogènes en cause chez le patient ?

infection à germes uréasiques) ou d'oxalate de calcium monohydraté de morphologie particulière (suggestive d'une hyperoxalurie primaire). Dans le cadre de la lithiase calcique commune, une prépondérance d'oxalate de calcium monohydraté (ou whewellite) indique une concentration excessive habituelle des urines en oxalate, tandis qu'une prépondérance d'oxalate de calcium dihydraté (ou weddellite) témoigne d'une concentration excessive des urines en calcium.

Dans les cas où aucun calcul ou fragment calculeux n'a pu être recueilli, l'examen de la cristallurie fournit des indications analogues, les cristaux ayant une morphologie et un spectre spécifiques en spectrophotométrie infrarouge.

● Étape biologique

Les examens à demander en première intention, chez tout lithiasique, sont résumés dans le tableau V. Ils doivent être entrepris à distance d'au moins 1 mois après un épisode obstructif (les anti-inflammatoires non stéroïdiens diminuant temporairement la calciurie), et 3 mois après un traitement par lithotritie extracorporelle.

excessive d'un ou de plusieurs solutés promoteurs, et un déficit en un ou plusieurs inhibiteurs.

CONDUITE DE L'EXPLORATION ÉTIOLOGIQUE

L'enquête étiologique est fondamentale pour identifier la nature de la lithiase et les facteurs lithogènes en cause chez chaque patient (tableau II).

● Étape clinique

L'interrogatoire précise l'âge de début de la lithiase, sachant que toute lithiase ayant débuté avant l'âge de 20 ans suggère une anomalie métabolique sous-jacente et impose une exploration étiologique approfondie. Il recherche des antécédents familiaux de lithiase et relève les habitudes alimentaires, notamment la consommation de protéines animales et de sel, ainsi que la consommation de boissons par le patient.

● Étape radiologique

Il est important de préciser le caractère radio-opaque ou radiotransparent des calculs (tableau III), ainsi que leur nombre et leur topographie. Une urographie intraveineuse est indispensable dans l'exploration initiale de tout lithiasique. Elle permet, notamment, de reconnaître une anomalie génératrice de stase (rein en fer à cheval, hydronéphrose) et, surtout, la présence d'ectasies tubulaires précalicielles, ou maladie de Cacchi et Ricci, sous forme de striations précalicielles caractéristiques, cette affection étant une cause fréquente de calculs multiples et récidivants. La présence de calcifications en amont des cavités calicielles, ou néphrocalcinose, est suggestive de cette affection mais peut correspondre, également, à d'autres causes qu'il est important d'identifier (tableau IV).

● Identification de la nature chimique

L'analyse d'un calcul spontanément expulsé, ou de fragments recueillis après LEC, NLPC ou urétéroscopie doit toujours être effectuée. L'analyse

chimique est le plus souvent insuffisante et doit être aujourd'hui abandonnée.

La méthode recommandée est l'analyse morphologique soignée des calculs à la loupe binoculaire, suivie de l'identification des composants par spectrophotométrie infrarouge.

Cette analyse précise des calculs fournit une orientation étiologique immédiate en cas de lithiase spécifique, c'est-à-dire lorsque les calculs sont faits de cystine, de 2,8-dihydroxyadénine, de phosphate ammoniacomagnésien (pathognomonique d'une

Tableau III. – Radio-opacité des calculs.

Radio-opaques	Radiotransparents
Oxalate de calcium Phosphates de calcium Phosphate ammoniacomagnésien Cystine (faiblement)	Acide urique Xanthine 2,8-dihydroxyadénine Médicaments (triamtèrene, indinavir, etc)

Tableau IV. – Causes de néphrocalcinose médullaire associée à une lithiase calcique.

Hyperparathyroïdie primaire
Autres causes d'hypercalcémie chronique (intoxication par la vitamine D, sarcoïdose)
Hyperoxalurie primaire
Maladie de Dent
Acidoses tubulaires distales congénitales
Ectasies tubulaires précalicielles (maladie de Cacchi et Ricci)
Nécroses papillaires calcifiées

Tableau V. – Exploration biochimique de base de la lithiase urinaire.

Sang	calcium, phosphore, acide urique créatinine, protides totaux potassium, bicarbonates
Urines des 24 heures	calcium, phosphore, acide urique créatinine, urée, sodium protéinurie oxalate ⁽¹⁾ , citrate ⁽¹⁾ , magnésium ⁽¹⁾
Première miction matinale	pH, densité recherche de cristaux

Examen cytbactériologique

⁽¹⁾ en seconde intention, en fonction de l'orientation étiologique.

Tableau VI. – Principales causes de lithiase calcique.

Hypercalcémie + hypercalciurie

- hyperparathyroïdie primaire
- sarcoïdose
- hypervitaminose D
- hyperthyroïdie
- ostéolyses malignes
- maladie de Paget avec immobilisation

Hypercalciurie sans hypercalcémie

- apports calciques excessifs
- déplétion phosphorée (antiacides au long cours)
- acidose tubulaire distale congénitale
- acidoses tubulaires distales acquises (syndrome de Sjögren, hypergammaglobulinémie, hépatite chronique active)
- maladie de Dent (ou néphrolithiase récessive liée à l'X)
- acétazolamide
- diurétique de l'anse (furosémide)
- corticothérapie
- ectasies tubulaires précalicielles
- hypercalciurie idiopathique

Hyperoxalurie

- massive (> 1 mmol/j) :
 - hyperoxalurie entérique
 - hyperoxaluries primaires
- modérée :
 - apports excessifs en oxalate
 - régime pauvre en calcium

L'exploration initiale doit être effectuée chez un patient ambulatoire, dans ses conditions habituelles de régime et d'activité.

Outre les dosages sanguins et urinaires portant sur les urines des 24 heures, il est important de mesurer le pH des urines du lever et leur densité, et de rechercher une éventuelle infection urinaire.

L'interprétation des anomalies décelées par les dosages sanguins et urinaires doit être méthodique. Elle doit analyser séparément la calcémie, la phosphorémie, la calciurie, l'oxalurie et la citraturie, sans négliger le volume de la diurèse, tandis que le débit quotidien de l'urée et du sodium renseigne sur les apports en protéines et en sel.

L'ensemble des données cliniques, radiologiques et biologiques permet de classer la lithiase en calcique (constamment radio-opaque) ou non calcique (souvent radiotransparente ou faiblement opaque). La lithiase calcique est de loin la plus fréquente. Elle est secondaire à une cause définie chez environ 10 % des patients, tandis qu'elle apparaît idiopathique ou primitive dans la grande majorité des cas, constituant la lithiase calcique commune. On n'est en droit de considérer la lithiase comme primitive qu'après avoir éliminé toute cause possible de lithiase secondaire.

LITHIASES CALCIFIQUES SECONDAIRES

Les principales causes de lithiase calcique secondaire à une condition pathologique définie sont résumées dans le tableau VI, selon qu'elles s'associent à une hypercalcémie, à une hypercalciurie ou à une hyperoxalurie. Elles représentent une minorité des cas de lithiase calcique, mais il est important de les reconnaître car elles ne répondent qu'au traitement étiologique.

- **Lithiase calcique secondaire avec hypercalcémie**

La cause la plus fréquente en est l'hyperparathyroïdie primaire, décelée chez 3 à 5 % des patients atteints de lithiase calcique. Les calculs sont

volontiers faits d'un mélange d'oxalate de calcium dihydraté et de phosphate de calcium. Le diagnostic est fondé sur la coexistence d'une augmentation du calcium plasmatique total et ionisé et d'un taux élevé, donc inapproprié, de la parathormone intacte, non freinable par une charge calcique. L'hypophosphorémie est fréquente mais non constante. En cas de lithiase active, le traitement repose sur l'ablation de l'adénome parathyroïdien fautif, sachant qu'il peut exister une hyperplasie diffuse des parathyroïdes ou un adénome de siège ectopique. Cet acte chirurgical doit être confié à un chirurgien expérimenté. Les autres causes d'hypercalcémie compliquée de lithiase sont beaucoup plus rares. La sarcoïdose serait évoquée sur le contexte clinique et sur l'absence d'élévation de la parathormonémie, le diagnostic étant confirmé par l'élévation du taux circulant du calcitriol. La corticothérapie a, ici, une action très rapide sur l'hypercalcémie et l'hypercalciurie.

- **Lithiase calcique secondaire avec hypercalciurie**

Des **apports excessifs de calcium**, dépassant 1,5 g/24 h, de même que la déplétion phosphorée induite par la **prise prolongée d'antiacides**, entraînent une hypercalciurie et une hypophosphorémie. Le traitement du glaucome par l'**acétazolamide** peut être responsable d'une lithiase phosphocalcique sévère, induite par une hypercalciurie associée à une hypocitraturie profonde et à l'émission d'urines alcalines. Fort heureusement, l'utilisation d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique en collyre, d'introduction récente, devrait désormais éviter cette complication. Une cause fréquente, et souvent méconnue, de lithiase calcique secondaire associée à une hypercalciurie, est la **maladie de Cacchi et Ricci**, où les calculs se forment dans les dilatations développées dans les tubes collecteurs. Le mécanisme de la lithiase fait intervenir le ralentissement du flux des urines dans les ectasies et l'altération de l'épithélium tubulaire dans les zones atteintes, entraînant un défaut d'acidification distale

qui favorise la précipitation de phosphate de calcium en sus de celle d'oxalate de calcium.

- **Lithiase calcique secondaire avec hyperoxalurie**

Une hyperoxalurie modérée, comprise entre 0,5 et 0,8 mmol/24 h, peut s'observer sous l'effet de la **consommation excessive d'aliments riches en oxalate** (chocolat, rhubarbe, oseille, épinards), de la prise de fortes doses de vitamine C, ou d'un traitement prolongé par des médicaments contenant des précurseurs de l'oxalate, tels que le piridoxilate, aujourd'hui retiré de la pharmacopée.

Une hyperoxalurie abondante, supérieure à 1 mmol/24 h, caractérise les **hyperoxaluries entériques**, situation rencontrée en cas d'atteinte iléale telle qu'une maladie de Crohn, ou de résection iléale étendue, en présence d'un côlon fonctionnel. En fait, les oxaluries les plus massives s'observent au cours de l'**hyperoxalurie primaire de type 1**, autrefois dénommée oxalose. Cette affection métabolique héréditaire est transmise selon le mode autosomique récessif. Elle est due à un défaut de l'activité de l'alanine-glyoxylate-aminotransférase, enzyme produite par les peroxysomes du foie, dont le déficit fonctionnel conduit à une accumulation de glyoxylate, irréversiblement transformé en oxalate. L'excrétion urinaire dépasse fréquemment 3 mmol/j, entraînant la formation élective de cristaux et de calculs d'oxalate de calcium monohydraté. Il en résulte une lithiase particulièrement précoce et sévère, associée à une néphrocalcinose et au dépôt diffus de cristaux d'oxalate dans le parenchyme rénal, qui conduit en quelques années à une insuffisance rénale progressive, compliquée du dépôt de cristaux d'oxalate dans tous les organes, notamment la moelle osseuse et le cœur, définissant alors l'oxalose. Le traitement médical implique le maintien d'une diurèse très élevée et l'administration de vitamine B₆, à la dose de 300 à 600 mg/j, pour stimuler la dérivation métabolique du glyoxylate. Chez les patients sensibles à la pyridoxine, l'évolution peut être substantiellement ralentie. Au stade d'insuffisance rénale majeure, le traitement repose sur une double transplantation hépatique (seule capable de rétablir la production de l'enzyme déficiente) et rénale.

- **Lithiase calcique secondaire avec acidose tubulaire et hypocitraturie**

L'acidose tubulaire distale congénitale est une tubulopathie transmise sur le mode autosomique récessif. Elle se manifeste, chez le jeune enfant, par une acidose hyperchlorémique, une hypocitraturie profonde et un pH urinaire élevé, expliquant la production préférentielle de calculs phosphocalciques, souvent responsables d'une néphrocalcinose médullaire. L'acidose métabolique chronique entraîne une déminéralisation osseuse et une hypercalciurie, qui pourrait entraîner un retard de la croissance staturale, si un traitement n'était pas institué dès les premières années de la vie et poursuivi régulièrement. Il repose sur la correction de l'acidose par une association de bicarbonate de sodium et de citrate de potassium.

Certaines affections systémiques, notamment les hépatites chroniques actives, les hypergammaglobulinémies ou un syndrome de Sjögren, peuvent provoquer une acidose tubulaire distale acquise, avec le même risque de formation de calculs phosphatés.

Tableau VII. – Principales anomalies métaboliques lithogènes dans la lithiase calcique idiopathique.

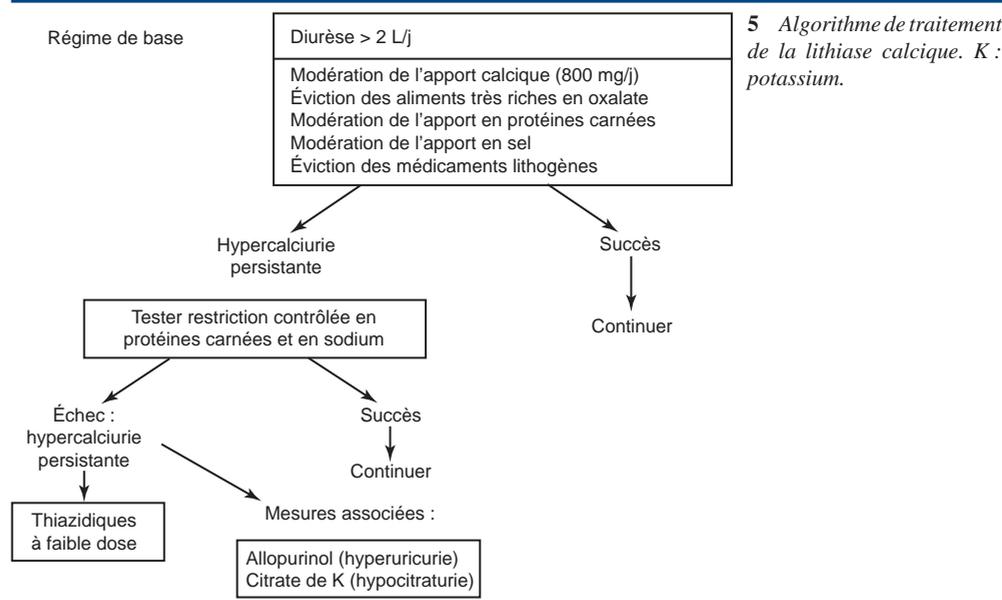
Hypercalciurie	calciurie > 0,1 mmol/kg/j
Hyperoxalurie	oxalurie > 0,5 mmol/j
Hypocitraturie	citraturie < 1,5 mmol/j
Hyperuricurie	uricurie > 5 mmol/j

LITHIASE CALCIQUE PRIMITIVE

Elle constitue le problème le plus fréquemment rencontré en pratique, puisqu'elle représente près de 90 % des lithiases calciques. Elle se manifeste d'ordinaire à partir de la troisième décennie et est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Ses facteurs sont les mêmes que dans les lithiases calciques secondaires, à savoir la conjonction en proportion variable d'un excès de concentration des urines en calcium et/ou en oxalate (souvent lié à un volume insuffisant des urines), et d'un déficit quantitatif ou qualitatif en inhibiteurs (tableau VII).

L'**hypercalciurie idiopathique** est une des conditions les plus fréquemment observées dans la lithiase calcique primitive. Elle est définie par une excrétion calcique urinaire supérieure à 0,1 mmol/kg/j (soit 4 mg/kg/j), dans les deux sexes, en régime libre. Dans notre expérience, près de 60 % des patients atteints de lithiase calcique primitive ont une hypercalciurie de débit ou de concentration (calciurie > 3,8 mmol/L). La physiopathologie de l'hypercalciurie est encore débattue : elle peut relever soit d'un défaut primitif de la réabsorption tubulaire rénale du calcium, soit d'une hyperabsorption intestinale primitive du calcium, tout en sachant qu'une fuite rénale de calcium entraîne, obligatoirement, une hyperabsorption intestinale compensatrice. Un apport élevé de sodium, de même que de protéines animales, augmente le débit de la calciurie. Les sujets lithiasiques sont particulièrement sensibles à l'effet hypercalciuriant d'un apport élevé en protéines et en sel, sans que le mécanisme de cette hypersensibilité soit encore connu avec précision. Enfin, il est important de se souvenir qu'une diurèse insuffisante est la principale cause d'augmentation de concentration du calcium et de l'oxalate urinaire. **Un volume de diurèse inférieur à 2 L/j doit être tenu pour insuffisant chez tout lithiasique.**

Parmi les autres facteurs lithogènes favorisant la lithiase calcique primitive, une hyperoxalurie modérée est fréquemment observée, mais son niveau est variable et l'augmentation de concentration des urines en oxalate est le plus souvent due à une diurèse insuffisante. Un apport trop faible en calcium, c'est-à-dire inférieur à 600 mg/24 h, stimule par lui-même l'absorption intestinale de l'oxalate et tend à augmenter l'oxalurie. Une concentration élevée des urines en acide urique favorise également la précipitation des cristaux d'oxalate de calcium. Enfin, une hypocitraturie modérée est fréquente, en notant qu'un apport élevé en protéines animales, par la charge acide qu'il entraîne, tend par lui-même à diminuer la citraturie.



● Traitement prophylactique de la lithiase calcique idiopathique

Trois mesures fondamentales (fig 5)

■ Établissement d'une diurèse supérieure à 2 L/j

Un débit supérieur à 2 L/j est nécessaire, de manière à obtenir une dilution suffisante des solutés lithogènes. Le but est d'obtenir une concentration en calcium des urines inférieure à 3,8 mmol/L, et une concentration en oxalate inférieure à 0,3 mmol/L. L'apport hydrique doit se faire sous forme d'une eau modérément minéralisée, à teneur en calcium n'excédant pas 200 mg/L. Les jus de fruits et les boissons sucrées, riches en hydrates de carbone d'absorption rapide, sont contre-indiqués. Les boissons doivent être régulièrement réparties sur les 24 heures, une dilution efficace étant reflétée par une densité urinaire inférieure à 1 015. Chez près d'un quart des patients, les urines du lever restent excessivement concentrées en dépit d'une diurèse quotidienne supérieure à 2 L, indiquant la nécessité d'une prise de boissons abondante au coucher et, si besoin, au cours de la nuit.

■ Ajustement de l'apport calcique

L'apport en calcium recommandé est compris entre 800 et 1 000 mg/j, ce qui correspond à l'apport physiologique. Un apport inférieur à 600 mg/j expose au risque d'hyperabsorption de l'oxalate, de bilan calcique négatif et de déminéralisation osseuse. Un apport supérieur à 1 g/24 h tend à majorer la calciurie. La moitié, au moins, de l'apport calcique doit se faire sous forme de produits laitiers, pour assurer un apport de phosphore. Bien entendu, les aliments particulièrement riches en oxalate doivent être évités, notamment le chocolat noir, la rhubarbe, les épinards et l'oseille.

■ Modération de l'apport en protéines animales et en sel

Cette mesure est particulièrement importante, sachant que la consommation de viande et de sel est excessive dans les pays industrialisés. L'apport recommandé est de 1 g/kg/j de protéines, ce qui correspond, en pratique, à un apport de viande, poisson ou volaille de l'ordre de 150 g/j, mesure facile à respecter au long cours. L'apport de sel doit

être également modéré, de sorte que la natriurèse n'excède pas 150 mmol/j, alors qu'elle est fréquemment supérieure à 200 mmol/j chez les lithiasiques.

Dans la plupart des cas, l'association de ces mesures permet de réduire substantiellement la concentration des urines en calcium et en oxalate. Si, après une période test de 2 ou 3 semaines, une diminution significative de la calciurie a été obtenue en même temps qu'une réduction du débit de l'urée urinaire et de la natriurèse, cette modération doit être poursuivie régulièrement. Lorsqu'une diminution effective de l'urée urinaire et de la natriurèse ne s'accompagne pas d'une réduction suffisante de la calciurie, il peut être nécessaire d'ajouter un traitement de fond par les diurétiques thiazidiques, qui ont la propriété d'augmenter la réabsorption tubulaire du calcium. Leur posologie doit toujours être faible, ne dépassant pas 25 mg/j d'hydrochlorothiazide, afin d'éviter l'apparition d'une hypokaliémie ou d'une impuissance. Une supplémentation en potassium peut être nécessaire. L'adjonction d'allopurinol est légitime en cas d'hyperuricémie franche (> 2 mmol/L), ou en cas d'apparition d'une hyperuricémie sous l'effet des thiazidiques. Une supplémentation en citrate de potassium a été proposée en cas d'hypocitraturie permanente, spontanée ou induite par les thiazidiques. Les valeurs optimales de la concentration des urines à atteindre pour prévenir la formation de calculs oxalocalciques sont indiquées dans le tableau VIII.

LITHIASES NON CALCIQUES

Les lithiases non calciques représentent environ 15 % du total des lithiases actuellement observées en France. Elles relèvent, chacune, d'un traitement spécifique.

● Lithiase urique

Les calculs d'acide urique comptent pour environ 10 % du total des calculs. La lithiase urique est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la

Tableau VIII. – Objectifs du traitement dans la lithiase calcique idiopathique : concentrations urinaires optimales des solutés.

Solutés	Concentrations urinaires optimales (mmol/L)
Calcium	< 3,8
Oxalate	< 0,3
Acide urique	< 2
Magnésium	> 1,5
Citrate	> 1
Rapport molaire citrate/calcium	> 0,3
Urée	~ 5,5 mmol/kg/j ⁽¹⁾
Sodium	~ 150 mmol/j

⁽¹⁾ correspondant à un apport protéique de 1 g/kg/j.

Tableau IX. – Principales causes de lithiase urique.**Hyperuricurie avec hyperuricémie**

- maladies myélo- ou lymphoprolifératives
- anomalies innées du métabolisme des purines
- diathèse goutteuse primitive

Hyperuricurie sans hyperuricémie

- médicaments uricosuriques
- tubulopathies proximales (syndrome de Fanconi héréditaire ou acquis)
- excès d'apport en purines

Acidité urinaire permanente

- entéropathies, iléostomie (pertes d'eau et d'alcalins)
- abus de laxatifs (calculs d'urate d'ammonium)
- lithiase urique primitive

femme. Son incidence augmente considérablement avec l'âge, si bien qu'une lithiase apparue pour la première fois chez un sujet de plus de 60 ans doit toujours faire rechercher une étiologie urique. Les calculs d'acide urique pur sont totalement radiotransparents. L'acide urique est très peu soluble à pH acide, si bien que la formation de cristaux d'acide urique est pratiquement obligatoire lorsque le pH des urines est de manière persistante inférieur à 5,5.

Les principales causes de lithiase urique secondaire sont résumées dans le tableau IX. Les lithiases uriques secondaires sont rares, mais relèvent souvent d'une affection préoccupante, et ne doivent pas être méconnues. Il peut s'agir d'affections myéloprolifératives, telles que la polyglobulie avant traitement, ou la nucléolyse massive induite par la chimiothérapie en cas d'hémopathie lymphoproliférative. Les mesures préventives : hydratation, alcalinisation, allopurinol et, si besoin, urate oxydase recombinante ou rasburicase (Fasturtec®), sont aujourd'hui parfaitement connues. Les erreurs innées du métabolisme des purines, telles que le syndrome de Lesch-Nyhan, sont rares et nécessitent une prise en charge en service spécialisé de néphrologie pédiatrique. Les diarrhées chroniques ou les iléostomies, par le biais de la perte d'eau et d'alcalins, entraînent la production d'urines concentrées et acides, favorisant l'apparition d'une lithiase urique. Il en est de même en cas d'abus occulte de laxatifs.

La lithiase urique primitive est, en fait, la plus fréquente. Elle s'observe chez les patients atteints de goutte primitive, mais également chez des sujets n'ayant aucun antécédent personnel ou familial de goutte. Le plus souvent, les concentrations sanguine

et urinaire de l'acide urique sont normales, mais ces patients ont constamment un pH urinaire acide, compris entre 4,8 et 5,5 à tous les moments de la journée. Le traitement est fondé sur l'alcalinisation des urines. Une dose de bicarbonate de sodium de l'ordre de 4 à 6 g/j est suffisante à titre préventif. La dissolution d'un calcul demande une dose plus élevée, amenant le pH urinaire au voisinage de 6,5, sans chercher à dépasser cette valeur, pour éviter la précipitation de phosphates de calcium. L'eau de Vichy, qui contient environ 3,5 g/L de bicarbonate de sodium, est particulièrement indiquée pour le traitement de fond de la lithiase urique. La surveillance doit être effectuée par des échographies régulières, connaissant la radiotransparence des calculs d'acide urique.

● **Cystinurie**

La cystinurie est un défaut génétique du transport des acides aminés dibasiques par les épithéliums du rein et de l'intestin. La cystine étant le plus faiblement soluble de tous les acides aminés, la concentration excessive des urines en cystine non réabsorbée au niveau du tube contourné proximal entraîne la formation de calculs. La cystinurie représente 1 à 2 % des calculs observés chez l'adulte, et près de 10 % de ceux observés chez l'enfant. L'affection est transmise sous forme autosomique récessive, ce qui explique le rôle favorisant de la consanguinité. Seuls les sujets homozygotes sont atteints de lithiase, car l'excrétion de cystine atteint chez eux 800 à 1 200 mg/j (soit 3,4 à 4,8 mmol). La solubilité de la cystine dans l'urine est, au maximum, de 250 mg/L jusqu'à un pH de 6,5, tandis qu'elle augmente jusqu'à 800 mg/L à un pH de 7,5. Les calculs ne sont pas radiotransparents, mais faiblement radio-opaques, en « taches de

bougie ». Le diagnostic peut être affirmé immédiatement par l'examen du sédiment urinaire, montrant de larges cristaux hexagonaux de cystine. En l'absence de traitement adéquat, l'évolution se fait vers une lithiase multirécidivante, parfois pseudocoralliforme, pouvant entraîner la destruction fonctionnelle des reins.

Le traitement repose sur la dilution et l'alcalinisation des urines. La diurèse doit être maintenue au-dessus de 3 L/24 h. Le bicarbonate de sodium est utilisé à la dose de 12 à 18 g/j, selon le poids corporel du patient, de manière à maintenir le pH des urines au voisinage de 7,5 mais en évitant de dépasser un pH de 8. Lorsque ces mesures ne suffisent pas à éviter la réapparition de calculs, on a recours à la D-pénicillamine (Trolovol®) ou à l'alpha-mercaptopropionylglycine (Acadione®), ces sulfhydryles formant avec la cystine un disulfure mixte 50 fois plus soluble que la cystine elle-même. Le traitement prophylactique est d'autant plus important à maintenir de manière régulière que les calculs de cystine sont souvent résistants à la LEC.

● **Lithiase d'infection**

La fréquence de la lithiase d'infection, caractérisée par la présence de phosphate ammoniacomagnésien (ou struvite) et de carbapatite, a très sensiblement diminué dans tous les pays industrialisés au cours des dernières décennies. À l'heure actuelle, les calculs d'infection représentent moins de 2 % des calculs observés dans notre pays, l'incidence restant plus fréquente dans le sexe féminin, de même que celle des infections pyélonéphritiques. Le facteur lithogène est la présence d'une infection urinaire par un germe possesseur d'une uréase, tel que le groupe des *Proteus* ou *Ureaplasma urealyticum*. La précipitation du phosphate ammoniacomagnésien et de la carbapatite est due à l'extrême alcalinité des urines, secondaire au clivage de l'urée en ammoniacque sous l'effet de l'uréase. Le développement des calculs peut être considérable, avec des ramifications dans toutes les tiges calicelles, réalisant l'aspect caractéristique de calcul coralliforme. Grâce aux techniques d'imagerie moderne, nombre de calculs d'infection sont décelés à un stade plus précoce et se prêtent à un traitement par chirurgie percutanée combinée à la lithotritie extracorporelle, les interventions chirurgicales classiques étant réservées aux calculs très ramifiés. La tomodensitométrie hélicoïdale (scanner spiralé) avec reconstruction des images en trois dimensions est précieuse pour préciser le volume et la localisation des calculs volumineux, surtout lorsqu'ils sont associés à une anomalie anatomique des reins. Le traitement repose sur l'ablation complète de la masse lithiasique, et sur l'éradication de l'infection par un traitement antibactérien adapté et prolongé. La recherche de facteurs métaboliques sous-jacents, qui ont pu servir d'amorce au calcul secondairement surinfecté, est indispensable.

● **Lithiase de 2,8-dihydroxyadénine (2,8-DHA)**

Cette affection rare, mais redoutable, est due à un déficit en adénine phosphoribosyltransférase, transmis sur le mode autosomique récessif. Elle entraîne l'accumulation de 2,8-DHA et la formation

de calculs récidivants, radiotransparents, associés à des dépôts intraparenchymateux de cristaux de 2,8-DHA. Le diagnostic est fréquemment méconnu, l'analyse des calculs par les méthodes chimiques conventionnelles fournissant constamment un diagnostic erroné de lithiase urique. Or, à la différence de l'acide urique, la 2,8-DHA est totalement insensible à l'alcalinisation, et le seul traitement efficace est la prescription d'allopurinol. Le diagnostic repose sur l'étude en spectrophotométrie infrarouge des calculs ou des cristaux urinaires. Un traitement précoce par l'allopurinol est indispensable pour éviter l'évolution vers l'insuffisance rénale.

● Lithiases médicamenteuses

Les lithiases médicamenteuses représentent près de 1 % de l'ensemble des calculs. Les plus fréquemment observées au cours des dernières années étaient les lithiases induites par le triamterène, la glafénine ou le piridoxilate. Ces derniers médicaments ont été retirés de la vente. À l'heure actuelle, les deux principales causes sont en relation avec le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience acquise (VIH). La sulfadiazine, utilisée à fortes doses pour le traitement de la toxoplasmose cérébrale, peut entraîner une précipitation tubulaire massive du sulfamide : la prévention repose sur l'alcalinisation des urines. Les antiprotéases, telles que l'indinavir, sont utilisées depuis 1996 chez les patients VIH-positifs ; la solubilité de l'indinavir étant très faible à un pH supérieur à 5,5, la prévention repose sur l'induction d'une hyperdiurèse dans les heures suivant chaque prise orale de ce médicament, car l'acidification des urines est le plus souvent difficile ou contre-indiquée.

CAS PARTICULIERS

● Lithiase de l'enfant

La lithiase urinaire est beaucoup plus rare chez l'enfant que chez l'adulte. La prépondérance masculine est très nette au cours des 2 premières années de la vie, pour s'atténuer ensuite. La lithiase se révèle le plus souvent par une hématurie ou une pyurie, des accès fébriles ou des douleurs abdominales intenses mais difficiles à localiser. L'échographie est l'examen clé : elle détecte aussi bien les calculs qu'une néphrocalcinose.

L'analyse de la composition d'un calcul, ou des cristaux urinaires, est fondamentale pour le diagnostic étiologique car les lithiases métaboliques (hyperoxalurie primaire, cystinurie, hypercalciurie idiopathique, hyperuricuries de cause génétique) sont fréquentes chez l'enfant. Une uropathie malformative doit être systématiquement recherchée. Une prise en charge en milieu uronéphrologique pédiatrique spécialisé est hautement souhaitable.

● Lithiase et grossesse

La grossesse s'accompagne d'une augmentation de la calciurie, mais celle-ci est contrebalancée par une augmentation simultanée des inhibiteurs de cristallisation (citrate, magnésium et glycoprotéines), si bien que la grossesse ne favorise pas, par elle-même, la formation de calculs.

La plupart des accidents lithiasiques observés en cours de grossesse tiennent à la migration de calculs préexistants. Le premier temps du diagnostic est l'échographie. Le traitement repose sur les analgésiques tels que le phloroglucinol, tandis que l'usage des AINS est formellement contre-indiqué, de même que la lithotritie extracorporelle. En cas de

besoin, une sonde urétérale double J est montée dans l'uretère, sous protection antibactérienne jusqu'à l'accouchement.

● Lithiase et anomalies anatomiques

Les anomalies morphologiques de l'appareil urinaire entraînant une stase des urines favorisent la formation de calculs, notamment le rein en fer à cheval, l'hydronéphrose congénitale par sténose de la jonction pyélo-urétérale, les diverticules caliciels et, surtout les ectasies tubulaires précalicielles ou maladie de Cacchi et Ricci. En fait, il existe presque toujours une anomalie métabolique associée telle qu'une hypercalciurie, qui doit toujours être recherchée et traitée. Dans la maladie de Cacchi-Ricci, l'hyperdiurèse est particulièrement nécessaire, à la fois pour diluer les urines et pour raccourcir leur temps de transit dans les ectasies.

CONCLUSION

Des progrès considérables ont été faits, au cours des dernières années, dans le traitement non opératoire de la lithiase urinaire. Toutefois, la simplification du traitement des calculs apportée par les techniques modernes ne doit pas conduire à négliger l'enquête étiologique. En effet, la lithiase calcique commune tend spontanément à récidiver et il existe des lithiases sévères et récidivantes, pouvant conduire à la destruction fonctionnelle des reins. Une exploration métabolique simple, adaptée au type chimique de la lithiase, est indispensable pour identifier les facteurs lithogènes en cause chez chaque patient et définir les bases du traitement préventif qui permet, aujourd'hui, dans la grande majorité des cas, d'éviter les récurrences lithiasiques et de protéger la fonction des reins.

Paul Jungers : Professeur émérite à la faculté de médecine Necker-Enfants Malades, hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : P Jungers. Lithiase urinaire. Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0495, 2003, 7 p

R É F É R E N C E S

[1] Bataille P, Achard JM, Fournier A, Sebert JL, Laval-Jeantet AM. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991 ; 39 : 1193-1205

[2] Bataille P, Pruna A, Hottelart C, Ghazali A, Oprisin R, Rumpala C et al. Lithiase calcique idiopathique : correction diététique des facteurs de risque métabolique. *Presse Méd* 1998 ; 27 : 218-224

[3] Borghi L, Meschi T, Amato F, Briganti A, Novarini A, Giannini A. Urinary volume, water and recurrences in idiopathic calcium nephrolithiasis: a 5-year randomized prospective study. *J Urol* 1996 ; 155 : 839-843

[4] Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U et al. Comparison of two diets for the prevention of recurrent stones in idiopathic hypercalciuria. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 77-84

[5] Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 833-838

[6] Curhan GC, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Twenty-four hour urine chemistries and the risk of kidney stones among women and men. *Kidney Int* 2001 ; 59: 2290-2298

[7] Daudon M, Jungers P. Monographie sur la lithiase urinaire. *Eurobiologiste* (n° 253-254) 2001 ; 34

[8] Hennequin C, Daudon M, Phung T, Lacour B, Jungers P. Évaluation du risque lithogène dans la lithiase rénale. Intérêt de la mesure de la densité urinaire. *Presse Méd* 1995 ; 24 : 1559-1562

[9] Jungers P, Daudon M, Conort P. Lithiase rénale. Diagnostic et traitement. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 1999

MALADE PORTEUR D'UNE SONDE VÉSICALE À DOMICILE

C BOYER, B BARROU, MO BITKER, C CHATELAIN, F RICHARD

Veiller au maintien d'une diurèse abondante !

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Il n'est pas rare que des patients regagnent leur domicile avec une sonde vésicale. Il peut s'agir :

- de patients inopérables chez qui est posée une sonde à demeure ;
- de patients qui ont une sonde pour une période limitée, en général dans les suites d'une intervention sur les voies urinaires ;
- de patients atteints d'un dysfonctionnement vésical d'origine neurologique qui ne peuvent vider leur vessie que par des sondages répétés.

Quelle qu'en soit l'indication, le sondage vésical expose à un risque infectieux. Il est directement dépendant de la durée du sondage et des soins apportés au patient.

De nombreux travaux ont montré l'incidence élevée des bactériuries chez le malade sondé. À la lumière de ces travaux, **le sondage intermittent apparaît comme la solution la plus séduisante lorsqu'elle est possible, l'idéal étant bien sûr que le patient réalise lui-même les sondages (autosondages)**. Il existe désormais dans le commerce des systèmes de sondes autolubrifiées raccordées à un sac collecteur qui permettent de se sonder dans n'importe quel lieu, avec un minimum de matériel. Il s'agit de sondages propres mais non stériles. À chaque fois que les conditions anatomiques, le niveau intellectuel, et le degré d'habilité du patient le permettent, il faut adopter cette solution. Le risque infectieux est faible et le patient garde son autonomie. Dans le cas contraire, il faut se résoudre à la sonde à demeure.

QUELS SONT LES MÉCANISMES DE L'INFECTION ?

Trois mécanismes principaux de survenue d'une infection urinaire peuvent être incriminés :

- la contamination de la vessie lors du cathétérisme par des germes présents dans l'urètre antérieur et non supprimés par la toilette avant sondage ;
- la propagation des germes cutanés à partir du méat le long de la sonde ;
- la propagation des germes dans la lumière même de la sonde, ce qui souligne l'intérêt de maintenir clos le système de drainage. On a montré ainsi qu'à l'occasion des changements de sonde, la numération des germes était plus élevée sur l'ancienne sonde que sur la nouvelle.

Une fois installée, l'infection est pérennisée par la présence de la sonde qui induit des lésions inflammatoires au niveau de la muqueuse cervicale et de la muqueuse urétrale, et qui peut être à l'origine d'incrustations calcaires (elles apparaissent dès la première semaine après la pose de la sonde), voire de calculs qui représentent autant de nids à germes.

QUELS SONT LES FACTEURS DE RISQUE ?

Le risque de bactériurie ($> 10^5$ germes/mL) dépend de la durée du cathétérisme, de la diurèse, de la stase urinaire, du sexe, de l'âge et de la présence de maladies associées. Plus la diurèse est faible, plus le risque est grand. L'obstruction du système de drainage à un niveau quelconque est

facteur de stase, et donc de pullulation microbienne. Le risque d'infection est deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes, du fait de la brièveté urétrale. Il existe en revanche chez ces derniers un risque d'épididymite aiguë et de prostatite aiguë, et les foyers prostatiques peuvent être à l'origine de récurrence.

COMMENT EN FAIRE LE DIAGNOSTIC ?

La bactériurie est souvent asymptomatique et c'est la pratique d'un examen cyto bactériologique des urines (ECBU) systématique qui la mettra en évidence. Ailleurs, elle peut être à l'origine d'une fièvre à 38-38,5 °C. **Chez l'homme, la survenue d'une épididymite ou d'une prostatite est de diagnostic facile si on a le réflexe d'examiner les organes génitaux et de réaliser un toucher rectal.**

L'interprétation de l'ECBU ne présente que peu de particularités, si ce n'est qu'une leucocyturie sans infection est possible du fait de la présence d'un corps étranger. La présence de bactériurie à une concentration insuffisante pour porter le diagnostic d'infection urinaire est souvent annonciatrice d'une véritable infection, survenant alors dans les 24 à 72 heures suivantes.

Le germe le plus souvent rencontré est *Escherichia coli*. Il faut toutefois se méfier lorsque les patients viennent de séjourner à l'hôpital. Ils peuvent être porteurs de germes multirésistants, bien connus de nos services hospitaliers : *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*.

Les principales mesures de prévention de l'infection sur sonde sont d'ordre « mécanique ». On peut les énumérer comme suit :

- ✓ respecter les précautions d'asepsie lors de la pose de la sonde ;
- ✓ utiliser des sondes en silicone dès que la durée prévisible du sondage excède 48 heures. Elles sont en effet mieux tolérées par l'urothélium et l'on connaît le rôle des microtraumatismes muqueux dans la genèse des infections urinaires ;
- ✓ choisir des sondes de calibre adapté au diamètre urétral. Des sondes de trop fort calibre gênent l'écoulement des sécrétions périurétrales qui stagnent puis s'infectent ;
- ✓ veiller au maintien d'une diurèse abondante (3 L/j). On ne répétera jamais assez ce conseil, notamment aux personnes âgées dont la sensation de soif est amoindrie et pour lesquelles l'eau représente véritablement un médicament ;
- ✓ utiliser un système de drainage clos muni d'une prise latérale pour prélèvement d'urines, ainsi que d'une poche collectrice vidangeable et munie d'un système antireflux. Il faut impérativement limiter le nombre de déconnexions ;
- ✓ veiller à ce que le sac collecteur reste déclive dans toutes les situations, même lorsque le patient se déplace ;
- ✓ veiller à ce que ne survienne aucune coudure de la tubulure ;
- ✓ réaliser des soins de sonde quotidiens avec nettoyage soigneux de la région du méat, zone d'extériorisation des sécrétions urétrales qui s'écoulent le long de la sonde ;
- ✓ changer enfin régulièrement la sonde (une fois par mois) lorsqu'elle est à demeure.

PEUT-ON LIMITER LE RISQUE INFECTIEUX ?

Il existe un consensus concernant l'**abstention thérapeutique en cas de bactériurie asymptomatique**. Un traitement n'entraînerait qu'une amélioration temporaire et favoriserait l'émergence de germes résistants.

COMMENT RÉALISER LES CHANGEMENTS DE SONDE ?

La sonde doit être changée une fois par mois. Il est recommandé de pratiquer un ECBU 24 ou 48 heures auparavant. En cas de complication infectieuse, la connaissance du germe et de sa sensibilité permet d'instaurer très précocement un

traitement adapté. Sauf anomalie anatomique de l'urètre, le changement de sonde est un geste facile qui peut être réalisé par tout médecin non urologue si les conditions d'asepsie sont respectées.

QUELLE SURVEILLANCE EXERCER ?

Il s'agit d'une question difficile. On oscille perpétuellement entre le risque de trop en faire et celui de voir sa vigilance se relâcher devant une situation chronique.

La surveillance bactériologique des urines doit être régulière, même si aucun traitement n'est préconisé. En cas de complication infectieuse sévère, la connaissance du germe permet de gagner un temps précieux. **Il est donc conseillé de**

faire un ECBU avant chaque changement de sonde. Une fréquence plus élevée n'est pas justifiée, sauf cas particulier.

La sonde à demeure est source d'incrustation (cf supra), voire de calcul vésical. Il faut notamment y penser en cas de recrudescence des complications infectieuses ou de l'apparition de nouveaux germes. Un cliché sans préparation centré sur la vessie peut permettre d'en faire le diagnostic si elles sont suffisamment volumineuses et il n'est pas déraisonnable d'en faire faire un tous les 6 à 12 mois. S'il est normal et qu'un doute persiste, il ne faut pas hésiter à réadresser le patient à son urologue pour explorer (ou réexplorer) l'appareil urinaire par une uréthrocystoscopie, voire une urographie intraveineuse.

Christian Boyer : Ancien chef de clinique-assistant.

Benoît Barrou : Praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

Marc-Olivier Bitker : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

Christian Chatelain : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

François Richard : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

Service d'urologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Boyer, B Barrou, MO Bitker, C Chatelain et F Richard. Malade porteur d'une sonde vésicale à domicile. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0686, 1999, 2 p*

NÉPHROLOGIE PRATIQUE : COMMENT INTERPRÉTER UNE PROTÉINURIE, UNE HÉMATURIE, UNE ANOMALIE DE LA NATRÉMIE

H IZZEDINE

Un geste simple et presque constamment effectué durant notre activité professionnelle reste la bandelette urinaire. Mais exploitons-nous correctement les informations qu'elle nous délivre ?

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : protéinurie, hématurie, hypernatrémie, hyponatrémie.

PROTÉINURIE

● Introduction

La présence d'une protéinurie est toujours le témoin d'une anomalie fonctionnelle ou d'une lésion organique rénale. La protéinurie est généralement asymptomatique, si bien que sa recherche doit être systématique. Toutes les néphropathies peuvent, au cours de leur évolution, s'accompagner de protéinurie. Si la relation étiologique est habituellement facile à faire lorsque la protéinurie est découverte au cours de situations pathologiques connues (maladies métaboliques ou immunologiques, uropathies malformatives, infections urinaires, hypertension artérielle...), il en va tout autrement en présence d'une protéinurie de découverte fortuite et cliniquement isolée.

L'évaluation quantitative de la protéinurie fournit d'emblée des renseignements importants. Quelques examens simples permettent ensuite d'obtenir le plus souvent une orientation étiologique satisfaisante et de programmer alors les investigations spécialisées éventuellement nécessaires.

À retenir :

- ✓ La protéinurie est la manifestation la plus fréquente des maladies rénales.
- ✓ Les bandelettes urinaires permettent de dépister facilement la protéinurie mais l'examen de référence pour la quantification est la mesure de la protéinurie sur 24 heures.
- ✓ Lorsque la protéinurie est importante, les patients décrivent souvent les urines comme troubles et remarquent la présence de mousse, secondaire à la présence de protéines dénaturées.
- ✓ L'existence d'une protéinurie à un dosage pondéral contrastant avec une bandelette urinaire négative doit faire évoquer une protéinurie constituée de chaînes légères d'immunoglobulines.
- ✓ L'association protéinurie + hématurie microscopique doit faire évoquer une pathologie glomérulaire.
- ✓ La protéinurie est un facteur de risque cardiovasculaire indépendant.

● Rappel physiologique

Les protéines retrouvées dans les urines ont presque toujours une origine plasmatique. Elles sont habituellement filtrées par le glomérule, puis en grande partie réabsorbées par endocytose et détruites dans les cellules tubulaires.

Le glomérule constitue une barrière qui laisse passer les protéines en fonction de trois critères :

- leur taille : poids moléculaire (PM), valeur-seuil : 60 000 ;
- leur charge électrique (négative) : elles sont repoussées par la membrane basale glomérulaire ;
- les conditions hémodynamiques locales.

Les cellules tubulaires sont capables de cataboliser par digestion intracellulaire lysosomale les protéines réabsorbées ; 1 % de ces protéines, non réabsorbé est retrouvé dans l'urine définitive et constitue la protéinurie physiologique.

● Protéinurie physiologique

Physiologiquement, il existe une protéinurie de très faible abondance. Chez les sujets normaux, cette protéinurie physiologique est d'environ 40-80 mg/j avec une valeur supérieure haute inférieure à 150 mg/ 24 heures. Cette protéinurie est composée pour moins de 10 mg/j d'albumine vraie, pour 30 à

Tableau I. – Protéinurie physiologique.

- débit < 150 mg/jour
- en moyenne 80 mg/jour
- dont 0 à 30 mg/jour d'albumine (« microalbuminurie »)
- usuellement non détectée par les bandelettes réactives
- composition
- 60 % de protéines plasmatiques : 1/3 d'albumine, 2/3 de globuline
- 40 % de protéines d'origine tubulaire et urinaire :
- mucoprotéine de Tamm-Horsfall
- déchets protéolysés de provenance urogénitale

50 mg/j de mucoprotéine de Tamm-Horsfall (protéine synthétisée et sécrétée spécifiquement dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et ajoutée à l'urine après la filtration glomérulaire ; cette protéine joue un rôle important puisqu'elle constitue la matrice de la plupart des cylindres urinaires), et enfin moins de 20 mg/j d'immunoglobulines et de fragments d'immunoglobulines et d'autres protéines de petit poids moléculaire (tableau I).

● Protéinuries pathologiques

Dans un certain nombre de situations pathologiques, la barrière de filtration glomérulaire est altérée et laisse passer dans l'urine des quantités importantes de macromolécules, dont notamment des protéines. Cette quantité anormale de protéines retrouvée dans l'urine définit la protéinurie (> 150 mg/j) qui peut avoir plusieurs mécanismes et significations :

- une protéinurie constituée principalement de protéines de faible PM, qui passent normalement le filtre glomérulaire, correspond :
 - soit à un défaut de réabsorption tubulaire (syndrome de Fanconi, néphropathie tubulo-interstitielle chronique) ;
 - soit à un excès de production de ces petites protéines (chaînes légères du myélome...) ;

■ une protéinurie constituée principalement de protéines passant très peu physiologiquement le filtre glomérulaire (albumine ± globulines de PM > 60 000) témoigne d'une néphropathie glomérulaire.

Mesures de la protéinurie

■ Bandelette urinaire réactive

À n'utiliser que sur un échantillon d'urine fraîchement émise.

Positivité si virage du jaune au vert.

Une échelle colorimétrique permet une cotation semi-quantitative (de une à quatre croix).

Seule la présence d'albumine est détectée. Les globulines et les chaînes légères ne sont pas reconnues par le test.

Il existe de nombreux faux-positifs :

- réactif vieux ou mal conservé ;
- urines très alcalines ;
- présence d'antiseptique (ammonium quaternaire) dans le bocal ;
- contamination du recueil par les sécrétions vaginales chez la femme ;
- examen iodé récent (moins de 24 heures).

La bandelette ne détecte que les albuminuries supérieures à 20 mg/dL.

En pratique, protéinurie positive à une croix = 300 mg/j, protéinurie à deux croix = 1 g/j, protéinurie à trois croix ≥ 3 g/j.

■ Protéinurie des 24 heures

La protéinurie peut être recherchée par bandelette urinaire sur un échantillon. Cependant, le dosage de la protéine sur une période de 24 heures doit être systématique pour toute recherche de protéinurie. Cette recherche doit être faite comme suit : première diurèse du matin éliminée, collecte de toutes les urines des 24 heures jusqu'au lendemain, miction avec vidange complète le lendemain à la même heure conservée.

■ Microalbuminurie

Normalement, l'albumine dans les urines est excrétée à un taux de 20 µg/min. Dans certaines conditions pathologiques telles que la néphropathie diabétique au stade incipiens, le taux d'albuminurie varie entre 20 et 200 µg/min.

La recherche de la protéinurie est importante, elle oriente le diagnostic. De plus, elle constitue un facteur de risque cardiovasculaire indépendant, même chez les patients non diabétiques. Pour estimer le risque d'événements cardiovasculaires chez des patients à haut risque tels que les diabétiques et chez d'autres patients (non diabétiques), une cohorte a été suivie de 1994 à 1999 comportant 5 545 patients, âgés de plus de 55 ans avec au moins un facteur de risque pour 3 498 d'entre eux. La microalbuminurie a été détectée chez 32,6 % (1 140) des diabétiques et chez 14,8 % (823) de non-diabétiques.

Le risque relatif (r) était de :

- pour les principaux événements cardiovasculaires : 1,83 ;
- pour toute cause de décès : 2,09 ;
- pour toute hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive : 3,23.

En outre, dans les populations générales et d'hypertendus, la microalbuminurie est commune et

Tableau II. – Protéinurie orthostatique : critères diagnostiques.

• **Terrain : adolescent, longiligne, en période de croissance**

• **Caractère strictement isolé de la protéinurie**

- pas d'antécédents uronéphrologiques personnels ou familiaux

- examen somatique normal (notamment pas d'œdèmes ni HTA)

- fonction rénale normale

- sédiment urinaire : ni hématurie ni leucocyturie

- pas d'uropathie décelable : UIV normale

• **Caractère orthostatique de la protéinurie**

- Technique

le matin au réveil : miction en clinostatisme et jeter les urines

décubitus strict de 2 heures et miction en clinostatisme = échantillon 1

orthostatisme de deux heures et miction = échantillon 2

- Résultat

échantillon 1 = protéinurie nulle

échantillon 2 = protéinurie positive (1 à 2 g/L !)

• **Survenue peu avant la puberté et disparition avec l'arrêt de la croissance (après 20 ans)**

HTA : hypertension artérielle ; UIV : urographie intraveineuse.

a été associée à un profil athérogène. De plus, l'albuminurie, même à concentration physiologique (limite supérieure de la normale) chez des hommes hypertendus est associée à un profil cardiovasculaire et métabolique défavorable sur 186 patients hypertendus essentiels à fonction rénale normale, jamais traités, glucose-tolérants, normoalbuminuriques par rapport aux trois quarts inférieurs (albuminurie 6,3 et 9,4 mg/min), les patients avec 15 mg/min de l'albuminurie (albuminurie normale à normale haute) ont eu une plus grande hypertrophie ventriculaire concentrique, un indice de masse corporelle plus élevé (BMI pour *body mass index*) plus élevé, des niveaux d'insuline à jeun accrus, une sensibilité à l'insuline réduite.

Il est avancé qu'un dysfonctionnement endothélial est le phénomène fondamental pour expliquer la microalbuminurie d'une part, et le risque cardiovasculaire d'autre part. À cet égard, la perte du glycoaminoglycan de sulfate d'héparine pourrait être un mécanisme physiopathologique important.

Caractéristiques de la protéinurie

■ Caractères de la protéinurie.

La protéinurie est-elle permanente ?

Une protéinurie **transitoire** ou intermittente ne nécessite pas d'explorations complémentaires. Ces protéinuries sont de loin les plus fréquentes : 4 à 7 % des consultations de médecine générale. Elles justifient de vérifier le dosage des protéines dans les urines sur un nouvel échantillon. Une fièvre, un exercice physique important, une infection urinaire, l'administration de médicament vasopressif, la perfusion d'albumine peuvent majorer une protéinurie de 1 g par 24 heures environ.

La protéinurie **orthostatique** (tableau II) se définit par l'excrétion de protéines dans les urines lorsque le

Tableau III. – Protéinurie permanente : examens complémentaires.

Biologiques courants

- Électrophorèse des protéides sanguins
 - hypoalbuminémie (syndrome néphrotique) ?
 - gammopathie monoclonale ?
- Ionogramme sanguin
- Glycémie
- Numération sanguine
- Créatininémie
- Étude du sédiment urinaire par bandelette réactive hématurie ? leucocyturie ?

Imagerie rénale

- Échographie rénale et cliché d'ASP
 - vérifient l'absence de dilatation des voies excrétrices
 - mesurent la taille des reins et repèrent les contours (en vue d'une éventuelle biopsie)
 - UIV si uropathie suspectée, après vérification de la fonction rénale, en l'absence de protéinurie de Bence Jones, et en première partie de cycle chez la femme

Biologiques de seconde intention

- Électrophorèse des protéines urinaires
 - pour dépister une protéinurie monoclonale+++
 - pic étroit isolé dans la région des β- ou gammaglobulines
 - correspond le plus souvent à des chaînes légères d'Ig au cours d'un myélome
 - la monoclonalité sera prouvée par immunofixation
 - pour distinguer (mais test imparfait)
 - protéinurie glomérulaire : riche en albumine (> 40 %)
 - protéinurie tubulaire : riche en globulines (albumine < 60 %)
 - β2-microglobulinurie
 - petite protéine de 11 900 Da
 - sert de marqueur de tubulopathie proximale
 - retinol binding protein, lysozymurie et aminoacidurie sont moins utilisés

ASP : abdomen sans préparation ; UIV : urographie intraveineuse ; Ig : immunoglobuline.

sujet est en position debout. Elle disparaît lorsque le patient est en décubitus prolongé avant le recueil des urines. Le mécanisme de cette affection est inconnu mais probablement lié à des anomalies de la paroi glomérulaire. Elle se caractérise par :

- l'atteinte des sujets jeunes, souvent des adolescents (< 20 ans) ;
- un faible débit (1 à 2 g par 24 heures) ;
- un sédiment urinaire normal ;
- son caractère spontanément résolutif ;
- la normalité de la voie excrétrice.

Une fois ce diagnostic établi chez un adolescent protéinurique, il convient d'être rassurant, aucune mesure thérapeutique n'est de mise.

Lorsque la protéinurie est permanente et non liée à l'orthostatisme, elle témoigne d'une pathologie rénale ou systémique.

■ Typier la protéinurie permanente : quel est le type de protéine excrétée ?

L'examen essentiel qui permet de déterminer le type de protéine excrétée dans les urines est l'électrophorèse des protéines urinaires (tableau III).

Une protéinurie est dite **glomérulaire** si l'albumine est la protéine principalement éliminée dans les urines. Elle est **tubulaire** s'il existe dans les urines des protéines de plus faible poids moléculaire.

L'électro- et l'immunoélectrophorèse des urines permettent également de rechercher la présence d'une protéinurie monoclonale secondaire à la synthèse d'une immunoglobuline par un clone plasmocytaire médullaire dans le cadre d'un myélome.

Protéinuries permanentes

Les protéinuries permanentes peuvent être liées à des modifications hémodynamiques intrarénales, à des protéinuries de surcharge, ou à des protéinuries par dysfonction tubulaire ou glomérulaire.

■ Protéinuries liées à des modifications hémodynamiques intrarénales

Les catécholamines, la rénine plasmatique ou l'angiotensine II sont susceptibles de favoriser le passage des protéines à travers le filtre glomérulaire.

Ce mécanisme est impliqué dans la protéinurie observée dans l'insuffisance cardiaque ou l'hypertension artérielle (HTA), dans les protéinuries orthostatiques, au cours de la grossesse.

■ Protéinuries de surcharge

Ces protéinuries sont constituées de protéines de faible poids moléculaire (entre 20 et 30 kDa), libérées en quantité massive dans la circulation sanguine, librement filtrées par le glomérulaire mais insuffisamment réabsorbées car le processus est saturé au niveau du tube proximal. Dans ces protéinuries de surcharge, la barrière de filtration glomérulaire est initialement intacte et la protéinurie traduit essentiellement l'hyperproduction d'une protéine spécifique en amont du rein.

Augmentation de la charge plasmatique en une protéine :

- librement filtrée par le glomérulaire, car petite ;
- incomplètement réabsorbée par le tubule proximal, dont les possibilités sont dépassées.

Causes :

- une production élevée d'origine tumorale ;
 - chaînes légères d'immunoglobulines au cours du myélome multiple +++ ;
 - lysozyme au cours de certaines leucémies aiguës ;
- un excès de libération dû à un dommage tissulaire :
 - hémoglobine lors des hémolyses aiguës intravasculaires = hémoglobinurie ;
 - myoglobine lors des rhabdomyolyses = myoglobinurie ;
 - amylase lors des pancréatites aiguës = amylosurie.

En pratique, toute protéinurie récente chez un sujet de plus de 50 ans doit faire penser à la possibilité d'un myélome +++ et doit faire pratiquer une électrophorèse des protides urinaires.

■ Protéinuries par dysfonction tubulaire

Le tube contourné proximal réabsorbe et catabolise de très nombreuses protéines plasmatiques, qui ont franchi librement un glomérulaire normal, du fait de leur petite taille et d'un point isoélectrique favorable.

L'existence d'une tubulopathie limite les possibilités de réabsorption et se traduit par un débit urinaire élevé de ces protéines : protéinurie tubulaire.

Causes :

- néphropathies comportant une dysfonction tubulaire proximale ;
 - maladies du tube contourné proximal (syndrome de Fanconi) ;
- les néphropathies tubulo-interstitielles chroniques.

Diagnostic : bêta2-microglobulinurie élevée +++.

Par ailleurs :

- électrophorèse des protéines urinaires : majorité de globulines de petit PM (test diagnostique médiocre) ;
 - protéinurie totale des 24 heures : débit faible (mais atteint parfois 1,5 à 2 g l).

■ Protéinuries par dysfonction glomérulaire

■ Anomalies glomérulaires :

- soit fonctionnelles : perte des charges négatives de la membrane basale glomérulaire (MBG) dans la néphrose lipoïdique ;
- soit organiques : lésions variables de l'endothélium, de la MBG, de l'épithélium.

■ Le débit de la protéinurie est variable :

- abondant, le plus souvent supérieur à 1,5 g/j ;
- débit > 4 grammes/j : néphropathie glomérulaire très probable ;
- parfois faible.

Sélectivité :

- Une fois la néphropathie glomérulaire reconnue, il faut préciser sa présentation syndromique et proposer éventuellement une biopsie rénale :
 - syndrome néphrotique ;
 - syndrome néphrotique aigu ;
 - syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive ;
 - syndrome des hématuries macroscopiques récidivantes ;
 - syndrome de glomérulonéphrite chronique.

● Approche d'évaluation d'une protéinurie

Exclure les protéinuries non pathologiques :

- des urines très concentrées avec une densité supérieure à 1,026 ;
- des urines trop alcalines ;
- une recherche de protéinurie après un exercice physique intense ;
- une recherche de protéinurie au cours d'un épisode fébrile.

Histoire de la maladie et examen physique du patient

- revoir les anciennes investigations, les anciens examens afin de définir l'ancienneté de la protéinurie ;
- faire le test à la recherche d'une protéinurie orthostatique en cas de doute.

Confirmer la protéinurie :

- par la protéinurie des 24 heures ;
- à renouveler pour contrôler sa permanence.

Autres examens en cas de protéinurie positive :

■ regarder le sédiment urinaire, et spécialement la présence d'une hématurie. La présence d'une hématurie mineure quelle qu'en soit la quantité, associée à une protéinurie, oriente vers une atteinte rénale. Cette supposition sera confirmée par l'étude de la morphologie des globules rouges. La présence de globules rouges dysmorphiques dans les urines suggère une pathologie glomérulaire. De même, la présence de cellules-cibles ou globules rouges dans les urines indique une pathologie glomérulaire active ;

■ explorer la fonction rénale avec le dosage de la créatininémie, de l'urée, d'un ionogramme sanguin et une albuminémie, cholestérol et triglycérides ;

■ s'assurer de la normalité de la voie excrétrice. Réaliser une imagerie rénale : une échographie rénale, un abdomen sans préparation (ASP), tomographies rénales, etc ;

■ autres investigations : selon le type de protéinurie et l'allure du sédiment urinaire, l'attitude pratique devant une protéinurie est résumée sur la figure 1, les investigations pouvant conduire jusqu'à la ponction-biopsie rénale.

● Mesures thérapeutiques

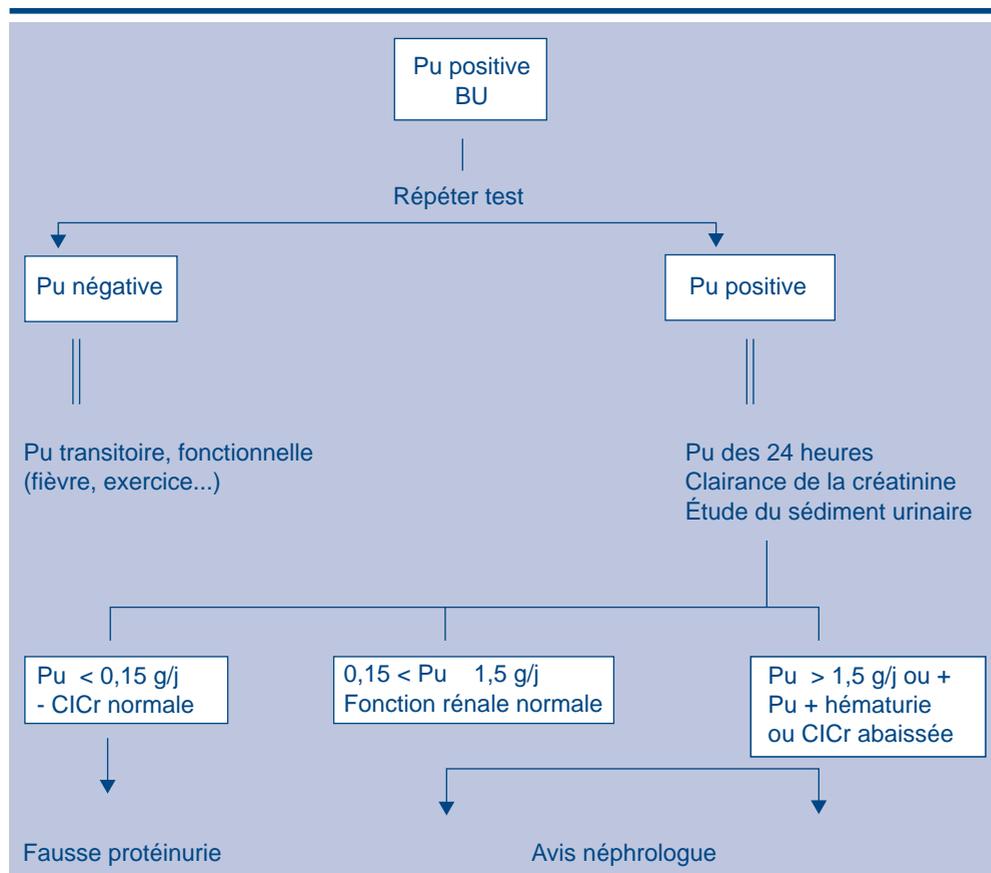
La protéinurie, lorsqu'elle est le symptôme d'une maladie rénale, requiert un traitement spécifique une fois le diagnostic établi, qui peut comporter des immunosuppresseurs (corticostéroïdes et agents cytotoxiques).

Le traitement se fait par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) ou les sartans : ces classes thérapeutiques représentent un outil majeur pour diminuer le débit de la protéinurie et ralentir la dégradation de la fonction rénale. En plus de leur effet antihypertenseur systémique, les médicaments diminuent la pression intraglomérulaire par leur action sur l'artériole efférente.

HÉMATURIE

● Introduction

La présence d'une quantité anormale d'hématies dans l'urine définit l'hématurie. L'hématurie microscopique est par définition invisible à l'œil nu. Elle est dépistée par les bandelettes réactives urinaires, et est définie par la présence de plus de cinq hématies par mm³ d'urine. L'hématurie microscopique asymptomatique est fréquente (2,5 à 3 % pour 20 000 habitants), et représente 10 % des hématuries. L'œil humain perçoit la coloration rosée ou rouge de l'urine pour un débit d'hématies supérieur à 300/mm³ définissant l'hématurie macroscopique. L'hématurie non expliquée par une cause évidente, par exemple une cystite, est un symptôme relativement fréquent. Une hématurie isolée n'est pas dangereuse en elle-même sauf lorsqu'un saignement extraglomérulaire est



1 Prise en charge d'une protéinurie découverte à la bandelette urinaire (BU) chez un adulte. Pu : protéinurie ; CICr ; clairance de la créatinine.

abondant et qu'il est responsable de la formation de caillots obstruant les uretères. Cependant la mise en évidence d'une hématurie a une grande valeur diagnostique car celle-ci peut être le symptôme révélateur d'une maladie rénale ou urologique grave.

● **Est-ce une hématurie ?**
Docteur, j'ai du sang dans les urines

Les critères de reconnaissance d'une hématurie macroscopique ou d'une hématurie microscopique sont donnés dans le tableau IV.

● **L'hématurie étant confirmée, est-elle urologique ou néphrologique ?**

L'origine glomérulaire de l'hématurie si elle est confirmée permet d'éviter la réalisation de certaines explorations urologiques. En revanche, l'affirmation de l'origine glomérulaire de l'hématurie implique que le patient doit être adressé au néphrologue pour discussion de l'indication d'une ponction biopsie rénale (tableau V).

● **Quelles sont les causes les plus fréquentes ?**

Les principales causes d'hématurie sont résumées dans la figure 2 et le tableau VI.

● **Imagerie**

La rentabilité diagnostique de l'imagerie de l'appareil urinaire chez l'adulte augmente avec l'âge, et elle est plus importante avec l'hématurie macroscopique (5 à 23 %) qu'avec l'hématurie microscopique (jusqu'à 14 %). La démarche optimale d'imagerie reste mal établie parce que la majorité des patients ont des signes très minimes. Une urographie intraveineuse ou une échographie rénale à la recherche de calculs, d'une tumeur du rein ou d'une polykystose est généralement effectuée. L'urographie intraveineuse est préférable chez les jeunes patients car elle détecte des lésions, comme l'ectasie canaliculaire précalicelle, qui ne sont pas détectées par l'échographie. Chez les patients qui ont une contre-indication à l'urographie intraveineuse (par exemple allergie au produit de contraste), l'échographie peut être utilisée à la place. Cet examen est moins coûteux mais sa rentabilité diagnostique est plus faible. Les patients jeunes avec une urographie intraveineuse normale ne nécessitent pas d'échographie dans la mesure où cet examen a une très faible valeur diagnostique dans

À retenir :

- ✓ L'hématurie est fréquente et dans la majorité des cas bénigne lorsqu'elle est isolée.
- ✓ La possibilité d'un cancer urologique doit être présente à l'esprit du praticien, surtout chez l'adulte présentant des facteurs de risque (tabac +++).
- ✓ Le traitement par antivitamine K à dose efficace en l'absence de surdosage ne peut pas expliquer une hématurie. Le patient doit être exploré de la même façon qu'en l'absence de traitement anticoagulant.
- ✓ Chez la femme, il faut vérifier que le sang ne provient pas d'un saignement vaginal mêlé aux urines recueillies pour l'examen à la bandelette. Il faut refaire l'examen en dehors des règles.

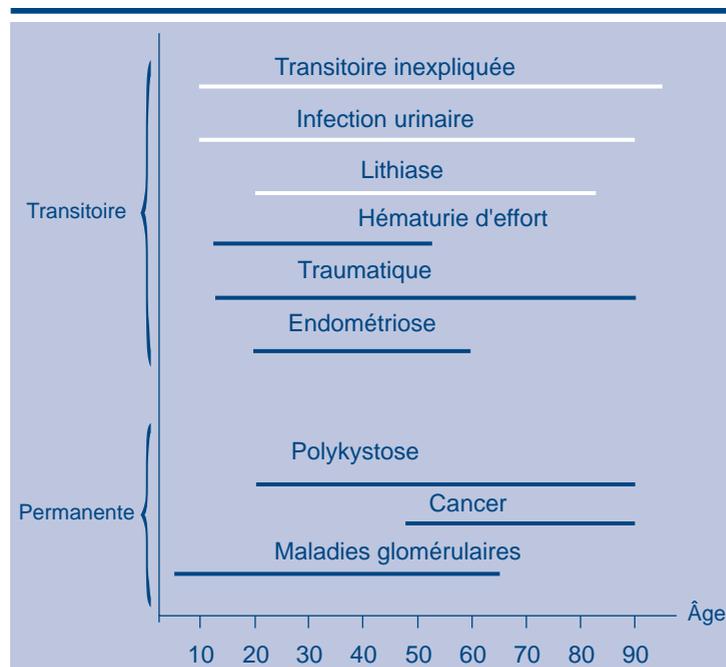
Tableau IV. – Hématurie macroscopique et hématurie microscopique.

Hématurie macroscopique si	Hématurie microscopique si
<ul style="list-style-type: none"> • Émission d'urines foncées ou de couleur rouge • 1 mL de sang dans 1 L d'urine suffit à induire un changement de couleur • L'hématurie peut être continue ou intermittente • la centrifugation permet de vérifier que la couleur n'est pas liée au surnageant (hémoglobine, myoglobine, colorants alimentaires ou médicamenteux) <p>Faux-positifs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'urétrorragie : saignement en dehors des mictions • Urines colorées par des pigments : <ul style="list-style-type: none"> - alimentaires : betteraves, choux rouge, myrtilles - médicamenteux : rifampicine, métronidazole, phénindine, laxatifs - humaines : hémoglobine, myoglobine, bilirubine 	<ul style="list-style-type: none"> • Présence de plus de 5 globules rouges par mm³ dans le sédiment urinaire, > 5 000/mL ou /min au compte d'Addis • Les bandelettes urinaires sont aussi sensibles que l'examen du sédiment urinaire mais sont moins spécifiques (plus de faux-positifs) • un examen des urines à la bandelette négatif exclut l'existence d'une hématurie, mais la présence d'hématies lysées dans les urines peut positiver faussement la bandelette <p>Faux-positifs à la bandelette :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobinurie • Myoglobinurie • Antiseptiques

Tableau V. – Hématurie urologique et hématurie néphrologique.

Urologique
<ul style="list-style-type: none"> • Il s'agit le plus souvent d'une hématurie macroscopique • Plusieurs éléments cliniques évoquent d'emblée un saignement de cause urologique <ul style="list-style-type: none"> - des douleurs - des troubles mictionnels - des dépôts/caillots urinaires - pyurie associée - une chronologie particulière de l'hématurie au cours de la miction
<p>interrogatoire ± visualisation d'une miction fractionnée</p> <ul style="list-style-type: none"> • hématurie terminale = cause vésicale • hématurie initiale = cause uréthroprostatique <p>NB : une hématurie totale n'est pas forcément urologique et n'a aucune valeur localisatrice</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absence d'hématies urinaires déformées • Présence d'indices cliniques en faveur d'une uropathie • Les principales hématuries urologiques sont les lithiases et les tumeurs • Le caillottage des voies urinaires doit être évité en entretenant une hyperdiurèse • Anomalies d'allure lithiasique ou tumorale sur l'échographie et/ou l'urographie intraveineuse • Un traitement spécifique adapté sera proposé (traitement d'une lithiase, d'une tumeur bénigne ou maligne, d'une infection)
Néphrologique
<p>Il s'agit d'une hématurie (microscopique ou macroscopique)</p> <ul style="list-style-type: none"> - « isolée » = pas de douleurs, pas de troubles mictionnels, pas de caillots ou dépôts - « totale » = lorsqu'elle est macroscopique <ul style="list-style-type: none"> • Les causes urologiques évoquées ci-contre restent possibles • Il faut ajouter les néphropathies • Hématies urinaires déformées ± cylindres hématiques • ± protéinurie, HTA, insuffisance rénale • Les principales néphropathies causales sont glomérulaires • L'intérêt d'une biopsie rénale devra être discuté

HTA : hypertension artérielle.



2 Principales causes d'hématurie en fonction de l'âge. En jaune, les causes les plus fréquentes.

ce contexte. Les sujets plus âgés peuvent être explorés d'abord par l'échographie qui est supérieure pour la visualisation des petites tumeurs du rein. La réalisation d'un scanner ou d'une résonance magnétique nucléaire (RMN) n'est habituellement pas nécessaire dans le cadre de cette évaluation initiale.

● Indications de la cystoscopie

Les indications de la cystoscopie lorsque l'urographie intraveineuse et l'échographie sont

négatives restent mal définies. La valeur diagnostique de cet examen est très faible chez les hommes en dessous de 40 ans et chez les femmes à faible risque. D'une façon générale, la cystoscopie est recommandée chez les patients à risque de cancer de la vessie : hommes de plus de 50 ans et ceux qui ont des facteurs de risque spécifiques, comme l'utilisation prolongée et importante de phénacétine, les gros fumeurs, l'exposition à certains colorants ou l'administration prolongée de cyclophosphamide (tableau VII).

Tableau VI. – Causes fréquentes d'hématurie microscopique isolée.

Pathologies rénales
<ul style="list-style-type: none"> - Néphropathies à IgA - GN membranoproliférative - GN à dépôts de C₃ - Néphropathie lupique - Purpura rhumatoïde - Syndrome de Goodpasture - Vasculite rénale - Hématurie bénigne - Maladie des membranes basales fines - Syndrome d'Alport - Néphropathie interstitielle - Néphropathie des analgésiques - Pyélonéphrite - Néphropathie drépanocytaire - Polykystose rénale - Kyste rénal isolé (?) - Traumatisme/chirurgie rénale - Biopsie rénale - Exercice physique - Dépôts artériolaires de C₃ - Embolie ou thrombose artérielle - Thrombose veineuse rénale - Malformations artérielles ou veineuses - Fistule artéroveineuse - Nutcracker syndrome
Pathologies urinaires
<ul style="list-style-type: none"> - Traumatisme/Chirurgie - Néoplasie - Uropathie obstructive - Kystes - Varices/Télangiectasie - Nécroses papillaires - Périurétérite - Urétérocèle - Endométriose - Infection - Bilharziose - Irradiation - Diverticule - Cystite iatrogène - Hématurie a vacuo - Prostatite - Adénome prostatique - Urétérite - Prolapsus uréthéral - Ulcère du méat - Condylome - Corps étranger - Cathéter - Exercice
Anomalies de la coagulation
<ul style="list-style-type: none"> - Troubles plaquettaires - Déficit en facteur de la coagulation - Traitement anticoagulant

IgA : immunoglobulines A ; GN : glomérulonéphrite.

La combinaison d'une échographie négative et d'une cystoscopie négative est habituellement suffisante pour exclure un cancer de l'appareil urinaire. Cependant un cancer peut se révéler secondairement dans quelques cas. Ce risque de cancer d'apparition ultérieure est estimé à environ 1 % à 3 ou 4 ans chez les sujets âgés. Chez les sujets tout particulièrement à risque, une cytologie urinaire peut être réalisée initialement puis à intervalle régulier, par exemple tous les 6 mois. Un scanner permet aussi de trouver des petites tumeurs qui

Tableau VII. – Facteurs de risque de cancers urothéliaux.

Carcinogènes chimiques
- exposition professionnelle au colorants et au caoutchouc
- tabac
- cyclophosphamide
- phénacétine
- « herbes chinoises »
Inflammation chronique
- schistosomiase
- leucoplakie
- diverticule vésical
- extrophie vésicale

n'ont pas été détectées par les autres examens. Une autre attitude est de répéter l'échographie et la cystoscopie à 1 an chez les patients à haut risque chez lesquels l'hématurie persiste. Inversement chez les patients à faible risque avec une hématurie microscopique persistante, un simple suivi est suffisant avec des examens urinaires périodiques.

La cystoscopie est également indiquée dans les rares situations où une hématurie macroscopique intermittente ou persistante est inexpliquée. Il est alors possible lors de cet examen de déterminer si le saignement provient de la vessie ou de l'un ou des deux uretères. Un saignement unilatéral oriente vers une malformation artérioveineuse, une fistule ou des varices veineuses.

● **Attitudes pratiques en cas d'hématurie**

Les figures 3, 4, 5 résument différentes attitudes face à une hématurie macroscopique, ou microscopique isolée.

DYSNATRÉMIES

Questions

Madame X vient vous voir et vous dit :

Docteur, je ne bois presque plus (de l'eau) car j'ai trop d'eau dans les jambes (œdèmes).

Monsieur X vous consulte :

Docteur, voyez-vous j'ai réduit ma consommation en sel car dans mon bilan, le sodium est à 150 mmol/L.

Que pensez-vous de ces interprétations ?

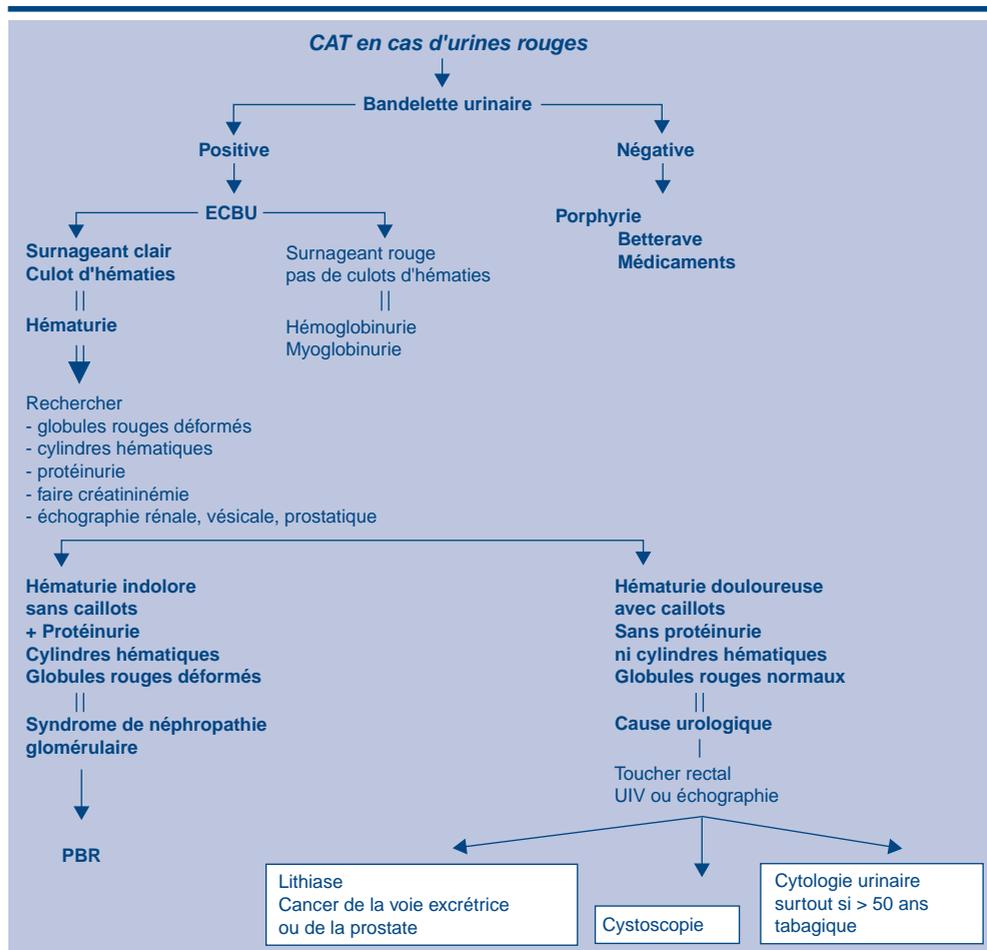
Que répondez-vous ?

● **Rappels physiologiques**

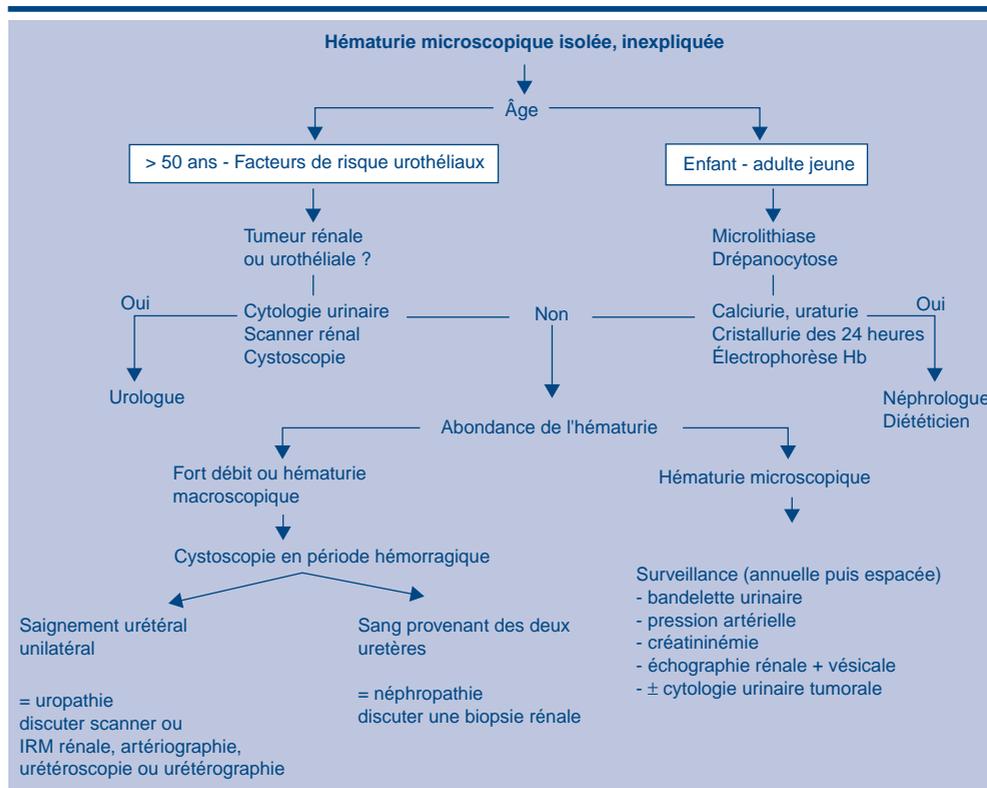
Clinique

La natrémie reflète l'état d'hydratation intracellulaire et donc le bilan hydrique d'où :

- hyponatrémie : = hyperhydratation intracellulaire ;



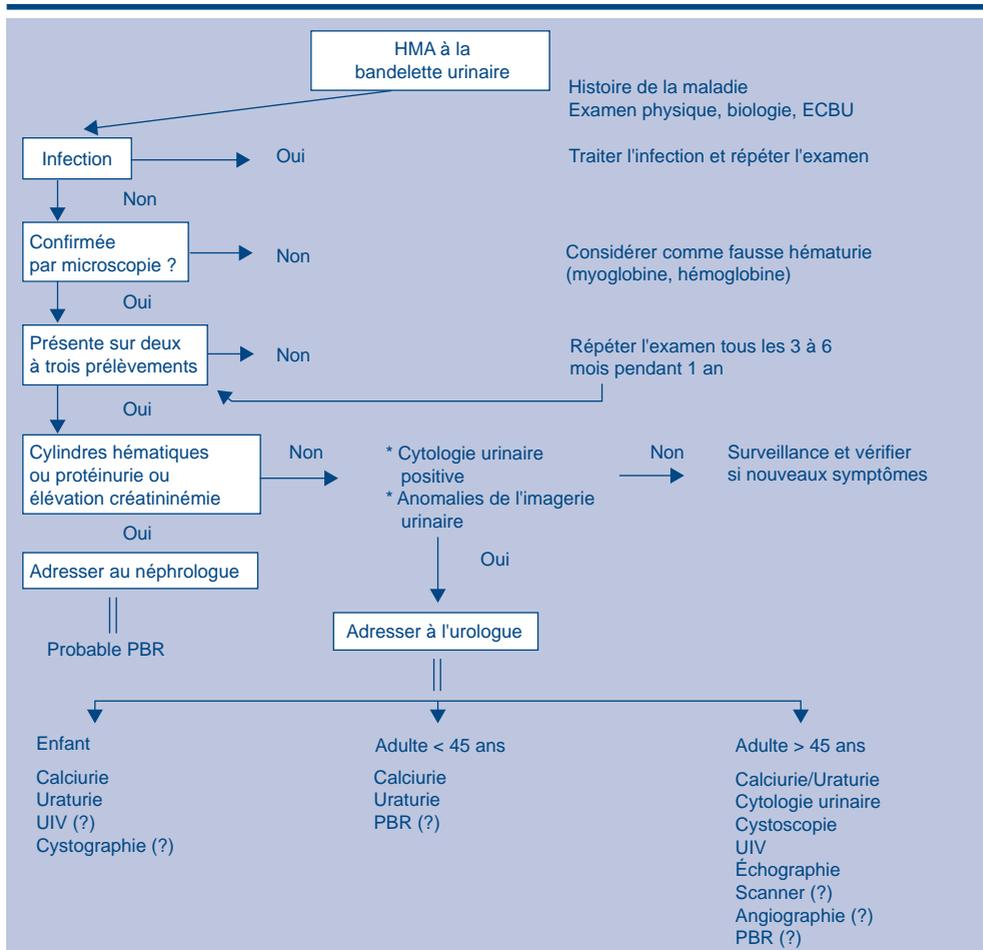
3 Conduite à tenir (CAT) en cas d'urines rouges. ECBU : examen cyto bactériologique des urines ; UIV : urographie intraveineuse ; PBR : ponction-biopsie rénale.



4 Hématurie microscopique isolée, inexpliquée. IRM : imagerie par résonance magnétique.

- bilan hydrique positif ; la sanction thérapeutique : restriction hydrique ;

- hypernatrémie : = déshydratation intracellulaire ;



5 Hématurie microscopique asymptomatique (HMA) de l'adulte. ECBU : examen cyto bactériologique des urines ; UIV : urographie intraveineuse ; PBR : ponction-biopsie rénale.

= bilan hydrique négatif ;
la sanction thérapeutique : apport d'eau.

La volémie
reflète l'état d'hydratation extracellulaire
et donc le stock sodé

d'où :

- les œdèmes ;
- = hyperhydratation extracellulaire ;
- = stock sodé positif ;
- la sanction thérapeutique = régime sans sel ;
- l'hypotension, le pli cutané
- = déshydratation extracellulaire ;
- = stock sodé négatif ;
- la sanction thérapeutique = apport de sel.

Calcul de la fraction excrétée du sodium

$$FE Na = (Una \times PCr \times 100) / (Pna \times UCr)$$

où : Una est la natriurèse ; PCr est la créatininémie ; Pna est la natrémie ; UCr est la créatininurie.

Exemple :

Natrémie = 140 mmol/L

Natriurèse = 40 mmol/L

Créatininémie = 352 mmol/L

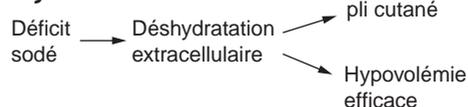
Créatininurie = 12,3 mmol/L

$$FE Na = (40 \times 352 \times 100) / (140 \times 12,3) = 0,82 \%$$

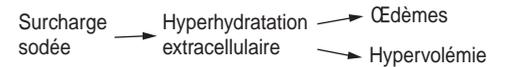
Toute élévation de la température d'un degré augmente les pertes insensibles d'environ 500 mL/j.

● **Troubles du bilan sodé**

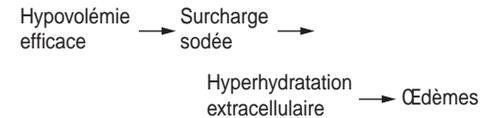
Déficit sodé



Surcharge sodée hypervolémique (ou primitive)

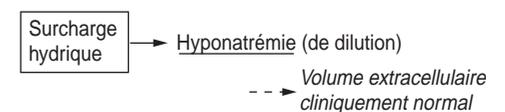


Surcharge sodée hypovolémique (ou secondaire)

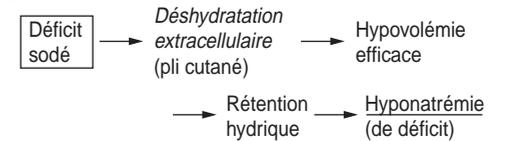


● **Différents mécanismes de l'hyponatrémie hypotonique**

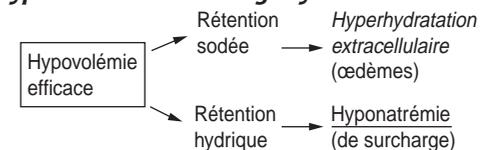
Hyponatrémie de surcharge hydrique primitive



Hyponatrémie de déficit sodé



Hyponatrémie de surcharge hydrosodée



● **Conduite à tenir devant une dysnatrémie (fig 6, 7, 8)**

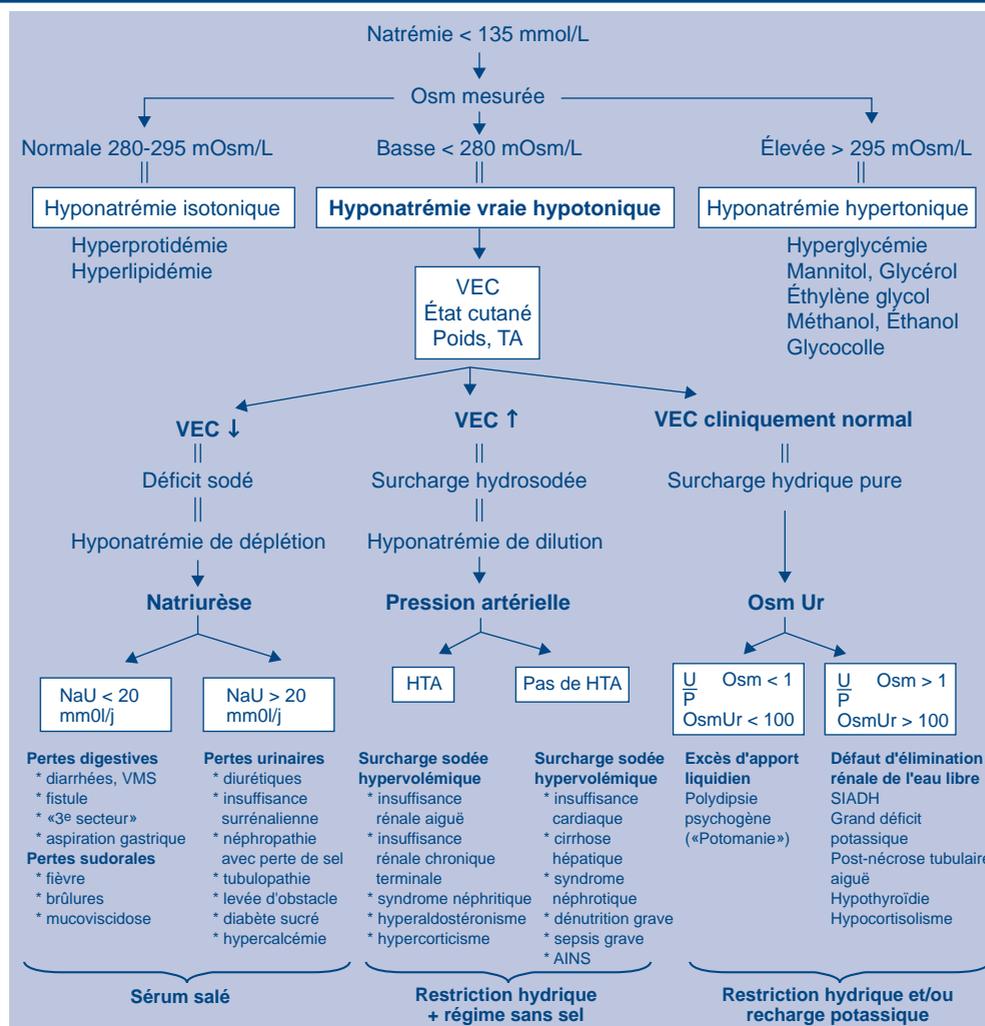
Réponses

Les interprétations sont bien sûr fausses, les réponses sont respectivement :

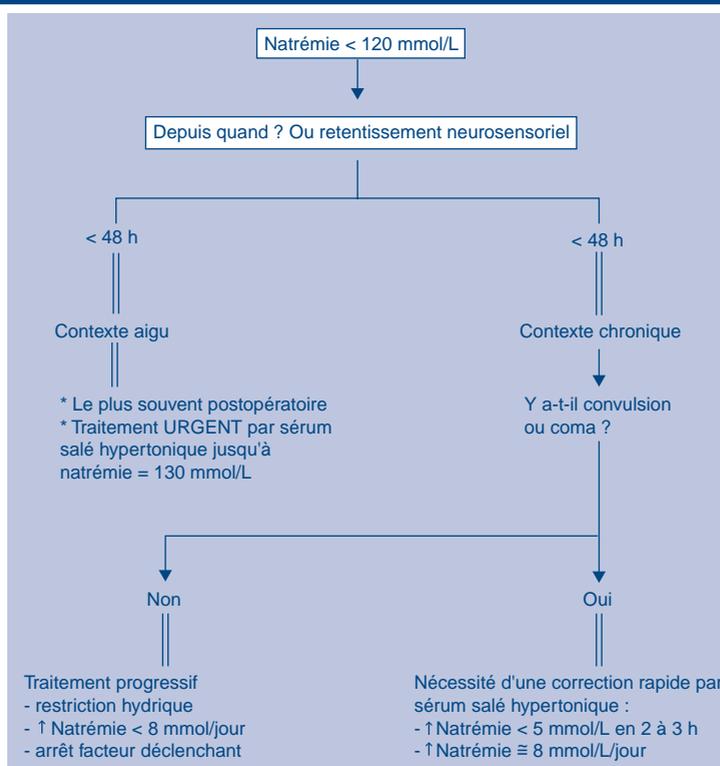
■ vous avez les jambes enflées parce que vous avez trop de sel (bilan sodé positif = œdèmes), il faut donc réduire votre apport en sel (fig 6, 7) ;

■ votre natrémie est élevée donc vous manquez d'eau (bilan hydrique négatif = déshydratation intracellulaire). Il faut donc boire beaucoup plus d'eau et manger normalement salé (fig 8).

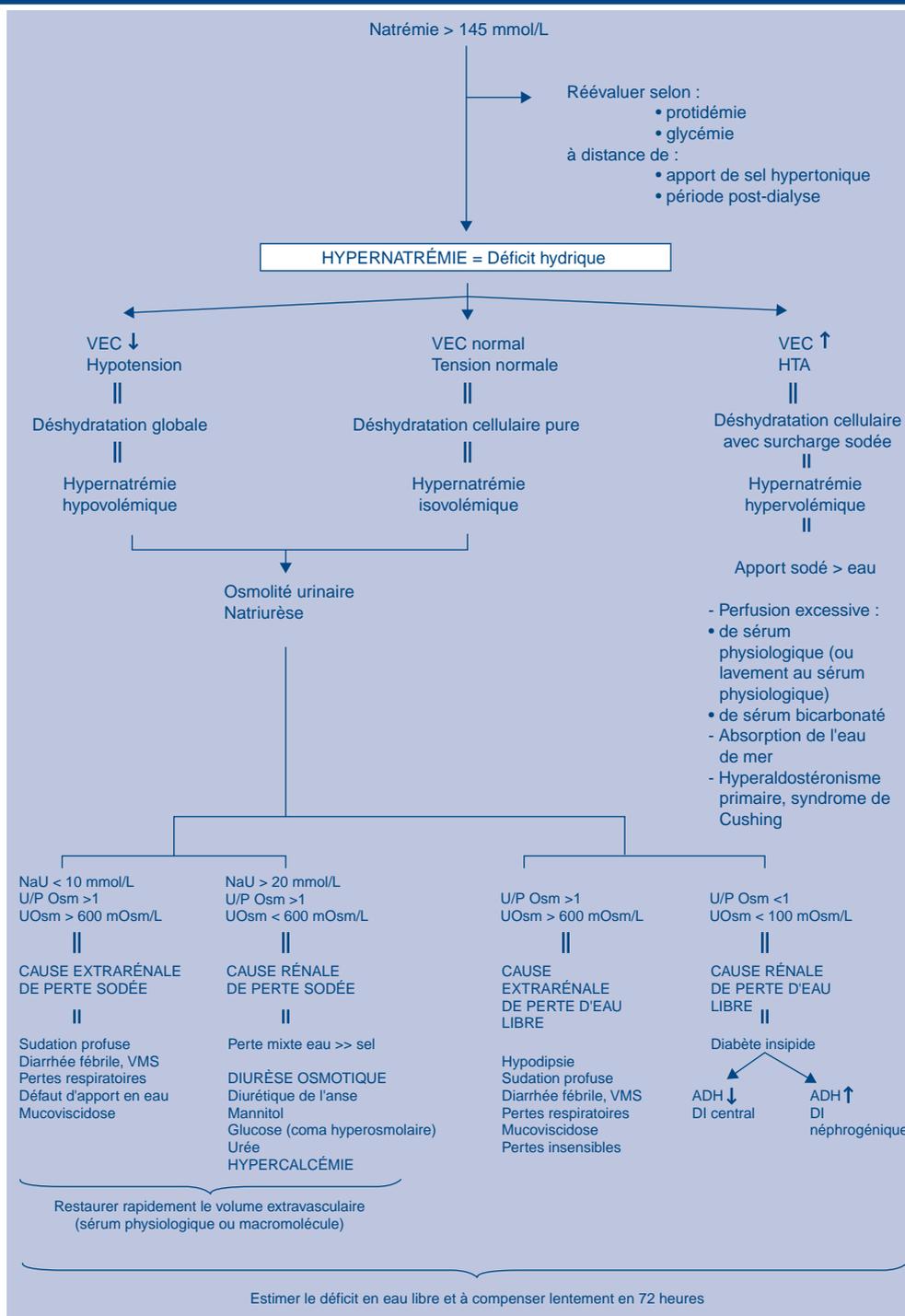
Références ➤



6 Orientation diagnostique devant une hyponatrémie. TA : tension artérielle ; VMS : vomissements ; VEC : volume extracellulaire ; NaU : natriurèse ; AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; SIADH : « syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion ».



7 Traitement d'une hyponatrémie.



8 Orientation diagnostique devant une hypernatrémie. VEC : volume extracellulaire ; HTA : hypertension artérielle ; VMS : vomissements ; ADH : hormone antidiurétique ; NaU : natriurèse.

Hassane Izzedine : Chef de clinique-assistant,
Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : H Izzedine. Néphrologie pratique : comment interpréter une protéinurie, une hématurie, une anomalie de la natrémie. Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0485, 2003, 10 p

RÉFÉRENCES

- [1] Andrews PA. Casebook: microscopic haematuria. *Practitioner* 2001; 245 (1618): 18-20, 22-27
- [2] Dell'Omo G, Penno G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Association between high-normal albuminuria and risk factors for cardiovascular and renal disease in essential hypertensive men. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1-8
- [3] Deray G, Izzedine H. Les troubles hydroélectrolytiques et acidobasiques. L'essentiel pour la pratique Paris : Éditions Ellipses, 2002: 1-160
- [4] Diercks GF, Van Boven AJ, Hillege JL, De Jong PE, Rouleau JL, Van Gilst WH. The importance of microalbuminuria as a cardiovascular risk indicator: A review. *Can J Cardiol* 2002; 18: 35-525
- [5] Fernandez-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco AL, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation* 2002; 73: 8-1345
- [6] Fogazzi GB, Ponticelli C. Microscopic hematuria diagnosis and management. *Nephron* 1996; 72: 125-134
- [7] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, Zinman B, Dinneen SF, Hoogwerf B et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 6-421
- [8] Gossfeld GD, Wolf JS Jr, Litwan MS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC et al. Asymptomatic microscopic hematuria in adults: summary of the AUA best practice policy recommendations. *Am Fam Physician* 2001; 63 (6): 54-1145
- [9] Hiatt RA, Ordonez JD. Dipstick urinalysis screening asymptomatic microhematuria and subsequent urological cancers in a population-based sample. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3: 43-439
- [10] House AA, Cattran DC. Nephrology 2: evaluation of asymptomatic hematuria and proteinuria in adult primary case. *CMAJ* 2002; 166: 348-353
- [11] Ritchie CD, Bevan EA, Collier SJ. Importance of occult haematuria found at screening. *BMJ* 1986; 292: 3-681
- [12] Weinstock Brown W, Keane WF. Proteinuria and cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S8-S13

NÉPHROPATHIE ET GROSSESSE

P. JUNGERS

Toute grossesse, chez une femme atteinte de néphropathie, doit être considérée comme une grossesse à risque. Elle doit être planifiée et bénéficier d'un suivi conjoint par néphrologue et obstétricien, en particulier lorsque la patiente est hypertendue ou lorsque sa fonction rénale est altérée. Au prix de ces conditions et grâce aux progrès récents de l'obstétrique et de la néonatalogie, l'espoir d'une maternité sans aggravation de la néphropathie est désormais offert à la majorité des patientes souffrant de maladies rénales.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Grossesse ; Néphropathie ; Dialyse ; Greffe rénale ; Toxémie gravidique

INTRODUCTION

La survenue d'une grossesse chez une femme atteinte de néphropathie a longtemps constitué un sujet de préoccupation et d'inquiétude, en particulier au cours des glomérulonéphrites chroniques. Les observations rapportées faisaient état d'une proportion anormalement élevée de mort fœtale in utero, de retard de croissance fœtale et de prématurité, notamment lorsqu'il existait une hypertension artérielle (HTA), un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale. De nombreux auteurs avaient rapporté une aggravation de la maladie rénale maternelle sous l'influence de la grossesse, alors que d'autres au contraire rejetaient une quelconque influence défavorable propre à la grossesse sur le cours de la néphropathie. En effet, néphropathie et grossesse exercent l'une sur l'autre une interaction : la néphropathie retentit sur le pronostic fœtal, tandis que la grossesse peut modifier le cours de la néphropathie.

Fort heureusement, au cours des 2 dernières décennies, des études portant sur de larges effectifs de patientes atteintes de néphropathie primitive ou entrant dans le cadre d'une maladie systémique ont considérablement clarifié le problème et ont permis d'identifier les facteurs du pronostic fœtal et maternel. Elles ont montré qu'une grossesse survenant chez une patiente dont la fonction rénale est normale ou proche de la normale a en règle générale une évolution favorable et ne s'accompagne d'aucune aggravation de la maladie rénale maternelle. En revanche, la présence d'une HTA et, plus encore, d'une altération significative de la fonction rénale maternelle exerce une influence défavorable sur le pronostic fœtal et fait courir un risque d'aggravation de la maladie rénale maternelle. Ces études ont permis de déterminer le niveau de fonction rénale compatible avec l'espoir d'une grossesse réussie et ont déterminé les règles de prise en charge des patientes atteintes de néphropathie, avec ou sans insuffisance rénale préexistante.

Nous envisagerons successivement les facteurs généraux du pronostic fœtal et maternel chez les patientes atteintes de néphropathie, les problèmes spécifiques qui se posent dans les néphropathies primitives (glomérulaires ou non), au cours des maladies systémiques, chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale préexistante et chez les patientes dialysées ou transplantées, pour définir enfin les règles de prise en charge optimale des femmes atteintes de néphropathie. [7, 8]

MODIFICATIONS FONCTIONNELLES ET HÉMODYNAMIQUES RÉNALES INDUITES PAR LA GROSSESSE

Au cours de la grossesse normale, il se produit une augmentation de la filtration glomérulaire de l'ordre de 40 à 50 %, qui apparaît dès le 1^{er} trimestre et se maintient jusqu'à la fin du 3^e trimestre, avec une augmentation

Tableau 1. – Modifications physiologiques induites par la grossesse.

<i>Filtration glomérulaire</i>	↑ 40-50 %
<i>Débit sanguin rénal</i>	↑ 40-50 %
<i>Créatininémie</i>	75 µmol/l → 50-60 µmol/l
<i>Pression artérielle</i>	PAD diminuée de 5-10 mmHg
<i>Secteur extracellulaire et volume plasmatique</i>	↑ de 40-50 % (albuminémie » 30-35 g/l ; hémoglobine ~ 12 g/l)
<i>Protéinurie physiologique</i>	↑ jusqu'à 300 mg/24 h

PAD : pression artérielle diastolique.

proportionnelle du débit plasmatique rénal (Tableau 1). Le débit cardiaque maternel augmente de 30 % dès le 1^{er} trimestre de manière à compenser l'augmentation du débit utéroplacentaire et du débit sanguin rénal. Ces modifications impliquent une vasodilatation généralisée d'origine hormonale, ce qui explique la baisse physiologique de la pression artérielle observée au cours des 2 premiers trimestres de la grossesse normale, où s'observe également une diminution de la réactivité vasculaire aux stimuli presseurs tels que l'angiotensine II. Parallèlement, se développe une augmentation du volume du secteur extracellulaire et du secteur plasmatique, atteignant et dépassant 50 % au cours du 3^e trimestre. L'augmentation de la filtration glomérulaire se traduit par une diminution de la créatininémie, qui passe d'une valeur moyenne de 75 µmol/l avant la grossesse à 50 à 60 µmol/l au cours des 2^e et 3^e trimestres, et par une diminution proportionnelle de l'uricémie. La protéinurie physiologique se majore et peut atteindre jusqu'à 300 mg/j. Enfin, l'augmentation du secteur plasmatique entraîne une hémodilution, le taux de l'albuminémie s'abaissant au voisinage de 35 g/l en fin de grossesse.

INFLUENCE DE LA NÉPHROPATHIE SUR L'ÉVOLUTION FŒTALE

● Majoration du risque fœtal

Le cumul des observations publiées dans la littérature permet d'analyser plus de 900 grossesses survenues chez des femmes atteintes de glomérulonéphrite chronique primitive, plus de 600 grossesses chez des patientes atteintes de

Tableau 2. – Facteurs du pronostic fœtal.**Facteurs de mauvais pronostic**

HTA préexistante ou précoce non maîtrisée*

Syndrome néphrotique intense
(albuminémie < 25 g/l)*Insuffisance rénale notable
(créatininémie > 160-180 µmol/l)*

Maladie systémique en phase d'évolutivité

Facteurs de bon pronostic

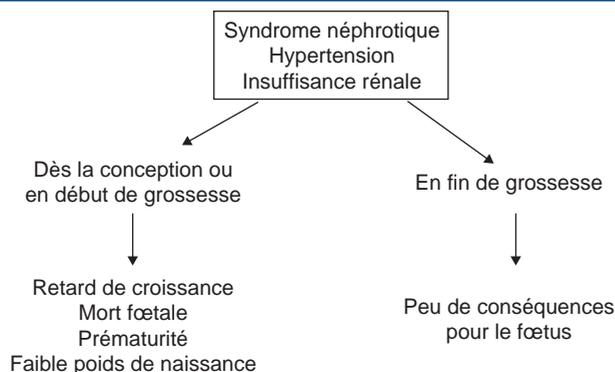
Normotension spontanée ou HTA bien contrôlée par monothérapie

(albuminémie > 30 g/l)

Fonction rénale normale ou proche de la normale (créatininémie < 135 µmol/l)

Maladie systémique en rémission stable

* Effet additif de ces facteurs ; HTA : hypertension artérielle.

**Figure 1** Influence des facteurs de risque fœtaux en fonction de leur date de survenue.

néphropathie du reflux, et près de 500 grossesses chez des femmes atteintes de maladie polykystique rénale, en sachant que dans ces collectifs, moins de 5 % des patientes avaient une insuffisance rénale significative, c'est-à-dire une créatininémie supérieure à 135 µmol/l.

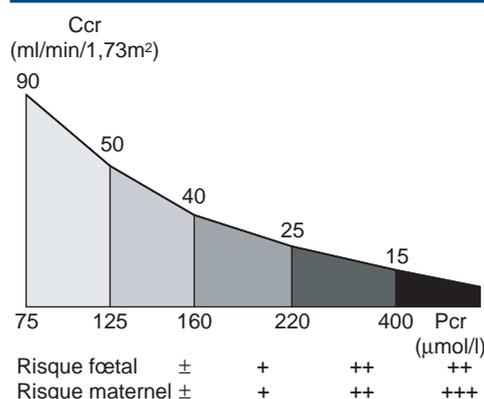
La mortalité fœtale globale est de l'ordre de 20 % dans les glomérulonéphrites primitives et de 10 à 12 % dans les néphropathies du reflux et la maladie polykystique rénale, si l'on exclut de l'analyse les interruptions thérapeutiques de grossesse. Cette mortalité est due, pour moitié, à des pertes fœtales au cours des 2 premiers trimestres de grossesse, en sachant que la fréquence des avortements spontanés au cours d'une première grossesse, dans les pays industrialisés, est de l'ordre de 10 %. Les morts fœtales survenues après la 26^e semaine d'aménorrhée représentent environ la moitié des cas, tant dans les glomérulopathies que dans les néphropathies interstitielles chroniques.

● Facteurs du pronostic fœtal (Tableau 2)

Plus que le type de la néphropathie elle-même, il apparaît clairement que ce sont les facteurs de risque associés à la néphropathie, c'est-à-dire l'existence d'un syndrome néphrotique, d'une HTA ou d'une insuffisance rénale, qui jouent un rôle déterminant sur l'évolution fœtale (Fig. 1).

La présence d'un syndrome néphrotique, lorsqu'il existe une hypoalbuminémie marquée, inférieure à 25 g/l, exerce une influence délétère sur la croissance fœtale, surtout lorsqu'il est présent dès le début de la grossesse. Dans cette situation, on note une proportion élevée de morts fœtales in utero et d'hypotrophies fœtales ; une corrélation entre un faible poids de naissance de l'enfant et le degré d'hypoalbuminémie maternelle a été rapportée. Une biopsie rénale est alors indiquée pour déterminer la corticosensibilité potentielle du syndrome néphrotique. Lorsque les corticostéroïdes obtiennent une rémission, au moins partielle, du syndrome néphrotique, la croissance fœtale est améliorée. En revanche, un syndrome néphrotique d'apparition tardive au cours de la grossesse n'a que peu d'influence sur l'évolution fœtale.

L'HTA est le facteur de mauvais pronostic fœtal le plus anciennement reconnu au cours des néphropathies, mais sa date d'apparition conditionne ici encore le pronostic fœtal. Une HTA préexistante ou apparue dès le début de la grossesse est associée à une incidence élevée de mort fœtale au-delà du 1^{er} trimestre, d'hypotrophie fœtale et de prématurité. En revanche, lorsque l'HTA est parfaitement contrôlée par le traitement dès le début de la grossesse, le pronostic

**Figure 2** Risques fœtal et maternel en fonction du niveau de la fonction rénale maternelle évaluée par la clairance de la créatinine. Ccr : clairance de la créatinine ; Pcr : créatininémie.

fœtal s'en trouve très nettement amélioré. De même, une HTA apparue uniquement en fin de grossesse n'affecte que très peu le pronostic fœtal.

Il est à noter que la fréquence de la toxémie gravidique est cinq à dix fois plus élevée chez les femmes atteintes de néphropathie et hypertendues que chez les femmes normotendues à fonction rénale normale.

Il faut donc surveiller de manière particulièrement vigilante la pression artérielle de ces patientes, surtout en fin de grossesse.

Au total, si l'indication d'un traitement antihypertenseur au cours d'une HTA isolée de la grossesse et en dehors de toute néphropathie reste discutée, le traitement actif de toute HTA chez une patiente atteinte de néphropathie sous-jacente est impératif pour améliorer le pronostic fœtal.

L'insuffisance rénale préexistante est le facteur limitant le plus sévère du pronostic fœtal, ce d'autant qu'elle s'accompagne le plus souvent d'une HTA, même si une amélioration sensible a pu être obtenue au cours des dernières années grâce aux progrès de l'obstétrique et de la néonatalogie et grâce à une meilleure prise en charge néphrologique des patientes atteintes de néphropathie. L'influence de l'insuffisance rénale est graduelle, et il est possible de déterminer trois zones de risque fœtal.

– Lorsque la créatininémie n'excède pas 160 µmol/l, ce qui correspond à une clairance de la créatinine supérieure à 40 ml/min/1,73 m², le pronostic fœtal est dans l'ensemble bon, dépendant principalement de la présence d'une HTA et de la qualité de son contrôle.

– Lorsqu'elle est comprise entre 160 et 220 µmol/l, soit une clairance de la créatinine comprise entre 25 et 40 ml/min/1,73 m², le pronostic fœtal est plus réservé, avec une augmentation de fréquence des retards de croissance intra-utérine, des morts fœtales in utero tardives et des grandes prématurités. Cela dit, la probabilité de la naissance d'un enfant vivant reste de l'ordre de 80 à 90 %.

– Au-delà de 220 µmol/l, ce qui correspond à une clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min/1,73 m², le risque fœtal s'accroît considérablement et se double d'un risque d'aggravation irréversible de la fonction rénale maternelle. Ainsi, il est recommandé aux patientes atteintes d'insuffisance rénale débutante d'entreprendre une grossesse de préférence tant que la créatininémie n'excède pas 160 à 180 µmol/l.

Au-delà de ce niveau, le pronostic est beaucoup plus aléatoire, et il peut être conseillé à une patiente ayant déjà un ou plusieurs enfants de renoncer dans l'immédiat à une nouvelle grossesse et de ne l'envisager qu'après transplantation rénale. Le degré du risque fœtal selon le niveau de la fonction rénale maternelle est schématisé sur la Figure 2. La fonction rénale est évaluée par la clairance de la créatinine, calculée selon la formule de Cockcroft et Gault appliquée à la femme :

$$\text{Ccr} = \frac{|140 - \text{âge (ans)}| \times \text{Poids (kg)} \times 1,05}{\text{Créatininémie} (\mu \text{mol/l})}$$

INFLUENCE DE LA GROSSESSE SUR LA NÉPHROPATHIE MATERNELLE ^[5]

Chez une patiente atteinte de néphropathie sous-jacente, la grossesse entraîne le plus souvent une majoration de la protéinurie et l'extériorisation ou la majoration d'une HTA, pouvant aller jusqu'à un tableau de toxémie gravidique

(ou prééclampsie) surajoutée. Toutefois, le problème crucial est de savoir si la grossesse peut provoquer une altération irréversible de la fonction rénale maternelle ou une aggravation anormalement rapide d'une insuffisance rénale préexistante chez les femmes atteintes de néphropathie. Il apparaît clairement aujourd'hui que l'influence de la grossesse sur le cours de la néphropathie maternelle est principalement déterminée par le niveau de la fonction rénale au moment de la conception et par la coexistence éventuelle d'une maladie systémique.

Il convient de distinguer les effets transitoires et réversibles de la grossesse que constituent la majoration d'une protéinurie ou d'une HTA préexistante et la diminution temporaire de la filtration glomérulaire, des altérations irréversibles telles qu'une HTA permanente et surtout une aggravation irréversible et anormalement rapide de l'insuffisance rénale maternelle. L'interprétation des modifications de la fonction rénale et de la pression artérielle provoquées par la grossesse chez une femme atteinte de néphropathie doit toutefois tenir compte des modifications fonctionnelles rénales physiologiques induites par la gravidité.

Au total, il apparaît que la grossesse ne provoque pas de reprise évolutive d'une glomérulonéphrite chronique ou d'une néphrose lipidique primitive lorsque la patiente est en rémission au moment de la conception. La majoration d'une protéinurie préexistante en cours de grossesse ne doit donc pas être prise obligatoirement pour un signe d'aggravation de la maladie sous-jacente.

● Influence de la grossesse sur la protéinurie, la pression artérielle et la fonction rénale

Une majoration transitoire du débit de la protéinurie est fréquente en cours de grossesse chez les femmes atteintes de maladie rénale, notamment dans les néphropathies glomérulaires. Elle est due en majeure partie aux modifications hémodynamiques induites par la grossesse, ce qui explique son caractère réversible. Une augmentation significative de la protéinurie (au-delà de 0,3 g/24 h) est observée dans environ la moitié des cas dans les diverses catégories de néphropathies glomérulaires. Toutefois, aucune rechute d'un syndrome néphrotique antérieur et en rémission au moment de la conception n'est habituellement observée au cours de la grossesse.

Il en est de même en ce qui concerne la pression artérielle. La majoration d'une HTA préexistante, traitée ou non, est observée dans près de 50 % des cas. L'apparition d'une HTA en cours de grossesse est plus rare, observée dans 10 à 20 % des cas seulement : l'HTA tend alors soit à persister après l'accouchement, soit à réapparaître quelques années plus tard, après un retour temporaire à des chiffres tensionnels normaux. À long terme, l'apparition d'une HTA permanente est plus fréquente chez les patientes dont une ou plusieurs grossesses ont été compliquées d'HTA que chez celles qui étaient restées normotendues au cours de toutes leurs gestations. *La grossesse apparaît ainsi comme révélatrice d'une tendance hypertensive latente ou comme facteur majorant d'une HTA déjà établie, ce fait paraissant particulièrement fréquent au cours de la glomérulonéphrite à immunoglobulines (IgA), ou maladie de Berger.*

La persistance d'une protéinurie ou d'une HTA au-delà de 3 à 4 mois après la fin de la grossesse suggère fortement l'existence d'une néphropathie antérieure à la grossesse ou ayant débuté au cours de celle-ci. De même, la survenue avant le 3^e trimestre d'une protéinurie associée à une HTA, aussi bien chez une primipare que chez une multipare, doit faire suspecter l'existence d'une néphropathie sous-jacente, surtout si l'apparition ou la majoration de la protéinurie précède celle des chiffres tensionnels, alors que dans la toxémie gravidique pure, l'apparition de l'HTA précède habituellement celle de la protéinurie.

● Facteurs du pronostic maternel (Tableau 3)

En ce qui concerne l'influence de la grossesse sur la fonction rénale maternelle, il est désormais établi que la grossesse n'entraîne pas d'altération de la fonction rénale maternelle chez les femmes atteintes de néphropathie primitive lorsque la fonction rénale est normale ou proche de la normale au moment de la conception. Une augmentation physiologique de la filtration glomérulaire, marquée par la diminution de la créatininémie, s'observe le plus souvent comme chez la femme normale. Une altération de la fonction rénale maternelle se produit dans quelques cas, notamment chez les patientes atteintes de glomérulonéphrite primitive, mais elle est le plus souvent modérée et réversible à la fin de la grossesse. *En revanche, aucune aggravation irréversible de la fonction rénale maternelle n'est habituellement observée lorsque la fonction rénale de la patiente est normale ou proche de la normale, c'est-à-dire lorsque la créatininémie est inférieure à 135 $\mu\text{mol/l}$ au moment de la*

Tableau 3. – Facteurs du pronostic maternel.

Facteurs de pronostic réservé

Variété de glomérulonéphrite histologiquement sévère

Protéinurie abondante

HTA sévère ou mal contrôlée

Insuffisance rénale notable préexistante (créatininémie $\geq 180 \mu\text{mol/l}$)

Maladie systémique en période évolutive

Facteurs de bon pronostic

Néphropathie lentement évolutive

Protéinurie absente ou minime

Normotension spontanée ou hypertension bien contrôlée

Fonction rénale normale ou proche de la normale (créatininémie $< 135 \mu\text{mol/l}$)

Maladie systémique en rémission thérapeutique ou en période de quiescence

HTA : hypertension artérielle.

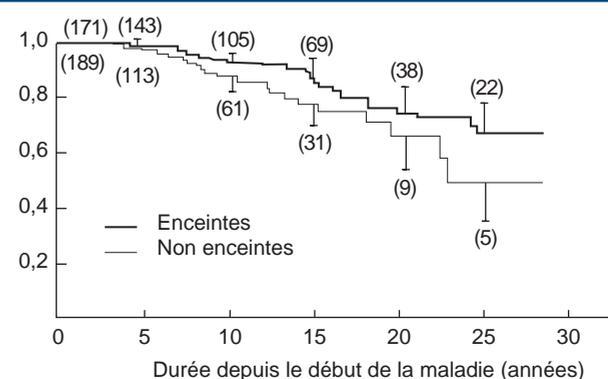


Figure 3 Absence d'influence de la grossesse sur l'évolution au long cours des glomérulonéphrites primitives : les courbes actuarielles de survie rénale de 171 femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses et de 189 femmes n'ayant pas été enceintes après le début de la glomérulonéphrite ne diffèrent pas (d'après Jungers et al, reproduite avec autorisation).

conception. Plusieurs études contrôlées ont établi ce fait rassurant, et en particulier une étude au long cours portant sur 360 femmes atteintes de différentes variétés histologiques de glomérulonéphrite (suivies à l'hôpital Necker), dont la fonction rénale était normale au début de la grossesse, qui a montré que la courbe actuarielle de survie rénale des 171 patientes ayant eu une grossesse après le début clinique de la néphropathie ne différait pas de celle des 189 patientes n'ayant jamais eu de grossesse après le début apparent de leur maladie rénale (Fig. 3). De plus, par analyse cas-témoins, la grossesse n'est pas apparue comme un facteur de risque de progression vers l'insuffisance rénale, cette dernière étant déterminée par le type de la néphropathie et la présence d'une HTA.

Il en va tout autrement lorsqu'il existe une altération significative de la fonction rénale au moment de la grossesse, qui peut alors induire une accélération irréversible de l'insuffisance rénale maternelle, par comparaison à l'évolution habituellement observée dans le même type de néphropathie chez les femmes ayant une insuffisance rénale de même degré mais non enceintes. Ce risque reste faible tant que la créatininémie au moment de la conception ne dépasse pas 160 à 180 $\mu\text{mol/l}$, mais il augmente nettement au-delà de ce niveau, une aggravation irréversible de la fonction rénale à l'occasion de la grossesse survenant alors dans près de 30 % des cas. Chez les patientes dont la créatininémie dépasse 300 $\mu\text{mol/l}$, l'aggravation est pratiquement constante, obligeant souvent à débiter une dialyse de suppléance au cours même de la grossesse.

PROBLÈMES POSÉS DANS LES DIFFÉRENTS TYPES DE NÉPHROPATHIES

Des problèmes spécifiques se posent en fonction du type de néphropathie en cause. Ils diffèrent sensiblement selon qu'il s'agit d'une néphropathie primitive ou d'une atteinte rénale dans le cadre d'une affection systémique.

● Néphropathies primitives

Néphropathies glomérulaires

Lorsqu'il n'existe pas de syndrome néphrotique, d'HTA de contrôle difficile, ni d'altération significative de la fonction rénale au moment de la conception, le pronostic foetal et maternel est bon. Toutefois, il convient d'être prudent au cours des glomérulonéphrites ayant un potentiel évolutif marqué dont témoigne une protéinurie abondante ou une HTA sévère, surtout lorsque la créatininémie est à la limite supérieure de la normale. Cette réserve est particulièrement valable en cas de glomérulonéphrite à IgA à fort potentiel évolutif attesté par des lésions glomérulaires segmentaires étendues, des lésions vasculaires et tubulo-interstitielles marquées à la biopsie rénale et par une tendance hypertensive franche. Les mêmes réserves s'expriment en cas de hyalinose segmentaire et focale des glomérules et à un moindre degré en cas de glomérulonéphrite extramembraneuse en phase néphrotique.

Néphropathies non glomérulaires

Des facteurs particuliers peuvent influencer le pronostic foetal. Au cours de la néphropathie du reflux, la persistance d'un reflux vésico-urétéral à l'âge adulte expose au risque de pyélonéphrite aiguë, facteur de prématurité. Nombre de néphropathies du reflux sont découvertes au cours d'une grossesse à l'occasion d'une complication pyélonéphritique. Il est donc de règle, chez toute femme ayant présenté une pyélonéphrite aiguë en cours de grossesse, de rechercher un reflux vésico-urétéral par cystographie rétrograde après la fin de la grossesse. En cas de reflux vésico-urétéral persistant, lorsque des épisodes de pyélonéphrite se sont produits de manière répétée en dépit d'un traitement antibactérien soigneusement conduit, il peut être utile d'en proposer la correction chirurgicale avant une future grossesse.^[6]

Maladie polykystique rénale

L'insuffisance rénale apparaît rarement avant la 5^e décennie, si bien que la grossesse pose, la plupart du temps, peu de problèmes, sinon celui d'une HTA éventuelle. En cas d'insuffisance rénale préexistante, les facteurs du pronostic sont les mêmes que ceux définis pour les glomérulonéphrites ou la néphropathie du reflux. Il est rare que le volume des reins kystiques soit tel qu'il constitue une gêne pour la poursuite de la grossesse. Le problème soulevé par ces patientes est de l'ordre du conseil génétique, de même que chez les femmes atteintes de néphropathie héréditaire du type syndrome d'Alport. Dans cette dernière éventualité, un conseil génétique préconceptionnel est indiqué afin d'aider les patientes à prendre la décision d'une grossesse et pour définir leur attitude selon le sexe de l'enfant, qui conditionne la probabilité d'être atteint ou non de la même néphropathie, sachant que les filles sont simples transmettrices et que seuls les garçons peuvent être sévèrement atteints.

Lithiase urinaire

Celle-ci étant fréquente, elle peut entraîner des problèmes chez une femme enceinte. La grossesse n'augmente pas le risque de former des calculs, l'augmentation physiologique de la charge filtrée de calcium étant compensée par une excrétion accrue d'inhibiteurs de la cristallisation dans les urines. Toutefois, des calculs préexistants peuvent compliquer la grossesse lorsqu'il se produit une migration urétérale, favorisée par la dilatation des voies excrétrices. En cas de difficulté à obtenir l'expulsion spontanée du calcul et sachant que la lithotritie extracorporelle par ondes de choc est contre-indiquée au cours de la grossesse, la technique généralement adoptée est la mise en place d'une sonde urétérale à demeure pendant la durée de la grossesse, sous couvert d'un traitement antibactérien prolongé.

● Néphropathies secondaires à une maladie systémique

Au cours des maladies systémiques, le pronostic de la grossesse est plus réservé qu'au cours des maladies rénales primitives. En effet, aux facteurs de risque généraux que constituent la protéinurie, l'HTA et l'atteinte de la fonction rénale, s'ajoutent les manifestations extrarénales de la maladie systémique et surtout le risque de déclenchement d'une poussée évolutive, notamment dans la maladie lupique.

Diabète sucré (type I ou II)^[11]

Les progrès de la diabétologie et de l'obstétrique ont permis d'obtenir un pronostic foetal pratiquement analogue à celui des femmes normales, au prix d'un strict contrôle glycémique dès le début de la grossesse, tant qu'il n'existe pas d'atteinte rénale patente. Une majoration de la microalbuminurie peut être

observée en cours de grossesse, ainsi qu'une augmentation de la fréquence de prématurité et de prééclampsie. Lorsqu'il existe une atteinte rénale patente, marquée par une macroprotéinurie et, a fortiori, un syndrome néphrotique et une altération de la fonction rénale, le pronostic foetal est plus réservé dès lors que la créatininémie dépasse 130 à 150 µmol/l, c'est-à-dire une valeur inférieure à la valeur seuil au cours des néphropathies primitives, et il existe un risque élevé d'aggravation irréversible de l'insuffisance rénale maternelle.

Lupus érythémateux disséminé^[10, 12]

La grossesse pose un problème très différent selon qu'il existe ou non des signes d'activité de la maladie au moment de la conception. Chez les patientes antérieurement atteintes d'une néphropathie lupique, même dans sa forme majeure, proliférative diffuse, à condition que la rémission soit stable depuis au moins 6 mois à 1 an, le pronostic foetal et maternel est bon, et le risque de reprise évolutive du lupus érythémateux disséminé est très faible. En revanche, lorsque la grossesse survient en période d'évolutivité lupique, notamment lorsque le lupus érythémateux disséminé se démasque au cours d'une grossesse, le pronostic foetal est beaucoup plus réservé, avec un risque élevé de mort foetale in utero et de prématurité. Dans cette situation, les corticostéroïdes à fortes doses, éventuellement associés au cyclophosphamide à partir du 2^e trimestre de gestation, peuvent permettre d'améliorer le pronostic et d'aboutir à la naissance d'un enfant vivant. Dans tous les cas, une corticothérapie doit être maintenue pendant les mois suivant la fin de la grossesse afin d'éviter une poussée lupique sévère dans le post-partum.

Autres maladies de système

Au cours des vascularites, telles que la maladie de Wegener ou la micropériartérite noueuse, ou au cours de la sclérodermie, le pronostic de la grossesse est beaucoup plus réservé. Bien que quelques succès aient pu être rapportés au prix de traitements associant des corticoïdes à fortes doses et des immunosuppresseurs, il apparaît préférable de renoncer à la grossesse pendant la maladie, sachant qu'il existe un risque de réactivation élevé au cours ou au décours d'une grossesse.

INSUFFISANCE RÉNALE, DIALYSE ET TRANSPLANTATION

● Grossesse et insuffisance rénale chronique^[4]

Un problème particulièrement difficile est celui des patientes atteintes d'insuffisance rénale préexistante significative, c'est-à-dire dont la créatininémie atteint ou dépasse 160 µmol/l au moment de la conception. *Une évolution foetale favorable, sans risque excessif d'aggravation de la fonction rénale maternelle, peut être espérée tant que la créatininémie ne dépasse pas 200 à 220 µmol/l, selon le poids corporel de la patiente. Au-delà de ces valeurs, le pronostic, tant foetal que maternel, est beaucoup plus aléatoire, et il apparaît préférable de déconseiller la grossesse à ce stade.* Toutefois, plusieurs études récentes ont montré que chez des patientes atteintes d'insuffisance rénale de ce degré, à condition d'une prise en charge coordonnée entre néphrologues, obstétriciens et néonatalogues, dans des maternités ayant l'expérience du traitement de patientes à haut risque, la grossesse pouvait être couronnée de succès. Dans une étude récente de l'hôpital Necker, la survie foetale observée au cours de la période 1986-1995 s'est élevée à 91 % (avortements spontanés ou thérapeutiques du 1^{er} trimestre non inclus), alors qu'elle était seulement de 65 % au cours de la décennie précédente. Toutefois, si la proportion des morts foetales in utero et de la mortalité a diminué, la proportion des grands prématurés a augmenté depuis quelques années, imposant une prise en charge en unité de soins intensifs néonataux dans plus de la moitié des cas. Un risque particulièrement élevé d'aggravation irréversible de la fonction rénale maternelle existe lorsque la créatininémie dépasse 220 µmol/l, soit une clairance de la créatinine inférieure à 25 ml/min/1,73 m², notamment lorsque coexistent une HTA et une protéinurie abondante. Chez les femmes abordant une grossesse avec une créatininémie supérieure à 300-400 µmol/l, il n'est pas rare qu'une dialyse de suppléance, par hémodialyse ou dialyse péritonéale, soit instituée au cours même de la grossesse et poursuivie indéfiniment au-delà, la réversibilité étant rare ou transitoire.

● Grossesse chez les femmes dialysées^[1, 3]

La grossesse chez une femme traitée par dialyse de suppléance est rare du fait de la diminution de fertilité associée à l'état urémique, mais elle pose des problèmes particulièrement difficiles. Toutefois, les progrès de la qualité de

Tableau 4. – Conditions optimales pour une grossesse chez les patientes transplantées.

Bon état général depuis au moins 2 ans après la transplantation
 Absence de signes de rejet du greffon
 Bonne fonction rénale avec créatininémie $\leq 135 \mu\text{mol/l}$
 Protéinurie nulle ou minime
 Normotension ou hypertension modérée et aisément contrôlée
 Absence de dilatation pyélocalicielle
 Traitement immunosuppresseur à dose de maintenance modérée
 (prednisonne $\leq 15 \text{ mg/j}$, azathioprine $\leq 2 \text{ mg/j}$, ciclosporine A $\leq 5 \text{ mg/kg/j}$)

l'hémodialyse et de la dialyse péritonéale de suppléance sont tels que de plus en plus de femmes ainsi traitées ont désormais des cycles ovulatoires, si bien que la grossesse est actuellement un événement nettement moins rare qu'autrefois. Il en résulte qu'une contraception appropriée est nécessaire chez les patientes dialysées, pour éviter une grossesse non planifiée ou non désirée. Le diagnostic de grossesse est souvent difficile, du fait des irrégularités menstruelles fréquentes, et est souvent fait à un stade tardif. Dans plusieurs cas, le diagnostic a été porté sur l'apparition d'une résistance apparente à l'érythropoïétine recombinante.

Jusqu'à un passé récent, l'évolution de la grossesse chez les patientes dialysées était le plus souvent défavorable, la proportion des naissances d'enfants vivants étant inférieure à 20 %. Toutefois, plusieurs enquêtes ont fait état d'une proportion de succès de l'ordre de 35 % au cours des dernières années, grâce à une prise en charge interactive très étroite entre les équipes néphrologiques et obstétricales, mais une grande prématurité et une sévère hypotrophie fœtale restent très fréquentes. L'intensification des hémodialyses, jusqu'à cinq ou six séances par semaine (au lieu des trois séances hebdomadaires habituelles), ou de la dialyse péritonéale, voire la combinaison temporaire de ces deux méthodes, est indispensable. En effet, le taux de l'urée sanguine maternelle doit être maintenu au-dessous de 15 mmol/l pour éviter le développement d'un hydramnios (résultant de la diurèse osmotique produite par les reins fœtaux, dont la fonction est normale, sous l'effet d'un taux d'urée sanguine élevé chez la mère). L'institution ou le renforcement d'un traitement par érythropoïétine recombinante permet d'améliorer le bien-être de la mère et la vascularisation fœtale en ramenant le taux d'hémoglobine maternel au voisinage de 10 g/dl , en sachant que le besoin en érythropoïétine recombinante s'accroît d'environ 50 % au cours de la grossesse. Bien que des succès soient de plus en plus souvent relatés actuellement, il n'en reste pas moins que la grossesse chez une femme dialysée reste très aléatoire dans ses résultats et très contraignante dans sa réalisation.

● Grossesse chez les femmes transplantées [2, 9]

Le problème de la grossesse chez les patientes ayant bénéficié d'une transplantation rénale est tout à fait différent. À l'heure actuelle, plusieurs milliers de grossesses ont été observées chez des patientes transplantées, plusieurs centaines d'entre elles ayant eu deux grossesses ou plus.

Au total, sur plus de 3 500 grossesses recensées chez des patientes porteuses d'un greffon rénal, 93 % poursuivies au-delà de la 20^e semaine se sont terminées par la naissance d'un enfant vivant, mais au prix d'une incidence élevée de prématurité (50 %) et de retard de croissance fœtale (40 %), et avec un pourcentage élevé de nouveau-nés de faible poids.

Comme dans les néphropathies primitives, l'HTA constitue le principal facteur du pronostic fœtal avec le niveau de la fonction rénale, la proportion des issues fœtales favorables diminuant nettement lorsque la créatininémie dépasse $160 \mu\text{mol/l}$ au moment de la conception. Il est à noter qu'aucune incidence anormalement élevée d'anomalies du développement fœtal n'a été observée chez les nouveau-nés dont la mère était traitée au cours de toute la grossesse, soit par l'azathioprine à une dose ne dépassant pas 2 mg/kg/j , soit par la ciclosporine A à une dose n'excédant pas 5 mg/kg/j . Avec l'expérience, on s'est aperçu que le meilleur pronostic était obtenu lorsque la grossesse survenait après un intervalle d'au moins 2 ans après une transplantation réussie (Tableau 4).

Un fait rassurant est la démonstration, par plusieurs études contrôlées, de l'absence d'effet défavorable de la grossesse sur la fonction du greffon, du moins lorsque la créatininémie au début de la grossesse est normale ou subnormale. Dans ces conditions, aucune différence dans l'évolution de la fonction du greffon n'est apparue entre les femmes ayant eu une ou plusieurs grossesses et celles n'ayant eu aucune grossesse au cours d'une période de temps comparable après leur transplantation rénale, avec des reculs supérieurs à 10 ans. En revanche, un risque élevé de détérioration de la fonction du greffon existe lorsque la créatininémie excède $160 \mu\text{mol/l}$.

Tableau 5. – Règles du traitement et de la surveillance néphro-obstétricale chez les patientes atteintes de néphropathie.

Conseil préconceptionnel, grossesse planifiée
 Prise en charge coordonnée entre néphrologue et obstétricien dès le début de la grossesse
 Prise en charge en maternité à haut risque avec unité de néonatalogie attenante
 Contrôle optimal des chiffres tensionnels dès la période de la conception : éviction des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des diurétiques, utilisation de l'alphaméthildopa et des bêtabloquants
 Pression artérielle diastolique ciblée entre 80 et 90 mmHg
 Prévention ou correction de l'anémie : supplémentation martiale et en acide folique (5 mg/j) ; traitement par érythropoïétine recombinante si hémoglobine $< 9 \text{ g/dl}$
 Prévention de l'acidose métabolique et de l'hypocalcémie
 Apport protéique et calorique adéquat (apport protéique $\approx 1 \text{ g/kg/j}$ en cas d'insuffisance rénale)
 Surveillance régulière de la tension artérielle, de la créatininémie, de l'urée sanguine et de l'uricémie
 Institution de la dialyse de suppléance si la créatininémie excède $400 \mu\text{mol/l}$ ou si l'urée sanguine excède 20 mmol/l
 Surveillance fœtale renforcée à partir du terme de viabilité fœtale (26^e semaine)
 Hospitalisation de la patiente en milieu obstétrical en cas de majoration de l'HTA ou de contractions prématurées
 Surveillance de la tension artérielle et de la fonction rénale maternelle dans le post-partum

HTA : hypertension artérielle.

PRISE EN CHARGE DE LA GROSSESSE CHEZ UNE FEMME ATTEINTE DE NÉPHROPATHIE

La principale leçon à tirer des études récentes est que toute grossesse chez une femme atteinte de néphropathie, tout particulièrement lorsqu'il existe une HTA ou une insuffisance rénale, est une grossesse à haut risque. L'optimisation du pronostic fœtal et maternel implique une approche multidisciplinaire, avec prise en charge de la patiente dans une unité d'obstétrique expérimentée disposant d'une unité de néonatalogie attenante, en coopération étroite avec l'équipe néphrologique. Les principales recommandations concernant le suivi de ces patientes sont résumées dans le Tableau 5.

● Conseil préconceptionnel

Dans toute la mesure du possible, la grossesse doit être planifiée de telle sorte que la conception se produise à un moment où les risques prévisibles sont réduits au minimum. La grossesse peut être autorisée sans arrière-pensée chez une patiente atteinte de maladie rénale primitive dont la fonction rénale est normale ou proche de la normale, c'est-à-dire lorsque la créatininémie est inférieure à $135 \mu\text{mol/l}$. Les patientes atteintes de maladie de système, telle qu'un lupus érythémateux disséminé, ne doivent envisager une grossesse qu'après une période de rémission stable d'au moins 1 an obtenue après cessation totale des corticostéroïdes ou utilisation d'une dose de maintenance ne dépassant pas 10 mg/j . Dans les maladies rénales héréditaires, telles que la polykystose rénale, et plus encore au cours du syndrome d'Alport ou de la maladie de von Hippel-Lindau, un conseil génétique préconceptionnel est souhaitable.

Le problème le plus difficile concerne les patientes ayant une insuffisance rénale chronique. Une évolution favorable au plan rénal et maternel peut habituellement être espérée lorsque la créatininémie n'excède pas $160 \mu\text{mol/l}$, mais le pronostic, tant fœtal que maternel, est plus réservé au-delà de cette limite. La patiente et son conjoint doivent être clairement et complètement informés des possibilités et des risques de la grossesse dans ces circonstances. En cas d'insuffisance rénale évoluée et en attendant une transplantation rénale, il peut être souhaitable d'ajourner le projet de grossesse afin de permettre à la patiente de bénéficier de la plus longue période d'autonomie rénale possible. Toutefois, lorsqu'une patiente nullipare désire impérativement tenter une grossesse en dépit d'une insuffisance rénale déjà avancée, son désir doit être respecté, et toutes les mesures destinées à optimiser le déroulement de la grossesse doivent être mises en œuvre si elle maintient sa décision. Elle doit cependant être informée des risques encourus (mauvaise évolution fœtale et perte de la fonction rénale avec nécessité d'entreprendre une dialyse de suppléance avant la date qui aurait été possible en l'absence de grossesse).

● Traitement de l'HTA

Le facteur le plus important du pronostic foetal étant l'HTA, la pression artérielle des patientes atteintes de néphropathie doit être étroitement surveillée. Une baisse physiologique de la pression artérielle s'observe dans nombre de cas ; le traitement antihypertenseur doit alors être temporairement allégé. Lorsque l'HTA est présente dès la conception, tous les néphrologues sont actuellement d'accord pour préconiser son traitement immédiat et actif, *en cherchant à maintenir la pression artérielle systolique au-dessous de 160 mmHg et la diastolique entre 80 et 90 mmHg. Une correction plus poussée pourrait entraîner un risque d'hypoperfusion foetale et un retard de croissance intra-utérine, tandis que des chiffres plus élevés exposent au risque d'atteinte de la vascularisation fœtoplacentaire.*

Le choix des agents antihypertenseurs à utiliser au cours de la grossesse est important. L'*alphanéthylidopa* mérite toujours d'être utilisée en première intention (500 à 100 mg/j) du fait de son innocuité, prouvée par un long usage. Le *labétalol*, qui combine une action alpha- et bêtabloquante, peut également être utilisé en première intention, seul ou associé à l'*alphanéthylidopa*. Les autres *bêtabloqueurs*, tels que le pindolol, le métoprolol, l'acébutolol ou l'oxprénolol, peuvent également être utilisés en première ou en seconde intention, associés ou non à l'*alphanéthylidopa*, à dose modérée pour éviter de favoriser un retard de croissance foetale. En cas d'HTA particulièrement résistante, on peut avoir recours à l'*hydralazine* ou aux *inhibiteurs des canaux calciques*, mais les inhibiteurs de l'enzyme de conversion sont formellement contre-indiqués, en particulier au cours des 2 derniers trimestres de la grossesse, en raison du risque d'induction d'une anurie néonatale irréversible. Les diurétiques doivent être proscrits dans toute la mesure du possible de manière à éviter une contraction du secteur extracellulaire et plasmatique, aux effets délétères sur la croissance foetale.

L'utilisation d'aspirine à faible dose, à titre antiagrégant plaquettaire, pour prévenir la survenue d'une prééclampsie surajoutée, est encore discutée. Sachant que le risque de prééclampsie est au moins cinq fois plus élevé chez les femmes ayant une HTA préexistante que chez les femmes normotendues, *une faible dose d'aspirine, de l'ordre de 1 mg/kg/j, apparaît légitime chez les patientes*

hypertendues à partir du 4^e mois de grossesse, voire plus tôt chez les patientes atteintes de lupus érythémateux disséminé avec présence d'anticorps anticardiolipidiques ou d'un anticoagulant lupique, pour prévenir les microthromboses et l'ischémie du placenta.

● Surveillance foetale et délivrance

La surveillance régulière de l'état foetal est fondamentale chez les patientes atteintes de maladie rénale en raison du risque accru de retard de croissance intra-utérine. L'enregistrement des ondes artérielles utérines, entre la 2^e et la 24^e semaine de gestation, est utile pour la prédiction du risque de prééclampsie et de retard de croissance intra-utérine. La surveillance foetale par échodoppler doit être régulière dès le terme de viabilité, c'est-à-dire à partir de la 26^e semaine gestationnelle. Si un retard de croissance intra-utérine est décelé, des évaluations répétées de l'état foetal, comprenant la cardiocardiographie, l'index amniotique et l'enregistrement doppler de l'artère ombilicale et des artères cérébrales du fœtus, aident à reconnaître une souffrance foetale et à décider ou non de l'extraction foetale.

CONCLUSION

Les progrès de l'obstétrique, de la néonatalogie et de la prise en charge néphrologique au cours des dernières années se sont traduits par une amélioration sensible du pronostic foetal et maternel de la grossesse chez les femmes atteintes de néphropathie. Les facteurs du pronostic foetal sont aujourd'hui bien définis, et le conseil préconceptionnel permet d'entreprendre une grossesse dans les meilleures conditions. L'absence d'effet aggravant de la grossesse sur la fonction rénale maternelle, lorsque celle-ci est normale ou encore proche de la normale, est actuellement assurée. Même chez les patientes ayant une insuffisance rénale préexistante, le pronostic foetal peut être amélioré de manière significative grâce à une prise en charge multidisciplinaire, avec coordination étroite entre néphrologues et obstétriciens, condition indispensable d'un pronostic favorable.

*P. Jungers (Professeur émérite à la Faculté de médecine),
107, boulevard Bineau, 92200 Neuilly-sur-Seine
Hôpital Necker-Enfants Malades, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.*

*Toute référence à cet article doit porter la mention : P. Jungers. Néphropathie et grossesse.
Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 5-0590, 2003, 6 p*

RÉFÉRENCES

[1] Bagon JA, Vernaev H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 756-765

[2] Ehrich JH, Loirat C, Davison JM, Rizzoni G, Wittkop B, Selwood NH et al. Repeated successful pregnancies after kidney transplantation in 102 women (Report by the EDTA Registry). *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1314-1317

[3] Giatras I, Levy DP, Malone FD, Carlson JA, Jungers P. Pregnancy during dialysis: case report and management guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3266-3272

[4] Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 235-252

[5] Jungers P, Houillier P, Forget D, Labrunie M, Skhiri H, Descamps-Latscha B. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995; 346: 1122-1124

[6] Jungers P, Houillier P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H et al. Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 593-599

[7] Jungers P, Chauveau D. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int* 1997; 52: 871-885

[8] Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, Moynot A, Skhiri H, Houillier P et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol* 1997; 47: 281-288

[9] Levy DP, Giatras I, Jungers P. Pregnancy and end stage renal disease-past experience and new insights. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3005-3007

[10] Moroni G, Quaglini S, Banfi G, Caloni M, Finazzi S, Ambroso G et al. Pregnancy in lupus nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 713-720

[11] Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, Metzger BE, Phelps RL, Dooley SL et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care* 1996; 19: 1067-1074

[12] Wechsler B, Le Thi Huong D, Piette JC. Grossesse et lupus érythémateux systémique. *Ann Méd Interne* 1999; 150: 408-418

NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES.

ORIENTATION DIAGNOSTIQUE ET ÉVOLUTION

R. BINAUT, N. MAISONNEUVE, P. VANHILLE

Cet article envisage les principaux modes de présentation des néphropathies glomérulaires, précise les examens complémentaires d'orientation diagnostique et la place de la ponction biopsie rénale. Les principales étiologies des néphropathies glomérulaires aiguës ou chroniques sont rappelées.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Glomérulonéphrite ; Insuffisance rénale ; Protéinurie ; Hématurie ; Syndrome néphrotique ; Syndrome néphritique

INTRODUCTION

Dans la pratique quotidienne, la découverte d'anomalies urinaires – protéinurie, hématurie – est une situation fréquente. Le diagnostic repose sur une démarche fondée sur l'analyse des signes rénaux comportant l'évaluation de la fonction rénale – créatinine-, des signes extrarénaux, l'anamnèse, et souvent sur les informations fournies par l'histologie rénale.

SIGNES RÉNAUX

● Protéinurie

Malgré un débit de filtration glomérulaire d'environ 120 ml min^{-1} traduisant une perméabilité hydro-ionique importante, la barrière capillaire glomérulaire empêche le passage des protéines de poids moléculaire supérieur à 60 kD et des éléments figurés du sang. La protéinurie physiologique est en moyenne de 30 à 60 mg j^{-1} . Une protéinurie est considérée comme significative au-delà de $0,15 \text{ g j}^{-1}$.

En routine, la détection de la protéinurie se fait par bandelette réactive. Son principe (virage d'un indicateur coloré) ne permet qu'une étude semi-quantitative de la concentration d'albumine sur un échantillon d'urines. Cette méthode très sensible (elle détecte une concentration de 50 mg l^{-1}) ne réagit pas à la présence de chaînes légères d'immunoglobulines. Par ailleurs de fausses réactions positives peuvent être observées en cas de bandelette périmée, d'urines alcalines (infection à germe uréase positif), en présence de détergents ou d'ammonium quaternaire dans le flacon de recueil.

Sa confirmation passe par un dosage sur échantillon d'urines ou sur la diurèse des 24 heures. Les techniques de dosage reposent alors le plus souvent sur la propriété de fixation d'un colorant en présence de protéines. À défaut de disposer de la protéinurie des 24 heures, on s'aidera du rapport protéine/créatinine urinaire dont la valeur est à peu près égale à la protéinurie en g j^{-1} .

La protéinurie au cours des maladies glomérulaires est composée en majorité d'albumine et en proportions variables de protéines de haut poids moléculaire telles que les globulines (immunoglobulines notamment). Sa composition peut être appréciée par la réalisation d'une électrophorèse des protéines urinaires.

Une protéinurie supérieure à 3 g j^{-1} est d'emblée caractéristique d'une pathologie glomérulaire. Les protéinuries de volume inférieur sont non spécifiques et peuvent être liées à d'autres maladies rénales ou à une atteinte des voies urinaires, ce qui impose la réalisation d'examen simples qui permettent une orientation étiologique (Tableau 1).

Tableau 1. – Conduite à tenir devant une protéinurie

- Éliminer une protéinurie orthostatique chez l'adolescent et l'adulte de moins de 20 ans
- Numération des hématies et leucocytes/ml
- Sédiment urinaire (cylindres), examen bactériologique
- Créatininémie, électrophorèse des protéines sériques
- Exploration morphologique de l'appareil urinaire (ASP et échographie rénale ± UIV)

ASP : abdomen sans préparation ; UIV : urographie intraveineuse.

● Hématurie

Une hématurie dont la cause n'est pas immédiatement identifiable (cystite, migration lithiasique) est une manifestation fréquemment révélatrice de maladies rénales ou urologiques.^[1] Elle peut être micro- ou macroscopique. La recherche d'une anomalie des voies urinaires doit être réalisée de principe, notamment en cas d'hématurie isolée et après 50 ans où le risque de pathologie néoplasique est important (par échographie et/ou urographie intraveineuse et/ou uroscanner et cystoscopie après 50 ans).

La bandelette urinaire a une grande sensibilité car elle détecte 1 à 2 globules rouges/ mm^3 . Les faux négatifs sont exceptionnels. Une bandelette négative permet donc d'exclure quasi formellement une hématurie. En revanche, il existe des faux positifs car elle détecte également l'hémoglobine provenant d'érythrocytes lysés et ne différencie donc pas l'hématurie de l'hémoglobinurie et réagit également avec la myoglobine. La confirmation de l'hématurie au laboratoire est donc nécessaire.

Le recueil urinaire doit être réalisé avec les mêmes précautions qu'un examen cyto-bactériologique des urines car une numération des leucocytes et une étude de la bactériologie urinaire sont couplées. Le compte d'Addis-Hamburger reste l'examen de référence mais sa réalisation, peu pratique, fait souvent préférer un simple comptage cytologique sur échantillon. Les valeurs considérées comme pathologiques sont un débit d'hématies supérieur à 10 000/min ou un comptage supérieur à 10 000 globules rouges/ml.

L'examen microscopique des urines peut apporter des éléments supplémentaires comme la présence de cylindres hématiques. L'étude au microscope en contraste de phase par un biologiste expérimenté révèle des érythrocytes dysmorphiques, fragmentés avec des excroissances et des pertes segmentaires de la membrane, qui ont perdu presque complètement leur contenu en hémoglobine. La présence d'acanthocytes (érythrocytes en anneaux) est encore plus prédictive de l'origine glomérulaire de l'hématurie (Tableau 2).

● Évaluation de la fonction rénale

C'est un point important dans l'évaluation du patient suspect de néphropathie glomérulaire comme de toute atteinte rénale, car son altération est un signe de gravité^[2].

Tableau 2. – Caractéristiques des hématuries d'origine glomérulaire

- Hématurie macroscopique : totale, sans caillots, de coloration brunâtre, « Coca-cola® »
- Absence de pyurie, de dysurie, de brûlures mictionnelles, de douleurs lombaires
- Présence de cylindres hématuriques et/ou d'érythrocytes dysmorphiques et/ou protéinurie supérieure à 0,5 g jour⁻¹ en l'absence d'hématurie macroscopique

Tableau 3. – Moyens d'évaluation du débit de filtration glomérulaire en pratique courante

Clairance mesurée (Cl Cr) en ml min⁻¹

$$ClCr = \frac{U \times V}{P}$$

où U est la concentration urinaire de créatinine, V est le débit urinaire en ml min⁻¹ et P la concentration plasmatique de créatinine

Clairance calculée par la formule de Cockcroft et Gault en ml min⁻¹

Cl Cr = 140 – âge (années) × poids (kg) × K [créat]_P (μmol l⁻¹)

K = 1,09 chez la femme

K = 1,26 chez l'homme

L'interprétation du taux de créatinine plasmatique est donc capitale. Ce simple dosage n'est pas suffisant car la concentration en créatinine plasmatique dépend de la quantité produite liée aux apports protidiques et à la masse musculaire, et de l'élimination urinaire. En outre, en raison de la relation exponentielle entre la créatinine plasmatique et le débit de filtration glomérulaire, une augmentation minime de la créatinine plasmatique peut correspondre à une diminution importante du débit de filtration glomérulaire. Ainsi, une créatinine à 90 μmol l⁻¹ peut correspondre à une filtration glomérulaire normale ou à une altération de 50 % de celle-ci. Pour sensibiliser ce dosage, on peut s'aider de la clairance mesurée à partir d'une période de recueil urinaire ou à défaut de la clairance calculée par la formule de Cockcroft et Gault (Tableau 3). Des valeurs de clairance inférieures à 90 ml min⁻¹ chez la femme et 100 ml min⁻¹ chez l'homme témoignent d'une altération de la fonction rénale.

Il faut savoir répéter ce dosage de créatinine en cas d'altération initiale pour déterminer le caractère aigu ou chronique ou rapidement progressif de l'atteinte rénale.

● Œdèmes

Contrairement aux œdèmes de l'insuffisance cardiaque ou de la cirrhose, les œdèmes liés à une pathologie glomérulaire sont souvent périorbitaires au réveil. Ils sont typiquement blancs, mous, déclives et prennent le godet. La rétention hydrosodée peut s'aggraver et touche alors les parties génitales, la paroi abdominale, entraîne des épanchements pleuraux et de l'ascite. La prise de poids peut être massive et atteindre, voire dépasser les 20 %.^[B]

● Pression artérielle

La pression artérielle peut être normale, basse ou élevée au cours des néphropathies glomérulaires.

L'hypertension artérielle fait partie intégrante du syndrome néphritique aigu (voir infra « Syndrome néphritique aigu ») et accompagne en général les glomérulonéphrites chroniques (voir infra « Syndrome de glomérulonéphrite chronique »). Elle est habituellement absente du syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive (voir infra « Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive »).

La présence ou l'absence de ces différents symptômes, leur importance, vont définir les caractéristiques et le type de syndrome glomérulaire (Fig. 1). D'autres éléments sont essentiels à déterminer afin de parvenir au diagnostic étiologique.

ÉLÉMENTS DU DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

● Anamnèse

Une histoire familiale de néphropathie (en particulier associée à la notion de surdité) fait suggérer un syndrome d'Alport. La consommation de certains médicaments ou de substances est impliquée dans certaines néphropathies :

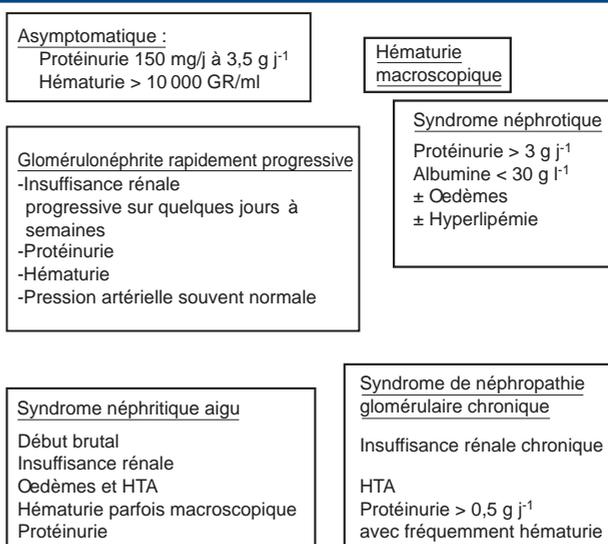


Figure 1 Présentation clinique des néphropathies glomérulaires.

néphropathie à lésions glomérulaires minimes (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), glomérulonéphrite extramembraneuse (sels d'or, D-pénicillamine, AINS), hyalinose segmentaire et focale (héroïne), glomérulonéphrite extracapillaire (D-pénicillamine).

● Présence de signes extrarénaux

L'interrogatoire recherche une altération de l'état général, la notion d'arthralgies d'allure inflammatoire, de myalgies.

L'examen clinique peut mettre en évidence des signes cutanés (purpura vasculaire), une atteinte neurologique périphérique de type mono- ou polyneuropathie, des signes oto-rhino-laryngologiques (ORL), des signes pulmonaires avec dyspnée, hémoptysie et infiltrats parenchymateux sur le cliché de thorax.

On peut retrouver des éléments en faveur d'une pathologie maligne (adénopathie, etc.). Un foyer infectieux doit être systématiquement recherché.

● Place des examens de laboratoire

Après l'analyse urinaire et l'évaluation de la fonction rénale, des examens biologiques sont demandés en fonction de l'orientation :

- glycémie, cholestérol, triglycérides, *low density lipoprotein* (LDL) cholestérol ;
- numération-formule sanguine, plaquettes, vitesse de sédimentation (VS), protéine C réactive (CRP), électrophorèse des protéines sériques ;
- hémocultures en cas de syndrome infectieux évolutif, uriculture, antistreptolysine (ASLO), streptozyme test, sérologies virales (hépatite C, hépatite B, virus de l'immunodéficience humaine [VIH]) ;
- complément (CH50, C3, C4), anticorps antinucléaires, anticorps (Ac) anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA), anticorps antimembrane basale glomérulaire (Ac anti-MBG), cryoglobulinémie.

● Place de l'imagerie

La réalisation d'une échographie rénale permet de vérifier la présence de deux reins, d'éliminer l'existence d'un obstacle, de préciser la taille des reins. Celle-ci est souvent normale *mais des reins de grande taille (plus de 14 cm) sont observés au cours des syndromes néphrotiques liés au diabète, à l'amylose ou au VIH*. La présence de petits reins (moins de 9 cm) suggère un processus chronique.

● Place de la ponction-biopsie rénale

Elle est généralement nécessaire au diagnostic du type de néphropathie glomérulaire. Elle permet de guider le traitement et fournit des éléments pronostiques. Elle est habituellement pratiquée par voie percutanée après repérage échographique sous anesthésie locale et après vérification de l'absence de contre-indication chez un patient prémédiqué en décubitus ventral.

Deux prélèvements sont habituellement réalisés pour une étude en microscopie optique et en immunofluorescence, un troisième fragment pouvant être examiné en microscopie électronique.

Il y a des situations où la ponction-biopsie rénale (PBR) n'est pas nécessaire. La survenue d'un syndrome néphrotique pur chez l'enfant sans signes extrarénaux et sans hypocomplémentémie fait débiter d'emblée une corticothérapie étant

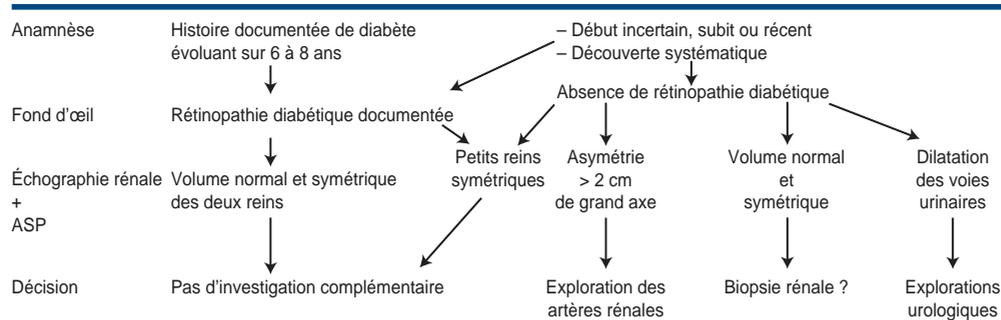


Figure 2 Conduite à tenir devant une insuffisance rénale chez un diabétique de type 2. Rapport des experts de l'Association de langue française contre le diabète et les maladies métaboliques (Alfediam) et de la Société française de nutrition (SFN).^[4]

donné la grande fréquence de la néphropathie à lésions glomérulaires minimales dans cette situation. En cas de syndrome néphritique aigu de l'enfant, si le tableau est typique d'une glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique, en particulier dans les situations épidémiques, en l'absence d'insuffisance rénale rapidement progressive, la biopsie n'est effectuée qu'en l'absence d'amélioration rapide du tableau clinique.

Cet examen n'est généralement pas pratiqué chez les diabétiques, à condition que le tableau clinique remplisse quelques critères : anamnèse documentée, succession de normo-, micro- puis macroalbuminurie sur plusieurs années et diminution progressive de la filtration glomérulaire, hypertension artérielle, dyslipidémie fréquente, ancienneté du diabète connue et au moins supérieure à 10 ans, présence de complications extrarénales microangiopathiques (rétinopathie, neuropathie périphérique), absence d'hématurie. Malheureusement, chez les patients diabétiques de type 2, l'ancienneté du diabète est souvent difficile à préciser, les complications microangiopathiques sont parfois absentes alors qu'il existe une authentique néphropathie diabétique, l'hématurie microscopique n'est pas rare. Cela impose alors d'éliminer d'autres causes de néphropathie en particulier en cas de détérioration rapide de la fonction rénale, de développement brutal d'un syndrome néphrotique^[4] (Fig. 2).

SYNDROMES GLOMÉRULAIRES

● Protéinurie et/ou hématurie microscopique asymptomatique

Hématurie microscopique isolée

On retient une origine glomérulaire après élimination des causes urologiques. Le caractère isolé est vérifié par l'absence de protéinurie et d'altération de la filtration glomérulaire, d'hypertension. Dans cette situation, la principale néphropathie suspectée correspond à la néphropathie à dépôts mésangiaux d'immunoglobulines A (IgA) ou maladie de Berger.^[11] L'origine glomérulaire suspectée par l'existence d'anomalies morphologiques des globules rouges (GR) urinaires ne peut être affirmée en général que par la réalisation d'une biopsie rénale qui est rarement réalisée dans cette situation car le pronostic est excellent. Une surveillance annuelle est nécessaire afin de ne pas méconnaître une évolution défavorable (apparition d'une protéinurie au moins supérieure à 0,5 g j⁻¹, d'une dégradation de la fonction rénale, d'une hypertension).

Protéinurie non néphrotique et hématurie asymptomatique

Celle-ci est définie par une protéinurie dont le débit est inférieur à 3 g j⁻¹ ou un rapport protéinurie/créatinurie inférieur à 3.

Dans cette situation, le risque de pathologie rénale évolutive est tel que la PBR est généralement indispensable même si la protéinurie est faible (0,5 à 1 g j⁻¹).

● Hématurie macroscopique

Les épisodes d'hématurie macroscopique causés par les pathologies glomérulaires sont surtout observés chez l'enfant et l'adulte de moins de 40 ans. Il est nécessaire d'éliminer une origine urologique. La plupart des cas sont liés à une néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA, mais d'autres pathologies glomérulaires ou interstitielles peuvent être responsables (syndrome d'Alport, néphrite interstitielle aiguë). Les accès sont typiquement indolores et l'hématurie est totale, sans caillots (Tableau 2).

Néphropathie à dépôt mésangiaux d'immunoglobulines A

La néphropathie à dépôts mésangiaux d'IgA (GN-IgA) est la néphropathie glomérulaire la plus fréquente.^[12] Le diagnostic est histologique devant l'existence

de dépôts mésangiaux diffus d'IgA associée à des degrés variés de prolifération des cellules mésangiales et d'expansion de la matrice mésangiale en microscopie optique. L'existence de lésions histologiques similaires dans la *néphropathie du purpura rhumatoïde* fait discuter des mécanismes physiopathologiques communs aux deux entités. La GN-IgA peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence dans les 2^e et 3^e décennies de la vie, avec une prépondérance masculine. L'hématurie macroscopique, survenant dans les 24-48 heures après le début d'une infection ORL ou gastro-intestinale, est la manifestation la plus fréquente de la maladie (50 à 60 % des cas). Dans 30 % des cas, elle est découverte devant l'existence d'une hématurie microscopique associée ou non à des degrés variables de protéinurie. Dans 10 % des cas, un syndrome néphritique aigu ou un syndrome néphrotique peuvent révéler la maladie ; il s'agit alors de formes sévères dont le pronostic est relativement péjoratif. Vingt à 40 % des patients développent une insuffisance rénale terminale, 5 à 20 ans après le diagnostic. Les facteurs de risque de progression vers l'insuffisance rénale terminale sont un âge supérieur à 30 ans, le sexe masculin, la présence d'une hypertension, l'existence et la persistance d'une protéinurie supérieure à 1 g j⁻¹, l'existence d'une insuffisance rénale au moment du diagnostic, l'absence d'accès d'hématurie macroscopique, la présence d'une sclérose glomérulaire et/ou d'une fibrose interstitielle à la PBR. Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement curatif. Des essais utilisant des glucocorticoïdes éventuellement associés à des agents immunosuppresseurs ont montré des résultats sur la baisse de la protéinurie, mais l'effet à long terme sur la fonction rénale n'est pas encore clairement établi. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ont montré une action plus importante que d'autres antihypertenseurs pour retarder la progression de l'insuffisance rénale.

Maladie d'Alport

Les accès d'hématurie macroscopique associés à une infection ORL peuvent également survenir au cours de la *maladie d'Alport*. Il s'agit d'une maladie héréditaire liée à une atteinte de la chaîne alpha du collagène IV, constituant de la membrane basale glomérulaire. La forme de transmission prédominante de ce syndrome est liée à l'X (80 % des patients) mais d'autres transmissions ont été retrouvées (par exemple autosomique récessive). La manifestation initiale et obligatoire de la maladie est l'hématurie. Les hommes atteints ont une hématurie microscopique persistante souvent présente dès les premières années de vie. Les femmes, hétérozygotes, peuvent avoir une hématurie microscopique intermittente. La protéinurie et l'hypertension augmentent en incidence et en sévérité avec l'âge. L'insuffisance rénale chronique terminale survient chez tous les hommes atteints entre 15 et 30 ans. Le pronostic est généralement favorable chez les femmes dans la forme liée à l'X mais l'apparition d'une insuffisance rénale est possible par l'inactivation aléatoire du chromosome X. Des manifestations extrarénales sont fréquentes. L'hypoacousie n'apparaît pas avant la préadolescence et n'est alors détectée que par l'audiométrie. Le déficit va s'aggraver progressivement pour aboutir à une surdité invalidante. D'autres manifestations extrarénales en particulier ophtalmologiques sont possibles : lenticône antérieur, maculopathie. Le diagnostic repose sur les données cliniques, les examens audiométriques et ophtalmologiques, l'existence d'une transmission familiale caractéristique, l'étude génétique, et les données fournies par l'histologie rénale.

● Syndrome néphrotique

Il est défini classiquement par l'association d'une protéinurie supérieure à 3 g j⁻¹, d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g l⁻¹ et d'une hypoprotidémie inférieure à 60 g l⁻¹. Le syndrome œdémateux et l'hyperlipidémie y sont fréquemment associés. Selon la cause et le type histologique, sa survenue peut indiquer une évolution péjorative. Indépendamment de ce risque évolutif, il existe plusieurs complications potentiellement graves propres au syndrome

néphrotique (rétention hydrosodée avec anasarque, complications thromboemboliques, infection, dyslipidémie) qui sont détaillées dans un autre chapitre.^[3]

Tous les patients ayant une protéinurie supérieure à 3 g j^{-1} ne réunissent pas toutes les composantes du syndrome néphrotique. Cette distinction est en fait arbitraire et reflète probablement des différences individuelles de capacité de synthèse protéique.

Néphropathie diabétique

La *néphropathie diabétique* représente actuellement la première cause de protéinurie de volume néphrotique chez l'adulte et justifie un dépistage systémique par la recherche d'une microalbuminurie chez tous les diabétiques de type 2 dès le diagnostic et à partir de la 5^e année chez les diabétiques de type 1. Le résultat peut être exprimé en fonction de la diurèse des 24 h ou sur un échantillon d'urines. Les valeurs pathologiques correspondent à une excrétion d'albumine supérieure à 30 mg j^{-1} ou 30 mg g^{-1} de créatinine et doivent être confirmées sur un nouvel échantillon. Sa corrélation avec l'existence d'une néphropathie diabétique débutante est très nette dans le diabète de type 1, beaucoup moins nette dans le diabète de type 2 où elle est corrélée à la mortalité cardiovasculaire.

Chez l'enfant, le type histologique le plus répandu est la néphropathie à *lésions glomérulaires minimes* ; chez l'adulte en dehors du diabète, les types histologiques sont beaucoup plus variés.

Néphropathie à lésions glomérulaires minimes

La *néphropathie à lésions glomérulaires minimes* est la première cause de syndrome néphrotique chez l'enfant. Son incidence est maximale entre 2 et 7 ans. Elle est le plus souvent primitive mais une association à un contexte atopique est possible. D'autres associations sont plus rares (maladie de Hodgkin, consommation d'AINS, cancers). Le tableau clinique habituel est celui d'un syndrome néphrotique pur sans hypertension artérielle ni hématurie. Le syndrome œdémateux peut être majeur avec épanchement des séreuses. L'analyse histologique montre l'absence de lésions visibles en microscopie optique et l'absence de dépôts en immunofluorescence. Le traitement spécifique repose sur la corticothérapie à fortes doses qui entraîne une réponse favorable dans 80 % des cas dans les 4 premières semaines de traitement. Les rechutes sont fréquentes (50 à 70 % des cas) et souvent multiples. Chez l'adulte, l'évolution peut être différente avec une réponse plus lente au traitement qui nécessite d'être prolongé parfois jusqu'au 4^e mois. D'autres thérapeutiques sont utilisées dans les formes corticorésistantes ou corticodépendantes comme la cyclosporine, le cyclophosphamide.

Hyalinose segmentaire et focale

La *hyalinose segmentaire et focale* (HSF) primitive associe trois types de lésions histologiques en général segmentaires (n'affectant que certaines anses) et focales (ne touchant que certains glomérules). Au niveau des glomérules atteints, il coexiste des altérations cellulaires, initialement des podocytes, des dépôts hyalins et de la sclérose. Chez l'enfant, elle réalise typiquement une forme corticorésistante de syndrome néphrotique ou à rechutes fréquentes mais peut s'avérer corticosensible dans 30 % des cas. Chez l'adulte, la HSF se présente souvent avec des degrés variables de protéinurie avec fréquemment une hématurie microscopique, une hypertension artérielle, une insuffisance rénale. Les formes liées au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et à la consommation d'héroïne surviennent quasi exclusivement chez le sujet de race noire.

Le traitement repose en première ligne sur les corticostéroïdes en association au traitement symptomatique (inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2, statine).^[5] Des immunosuppresseurs peuvent être utilisés. Dans les formes liées au VIH, une thérapie antirétrovirale est introduite en association au traitement symptomatique par IEC.

Glomérulonéphrite extramembraneuse

La *glomérulonéphrite extramembraneuse* (GEM) est la plus fréquente des néphropathies glomérulaires responsables de syndrome néphrotique chez l'adulte entre 30 et 60 ans. Elle se caractérise histologiquement par un épaississement de la membrane basale glomérulaire induite par des dépôts sous-épithéliaux d'immunoglobulines et de complément. La protéinurie est d'importance variable et s'associe fréquemment à une hématurie microscopique. L'hypertension artérielle est présente au moment du diagnostic dans 10 à 45 %

des cas. La GEM est le plus souvent primitive mais peut s'associer à de grandes variétés de pathologies. L'évolution est variable. Globalement 25 % des patients connaissent une rémission spontanée. Chez 50 % des patients, l'évolution est péjorative avec apparition d'une insuffisance rénale chronique progressive. Parmi les facteurs pronostiques les plus pertinents, on retient l'existence d'une insuffisance rénale chronique au moment du diagnostic ou son apparition au cours du suivi, l'existence d'une protéinurie abondante et sa persistance au cours du suivi. La prise en charge thérapeutique doit tenir compte des particularités évolutives, des effets à long terme des traitements immunosuppresseurs et repose en premier lieu sur un traitement symptomatique. Un traitement plus lourd sera discuté en cas de critères d'évolution défavorable. Il faut souligner le risque thromboembolique (en particulier de thrombose des veines rénales) élevé chez ces patients atteints de GEM avec syndrome néphrotique. Un traitement anticoagulant efficace doit être mis en œuvre dès que l'albuminémie est inférieure à 20 g/l .

Amylose rénale

L'*amylose rénale* se manifeste fréquemment par un syndrome néphrotique. Les amyloses les plus fréquentes sont l'amylose immunoglobulinique AL et l'amylose AA des maladies inflammatoires ou infectieuses. La définition est avant tout histologique à partir de prélèvements pouvant provenir de différents sites (glandes salivaires accessoires, peau, graisse abdominale) lorsque l'amylose est suspectée cliniquement, ou d'une PBR en cas de protéinurie isolée. Elle est caractérisée par des dépôts fibrillaires amorphes extracellulaires se localisant d'abord dans le mésangium, le long de la membrane basale et dans la paroi des vaisseaux. Ces dépôts adoptent une biréfringence rouge-vert en lumière polarisée après coloration par le rouge Congo. La caractérisation de l'amylose repose sur l'immunofluorescence avec antisérum anti-protéine AA, antisérum antichânes légères d'immunoglobulines.

Amylose immunoglobulinique

L'*amylose immunoglobulinique* est la forme probablement la plus fréquente et la plus sévère. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 64 ans avec une légère prédominance masculine. Moins de 25 % des patients atteints d'amylose AL ont une prolifération plasmocytaire en rapport avec un myélome multiple au moment du diagnostic. Les symptômes les plus fréquents sont l'asthénie et l'amaigrissement, l'existence d'un syndrome néphrotique, d'une hypotension artérielle orthostatique, d'une atteinte neurologique de type neuropathie périphérique. En cas d'insuffisance rénale, l'échographie retrouve des reins de grande taille. L'hypertension artérielle de même que l'hématurie est absente. La cardiopathie amyloïde se complique de troubles du rythme et de la conduction avec un risque de mort subite élevé. L'atteinte digestive entraîne des troubles de la motilité, un syndrome de malabsorption, des hémorragies. Un syndrome du canal carpien est parfois présent. L'atteinte cutanée se manifeste par un purpura ou des ecchymoses périorbitaires, des papules ou des plaques localisées au niveau de la face et de la partie supérieure du tronc. La détection d'un composant monoclonal circulant ou urinaire fait appel aux techniques d'immunofixation. Le pronostic est sévère avec une survie médiane de 12 mois (6 mois en cas d'atteinte cardiaque) avec moins de 25 % des patients vivants à 3 ans. L'atteinte cardiaque rend compte à elle seule de 40 % des décès. Le traitement spécifique repose sur l'association melphalan-prednisone qui permet un taux de réponse de 39 % chez les patients indemnes d'atteinte cardiaque. Fondés sur les résultats prometteurs du melphalan à fortes doses et de l'autogreffe dans le traitement des myélomes, des protocoles d'autogreffe sont en cours d'évaluation en comparaison au traitement conventionnel.^[6]

Amylose AA

Contrairement à l'amylose AL, l'insuffisance cardiaque congestive, la neuropathie périphérique, le syndrome du canal carpien sont rares dans l'*amylose AA*. Après le rein, l'atteinte digestive est la plus fréquente. Les rhumatismes inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde) sont devenus la cause la plus fréquente devant les maladies infectieuses (tuberculose) et les maladies inflammatoires du tube digestif. L'amylose AA peut compliquer la maladie périodique (fièvre méditerranéenne familiale) dont la transmission est autosomique récessive et touche les juifs sépharades et les Arméniens. Elle se manifeste typiquement par des accès brutaux et périodiques de douleurs abdominales, de pleurésies ou d'arthralgies inflammatoires survenant dès l'enfance ou l'adolescence avant l'apparition des manifestations rénales qui peuvent parfois n'être que la seule expression de la maladie. Le traitement repose sur la colchicine qui prévient le développement de l'atteinte rénale et peut permettre une régression du syndrome néphrotique et une stabilisation de la fonction rénale.

Tableau 4. – Glomérulonéphrite avec hypocomplémentémie

<i>1. Maladies systémiques</i>		
LES	↓ C4	↓ C3
Cryoglobulinémie	↓ C4	C3 normal
Endocardite bactérienne	↓ C4	↓ C3
<i>2. Maladies rénales</i>		
GNA post-streptococcique	C4 normal	↓ C3
<i>GN membranoproliférative :</i>		
– type 1	↓ C4	↓ C3
– type 2	C4 normal	↓ C3 (C3 NEF +)

LES : Lupus érythémateux systémique ; GN : glomérulonéphrite ; GNA : glomérulonéphrite aiguë.

Maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales

Un syndrome néphrotique peut révéler d'autres *maladies de dépôts d'immunoglobulines monoclonales* (maladie de dépôts de chaînes légères ou syndrome de Randall). Si l'atteinte rénale domine le tableau clinique avec syndrome néphrotique, hypertension artérielle, hématurie microscopique et insuffisance rénale progressive, des manifestations extrarénales sont possibles : hépatomégalie avec cholestase, atteinte cardiaque. Le diagnostic repose sur l'histologie rénale et la présence inconstante d'une immunoglobuline monoclonale circulante sanguine ou urinaire. L'aspect histologique le plus classique est celui d'une glomérulosclérose nodulaire comparable à celle du diabète mais d'autres formes sont possibles. Le diagnostic impose la mise en évidence de dépôts monotypiques, le plus souvent kappa, le long des membranes basales glomérulaires et tubulaires.

Glomérulonéphrite membranoproliférative

La *glomérulonéphrite membranoproliférative* est rare et se manifeste dans approximativement 50 % des cas par un syndrome néphrotique mais d'autres modes de présentation sont possibles. Elle peut être primitive ou s'associer à des pathologies aussi variées que l'infection par le virus de l'hépatite C associée ou non à l'existence d'une cryoglobulinémie mixte, à certaines maladies systémiques (lupus érythémateux systémique), à certaines infections bactériennes (endocardite), à des proliférations lymphoplasmocytaires (lymphome B, leucémie lymphoïde chronique). Dans les formes liées au virus de l'hépatite C, les signes rénaux sont isolés ou s'associent à une vascularite cryoglobulinémique, entraînant une altération de l'état général, un purpura vasculaire et une neuropathie périphérique. Selon les associations observées, deux grands types histologiques sont possibles avec, dans tous les cas, un épaississement des parois capillaires glomérulaires et une prolifération cellulaire de type endocapillaire. Les dépôts d'immunoglobulines et de complément sont typiquement de topographie sous-endothéliale dans le type 1 donnant un aspect en double contour de la membrane basale. Dans le type 2, il existe des dépôts de composition inconnue dits « denses » au sein des membranes basales glomérulaires.^[2]

L'hypocomplémentémie est fréquente, quelle que soit l'étiologie, et peut avoir valeur d'orientation. Elle a ceci de particulier qu'elle perdure, contrairement à l'hypocomplémentémie de la glomérulonéphrite aiguë poststreptococcique qui est transitoire (Tableau 4).

● Syndrome néphritique aigu

Il est caractérisé par un début brutal, une insuffisance rénale aiguë d'intensité variable, une rétention hydrosodée avec œdème, une hypertension et une protéinurie parfois de volume néphrotique.

Glomérulonéphrite aiguë

Ce tableau est typiquement réalisé par la *glomérulonéphrite aiguë* (GNA) de l'enfant dont le début survient après un intervalle libre de 1 à 3 semaines après une infection ORL à streptocoque β-hémolytique. La guérison est la règle dans un délai variable selon les cas avec une fonction rénale se normalisant en 4 semaines. Les anomalies urinaires peuvent persister plus longtemps, parfois des années. Des mesures répétées du complément sont utiles au diagnostic. La diminution du C3 est précoce et se normalise en 6 à 8 semaines. La persistance d'un C3 bas après 8 semaines doit orienter le clinicien vers un autre diagnostic (Tableau 4). Une augmentation des ASLO, du streptozyme-test peut fournir des éléments d'orientation en faveur d'une infection à streptocoque. La biopsie, si elle est réalisée, montre typiquement une prolifération endocapillaire diffuse et des dépôts en massue (humps) sur le versant externe des capillaires glomérulaires, composés d'immunoglobulines G et de C3. Dans des formes sévères, une

Tableau 5. – Critères diagnostiques du lupus érythémateux systémique (selon l'American College of Rheumatology [ACR] 1997)

1. Rash malaire
2. Rash discoïde
3. Photosensibilité
4. Ulcérations buccales
5. Arthrites non érosives (de plus de deux articulations périphériques)
6. Sérite
 - a- pleurésie
 - b- péricardite
7. Atteinte rénale
 - a- protéinurie persistante > 0,5 g j⁻¹ ou > +++
 - b- cylindres urinaires (GR, GB)
8. Atteinte neurologique
 - a- convulsions
 - b- psychose
9. Atteinte hématologique :
 - a- anémie hémolytique
 - b- leucopénie < 4 000/mm³ à deux reprises
 - c- lymphopénie < 1 500/mm³ à deux reprises
 - d- thrombopénie < 100 000/mm³
10. Anticorps antinucléaires
11. Perturbations immunologiques :
 - a- anticorps anti-ADN natifs
 - b- anticorps anti-Sm
 - c- anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant circulant, fausse réaction syphilitique)

Quatre critères simultanés ou successifs assurent le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité de 96 %.
ADN : acide désoxyribonucléique ; GR : globules rouges ; GB : globules blancs.

prolifération extracapillaire peut être présente avec souvent une évolution défavorable sur le plan clinique, marquée par une insuffisance rénale rapidement progressive. Le traitement est essentiellement symptomatique, visant à lutter contre la rétention hydrosodée. L'antibiothérapie n'est utile qu'en cas d'infection évolutive. D'autres infections bactériennes comme l'endocardite bactérienne peuvent se compliquer de syndrome néphritique aigu, donnant alors des aspects histologiques assez proches avec parfois prolifération extracapillaire. La prise en charge de ces glomérulonéphrites nécessite une éradication du foyer infectieux initial qui est parfois latent : mal perforant plantaire chez le diabétique, foyers infectieux cutanés multiples chez le toxicomane, l'éthylique.

Lupus érythémateux systémique

Le syndrome néphritique aigu peut constituer un des modes de révélation des glomérulonéphrites du *lupus érythémateux systémique* en particulier des formes sévères.^[7] Les anomalies urinaires (protéinurie et/ou hématurie) avec ou sans insuffisance rénale sont présentes dans 25 à 50 % des cas au moment du diagnostic. L'hypertension artérielle et le syndrome néphrotique sont volontiers présents dans les formes sévères. Le diagnostic repose sur l'existence fréquente de signes extrarénaux, des lésions histologiques caractéristiques et la présence d'anomalies immunologiques (hypocomplémentémie, anticorps antinucléaires, anticorps anti-acide désoxyribonucléique anticorps anti-ADN natifs). Ces éléments ont été regroupés en critères diagnostiques (Tableau 5).

Les anticorps antinucléaires présents dans 90 % des cas ont une grande valeur diagnostique. La technique la plus utilisée est l'immunofluorescence sur cellules Hep 2. Les anticorps anti-ADN natifs sont présents dans 40 à 90 % des cas ; la recherche se fait par test Elisa (trop sensible, peu spécifique) ou par technique radio-immunologique (test de Farr). Les anticorps dirigés contre les antigènes nucléaires solubles peuvent être révélés par des techniques d'immunoprécipitation. Les plus spécifiques sont les anticorps anti-Sm (présents dans 30 % des cas). Une hypocomplémentémie est observée dans trois quarts de ces cas. Les fractions C4 et C3 sont abaissées, surtout dans les formes sévères. La plupart des patients ayant une néphropathie lupique ont une glomérulonéphrite à dépôts de complexes immuns. La classification révisée de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît six classes de néphropathies glomérulaires lupiques. Les formes prolifératives focales (< 50 % des glomérules atteints) et diffuses (> 50 % des glomérules atteints) sont les plus fréquentes et les plus sévères.

Un traitement intensif associant une corticothérapie à un immunosuppresseur (classiquement cyclophosphamide) est recommandé dans les formes sévères. En phase de rémission, un traitement d'entretien reposant sur l'azathioprine et des doses plus faibles de corticostéroïdes nécessite souvent d'être prolongé plusieurs

années. Les rechutes sont un problème fréquent, suspectées par la réapparition ou la majoration des anomalies urinaires et/ou l'aggravation de la fonction rénale. Dix à 25 % des patients évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale à 10 ans.

● **Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive**

Le tableau clinique comporte souvent une hématurie macroscopique inaugurale, l'absence habituelle d'hypertension artérielle, et une insuffisance rénale d'aggravation rapide. Ce syndrome constitue une urgence médicale et une indication impérative à la PBR qui montre la présence d'une prolifération extracapillaire réalisant des croissants cellulaires et fréquemment des lésions de nécrose fibrinoïde. L'analyse en immunofluorescence permet l'orientation étiologique.

Syndrome de Goodpasture

L'immunofluorescence peut révéler des dépôts linéaires d'immunoglobulines G qui, associés à la présence d'autoanticorps circulants dirigés contre la membrane basale glomérulaire, confirment alors le diagnostic de *syndrome de Goodpasture*. Ce syndrome est complet lorsqu'il s'associe à des hémorragies alvéolaires entraînant une dyspnée, des hémoptysies avec infiltrats radiologiques. Le pronostic vital et rénal dépend de la précocité de la prise en charge. Un taux de créatinine sérique supérieur à 530 $\mu\text{mol l}^{-1}$ à l'admission est de pronostic très défavorable. Le traitement conventionnel repose sur des bolus de méthylprednisolone relayés par une corticothérapie orale à fortes doses, du cyclophosphamide et des échanges plasmatiques, jusqu'à disparition des Ac anti-membrane basale glomérulaire.

Glomérulonéphrite pauci-immune

Le terme de *glomérulonéphrite pauci-immune* s'applique lorsque les dépôts immuns sont faibles ou absents. Ces glomérulonéphrites sont associées à la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) dans 80 % des cas et sont l'expression d'une vascularite des petits vaisseaux limitée ou non aux reins.^[8]

Granulomatose de Wegener

La présence d'une glomérulonéphrite pauci-immune associée à des signes de vascularite systémique et d'inflammation granulomateuse du tractus respiratoire suggère le diagnostic de *granulomatose de Wegener*. Plus de 90 % des patients atteints de cette affection ont une atteinte des voies aériennes supérieures et/ou inférieures. Il peut s'agir de manifestations évoquant une sinusite, une otite moyenne, des ulcérations de la muqueuse nasale allant parfois jusqu'à la nécrose du septum aboutissant à la déformation du nez qui prend un aspect en pied de marmite. L'atteinte trachéale entraîne un stridor, des sténoses potentiellement graves. L'atteinte pulmonaire se traduit par des nodules radiologiques parfois excavés alors que la capillarité alvéolaire entraîne hémoptysies et infiltrats. Les ANCA sont le plus souvent de fluorescence cytoplasmique et dirigés contre la protéinase 3. Le traitement des formes sévères repose initialement sur l'association corticostéroïdes et cyclophosphamide et permet une rémission complète dans 75 % des cas. Un traitement de maintenance est ensuite institué en prévention des rechutes et est en général prolongé plusieurs mois.

Polyangéite microscopique

La *polyangéite microscopique* réalise un tableau de vascularite nécrosante des petits vaisseaux sans inflammation granulomateuse. Les ANCA (présents dans plus de 80 % des cas) sont le plus souvent de fluorescence périmucléaire et dirigés contre la myéloperoxydase. Elle est la cause la plus fréquente de syndrome pneumorénal (Tableau 6). Le traitement des formes sévères repose sur un traitement assez proche de celui de la granulomatose de Wegener qui permet alors d'obtenir une rémission dans environ 80 % des cas. Des rechutes sont possibles et nécessitent une surveillance prolongée.^[8]

Tableau 6. – Syndromes pneumorénaux

	<i>Polyangéite microscopique</i>	ANCA +
	<i>Maladie de Wegener</i>	ANCA +
<i>Glomérulonéphrites rapidement progressives</i>	<i>Syndrome de Goodpasture</i>	Ac anti-MBG +
	<i>Lupus érythémateux systémique</i>	Ac antinucléaires +
<i>Autres</i>	<i>Cryoglobulinémie</i>	Cryo. +
	<i>Cœdème pulmonaire et insuffisance rénale aiguë</i>	
	<i>Décompensation cardiaque sévère</i>	
	<i>Infections : hantavirus, légionellose, leptospirose</i>	

Ac : Anticorps ; ANCA : *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*.

Dépôts granuleux d'immunoglobuline^[1]

Troisième possibilité, celle où l'immunofluorescence révèle la présence de dépôts granuleux d'immunoglobulines. Le syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive vient alors compliquer l'évolution d'une *maladie systémique* (lupus érythémateux systémique, purpura rhumatoïde, cryoglobulinémie) ou *infectieuse* (endocardite, infection cutanée), d'une *glomérulonéphrite primitive* (glomérulonéphrite membranoproliférative, GN-IgA).^[2]

● **Syndrome de glomérulonéphrite chronique**

L'insuffisance rénale chronique peut être un mode de révélation des néphropathies glomérulaires, parfois à un stade avancé. À ce stade, la biopsie est rarement pratiquée d'autant que les reins sont souvent de petite taille. L'aspect est habituellement une sclérose plus ou moins importante des glomérules (pains à cacheter) avec fibrose interstitielle et atrophie tubulaire. La biopsie peut néanmoins être pratiquée en particulier lorsqu'il existe un doute sur une maladie familiale tels que le syndrome d'Alport ou la *maladie de Fabry*. Cette maladie, liée à un déficit enzymatique en alphagalactosidase A dont la transmission est liée à l'X, se manifeste habituellement dès l'enfance par des manifestations douloureuses des extrémités, des angiokératomes notamment aux plis interfessiers, des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques ou ischémiques et une atteinte cardiaque. Dans certains cas, l'atteinte est exclusivement rénale. Le diagnostic repose sur l'histoire familiale, l'existence d'un déficit en alphagalactosidase A leucocytaire, un aspect de vacuolisation des cellules épithéliales glomérulaires et tubulaires due à l'accumulation glycolipidique. Un traitement apportant l'enzyme déficiente est maintenant disponible et permet de prévenir l'atteinte neurologique et l'atteinte cardiaque qui font la gravité du tableau. Une stabilisation de la fonction rénale peut être espérée.

Au stade d'insuffisance rénale chronique, le traitement repose essentiellement sur un contrôle rigoureux de l'*hypertension artérielle*. Celle-ci représente un facteur pronostique majeur au cours des néphropathies glomérulaires. Sa persistance est corrélée avec la progression de l'insuffisance rénale. Elle doit être traitée vigoureusement avec des objectifs tensionnels bas (< 125/75 si protéinurie $\geq 1 \text{ g j}^{-1}$). Les autres aspects du traitement comportent le traitement antiprotéinurique (par les IEC et/ou les ARA₂ et le régime hypoprotidique), la prise en charge des conséquences de l'insuffisance rénale chronique (traitement de l'anémie, contrôle de l'hyperphosphorémie, de l'hyperparathyroïdie, de la dyslipidémie), la préparation à la dialyse et à la transplantation rénale.

R. Binaut (Praticien hospitalier)
N. Maisonneuve (Praticien hospitalier)
P. Vanhille (Praticien hospitalier)

Adresse e-mail: vanhille-p@ch-valenciennes.fr

Services de néphrologie-médecine interne et hémodialyse, centre hospitalier de Valenciennes, avenue Desandrouins, 59300 Valenciennes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : R. Binaut, N. Maisonneuve, P. Vanhille. Néphropathies glomérulaires. Orientation diagnostique et évolution. *Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 5-0535, 2003, 7 p*

R É F É R E N C E S

- [1] Topham PS, Hayer SJ, Furness GN. Glomerular disease as a cause of isolated microscopic hematuria. *Q J Med* 1994; 87: 329-336
- [2] Hricik DE, Chung-Park M, Sedor JR. Glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1998; 339: 888-899
- [3] Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1211
- [4] Rapports des experts de l'Alfediam et de la SFN. Prise en charge des diabétiques urémiques *Diabetes Metab* 2000; 26: 81-87
- [5] Korbet SM. Primary focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1333-1340
- [6] Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: Clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995; 32: 45-59
- [7] Cameron JS. Lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 413-424
- [8] Jennette JC, Falk RJ. Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 1997; 337: 1512-1523

NÉPHROPATHIES VASCULAIRES

A MEYRIER

Les reins reçoivent le quart du débit cardiaque qui se distribue dans les artères rénales, leurs grosses branches de division, puis les artères arquées, les artères interlobulaires et enfin les artérioles afférente et efférente du glomérule, lui-même formé d'un peloton capillaire, le flocculus. Les néphropathies vasculaires sont fréquentes et un grand nombre d'affections rénales non primitivement vasculaires comportent des lésions de cet arbre artériel. La logique veut que l'on intègre dans les néphropathies vasculaires les lésions allant du tronc aux plus fines ramifications de cet ensemble. Tout ici est sous-tendu par la notion d'ischémie rénale.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : ischémie rénale, hypertension rénovasculaire, néphroangiosclérose bénigne, néphroangiosclérose maligne, rein sclérodermique, embolies de cholestérol, angéites.

ISCHÉMIE RÉNALE

Les expériences de Goldblatt permettent de comprendre la maladie humaine. Les expériences de Goldblatt chez le chien (sténose d'une ou des deux artères rénales) et de Page (enserrement du rein dans un sac de Cellophane®) ont permis de découvrir l'hypertension rénovasculaire et le système rénine-angiotensine-aldostérone^[5].

■ Modèle de Goldblatt « deux reins-un clip »

La sténose d'une artère rénale est hémodynamiquement fonctionnelle lorsqu'elle réduit le calibre de ce vaisseau de plus de 60 %. La riposte physiologique est destinée à protéger la pression hydrostatique dans le flocculus glomérulaire, donc le débit de filtration glomérulaire (DFG).

La diminution de pression détectée par les barorécepteurs entraîne une sécrétion de rénine, une élaboration d'angiotensine II (Ang II), qui stimule la sécrétion d'aldostérone. Il existe une vasodilatation de l'artériole afférente, mais surtout une vasoconstriction de l'artériole efférente, richement dotée de récepteurs de l'Ang II. Le DFG est conservé. Tout traitement contrecarrant la vasodilatation de l'artériole afférente (anti-inflammatoires non stéroïdiens [AINS]), la vasoconstriction de l'artériole efférente (antagonistes de l'Ang II), de même qu'une surcorrection de l'hypertension artérielle (HTA) au-dessous d'une pression de perfusion critique, entraîne une baisse du DFG^[2, 10, 11].

Le tubule réabsorbe le sodium de façon inappropriée. L'urine du côté de la sténose est donc rare, concentrée et pauvre en sodium. Néanmoins, la volémie n'augmente pas puisque le rein opposé, normalement perfusé, maintient une excrétion sodique appropriée.

En résumé, dans ce modèle, il existe :

- ✓ une HTA avec élévation de l'activité rénine plasmatique (ARP) et de l'Ang II ;
- ✓ un hyperaldostéronisme secondaire avec tendance à l'hypokaliémie ;
- ✓ une ARP augmentée dans la veine rénale du côté de la sténose par rapport au côté sain ;
- ✓ l'excrétion retardée d'une urine moins abondante que du côté opposé, plus concentrée en urée et en créatinine et plus pauvre en sodium ;
- ✓ une volémie normale, ou un peu diminuée.

■ Modèle « deux reins-deux clips »

L'hypertension est volodépendante. L'augmentation de l'ARP est variable mais inappropriée à l'augmentation de la volémie. En cas de sténose serrée bilatérale, le DFG diminue.

■ Modèle « un rein-un clip »

La situation est comparable à la précédente, à cela près que l'on se trouve dans le cas d'une réduction néphronique de 50 %.

ISCHÉMIE RÉNALE UNILATÉRALE ET HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉNOVASCULAIRE

■ HTA rénovasculaire par sténose artérielle rénale unilatérale de plus de 60 % de type « Goldblatt »

- Maladie fibromusculaire de l'artère rénale, propre à la femme jeune.
- Plaques athéroscléroseuses, soit ostiales soit tronculaires.

- Anévrisme de l'artère rénale.
- Dissection de l'artère rénale, spontanée, iatrogénique ou traumatique.
- Compression de l'artère rénale, par un hématome post-traumatique, rarement une tumeur.
- Diverses dysplasies de l'artère rénale.

■ HTA rénovasculaire de type Page

La circonstance habituelle est un hématome périrénal, après contusion du rein ou ponction-biopsie rénale. L'hématome devient fibreux et rétractile. Le rein est ischémique.

■ Infarctus rénal

Il peut être consécutif à une embolie artérielle, ou à un traumatisme, disséquant ou thrombosant une branche de l'artère rénale. Les principales causes sont la migration d'un thrombus parti des cavités cardiaques (maladie mitrale, fibrillation auriculaire, thrombus pariétal postinfarctus, exceptionnellement myxome de l'oreillette gauche), ou à la migration de matériel destiné à contrôler une hémorragie rénale par radiologie interventionnelle. Les signes sont la douleur lombaire brutale, l'hématurie macroscopique, l'hypertension sévère et une protéinurie abondante et transitoire. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), permettent de contrôler l'hypertension artérielle. L'infarctus évolue vers l'atrophie fibreuse, laissant une cicatrice corticale, tandis que l'hypertension rétrocede, permettant l'arrêt progressif du traitement.

■ HTA de type rénovasculaire accompagnant une tumeur rénale

Il est fréquent qu'une tumeur maligne du rein s'accompagne, ou se révèle, par une HTA. Elle peut comprimer des branches de l'artère rénale, ou comporter des anastomoses artérioveineuses créant une ischémie d'aval par « vol vasculaire ». Un anévrisme cirsoïde (tumeur vasculaire bénigne) a le même effet.

■ Hypertensions post-traumatiques

Il en existe deux variétés, toutes deux d'intérêt médico-légal. L'hypertension précoce après contusion ou fracture du rein est due à une dissection de l'artère rénale ou d'une de ses grosses branches, éventuellement compliquée d'un infarctus, ou à un hématome périrénal compressif. L'hypertension à rénine haute peut survenir des mois ou des années après le traumatisme par infarctus rénal tardif ou enserrement du rein par une coque épaisse et fibreuse.

Diagnostic.

✓ C'est une HTA d'apparition ou d'aggravation récente.

✓ Elle est souvent mal supportée, avec céphalées, soif, amaigrissement, éventuellement acouphènes et mouches volantes.

✓ Elle peut évoluer vers, ou se révéler par un tableau d'hypertension maligne.

✓ Sur de simples clichés de l'arbre urinaire sans préparation, ou des tomographies rénales, ou une échographie, il existe une asymétrie de taille des reins.

✓ L'ARP et l'aldostérone (après arrêt des médicaments) sont élevées.

✓ Doppler et angiographie (ou imagerie par résonance magnétique) confirment les lésions

DEUX VARIÉTÉS SELON LE TERRAIN

■ Femme jeune

Chez une femme jeune sans antécédents apparaissent les signes d'une HTA mal supportée : céphalées, soif, amaigrissement, hypertrophie ventriculaire gauche débutante, anomalies rétinienues au fond d'œil. La pression artérielle est élevée, sans proportionnalité entre les valeurs de la systolique et de la diastolique et le retentissement viscéral^[2, 5]. On précise la date d'apparition de l'HTA en se basant sur des chiffres tensionnels relevés au cours de grossesses antérieures ou en médecine du travail. On recherche un souffle lomboabdominal, bien qu'il ne soit ni constant, ni spécifique. La fonction rénale est normale. L'analyse des urines à la bandelette, ne montre pas de protéinurie ni d'hématurie microscopique. L'ionogramme peut objectiver une hypokaliémie avec tendance à l'alcalose métabolique. L'ionogramme urinaire confirme que l'hypokaliémie est accompagnée d'une kaliurèse non appropriée. L'angiographie trouve une image caractéristique, en « chapelet ».

■ Athérosclérose plus âgé

Le terrain est l'homme d'âge mûr, souvent grand fumeur et maigre^[1, 2, 3, 4, 13]. Il peut avoir été normotendu jusqu'à une date récente, et l'HTA apparue depuis peu de temps. Souvent, une HTA était déjà connue et traitée. L'élévation de la pression artérielle nécessite une augmentation des doses d'antihypertenseurs. La tolérance devient mauvaise,

avec céphalées, soif, amaigrissement, hypertrophie ventriculaire gauche, épisodes d'œdème pulmonaire.

Les plaques peuvent être tronculaires ou ostiales^[4, 7]. Les premières se prêtent bien à une angioplastie endoluminale, les secondes sont plus difficiles à diagnostiquer par angiographie, IRM et échodoppler et moins faciles à traiter par radiologie interventionnelle.

La fonction rénale peut être altérée par des lésions anciennes de néphroangiosclérose^[8, 12]. L'hypokaliémie et l'alcalose métabolique peuvent être la conséquence du traitement préalable par un diurétique. La protéinurie (microalbuminurie dépassant les normes ou macroalbuminurie) peut aussi bien être due à l'Ang II qu'à des lésions rénales plus anciennes.

COMMENT PROUVER LA NATURE RÉNOVASCULAIRE D'UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE ?

Avant de poser l'indication d'une angioplastie, il convient de rassembler les arguments permettant de prédire que cette procédure n'aura pas eu pour résultat que la normalisation d'une image, mais celle des chiffres tensionnels^[14]. Ces arguments sont basés sur :

- l'importance de la sténose : une sténose de plus de 70 % avec dilatation poststénotique est très suspecte d'être responsable d'une ischémie rénale ;

- l'échodoppler : un échographiste exercé rassemble une série d'arguments très fiables en faveur du caractère hémodynamiquement fonctionnel d'une sténose artérielle rénale ;

- l'urographie intraveineuse minutée ne doit plus être citée car s'il elle est très spécifique, elle est très peu sensible. Les images sont faites d'un retard d'apparition du produit de contraste du côté de la sténose, suivi d'une opacification progressivement plus contrastée que du côté sain ;

- les dosages d'ARP permettent à la fois d'apporter le diagnostic d'HTA à ARP élevée et d'hyperaldostéronisme secondaire ;

- le cathétérisme des veines rénales avec dosages comparatifs d'activité rénine de chaque côté est un excellent examen, mais invasif ;

- la scintigraphie rénale avec rénogramme au ⁹⁹technétium (Tc)-acide diéthylène triamine penta-acétique (DTPA) se pratique avant puis après prise orale de captopril, après arrêt de tout médicament pouvant interférer avec l'examen. Une courbe caractéristique de sténose hémodynamiquement fonctionnelle après captopril est considérée comme hautement prédictive d'un succès de la revascularisation.

MALADIE RÉNALE ISCHÉMIQUE ATHÉROSCLÉREUSE

Il s'agit de la variété Goldblatt « deux reins-deux clips » ou « un rein-un clip ». On l'observe chez les patients coronariens, artéritiques, et dans 20 % des cas porteurs d'un anévrisme de l'aorte abdominale. Elle s'associe souvent à des embolies de cholestérol. C'est une cause possible d'insuffisance rénale chronique, potentiellement curable si l'ischémie est diagnostiquée avant la destruction du rein par la fibrose^[1, 2, 3, 4, 5, 9, 11].

L'HTA n'est pas au premier plan. Elle n'est pas à rénine très haute car la réduction du flux plasmatique rénal entraîne une réabsorption inappropriée de sodium et une hypovolémie. Ces malades peuvent présenter de brusques œdèmes pulmonaires (*flash pulmonary edema*), non expliqués par une incompétence myocardique particulière. La fonction rénale est altérée et la prescription d'un IEC peut conduire à une ascension rapide de la créatinine sérique. On se trouve donc ici dans une situation frontière avec un spectre clinique allant d'un tableau où domine l'insuffisance rénale ischémique avec surcharge volémique mais peu d'HTA, à celui d'une HTA à composante rénovasculaire mais moins pure que dans les rubriques précédentes.

Diagnostic.

Il repose sur :

✓ le terrain : malade diffusément athéroscléroseux, ayant souvent des signes cutanés d'embolies cholestéroliques ;

✓ l'insuffisance rénale : non expliquée par une autre cause ;

✓ l'asymétrie des reins à l'échographie ;

✓ l'hypertension devenant incontrôlable ;

✓ l'ascension rapide de la créatinine après mise en œuvre d'un antagoniste de l'Ang II ;

✓ l'échodoppler.

L'hypertension et l'insuffisance rénale appellent une revascularisation, à condition que le rein ait une hauteur d'au moins 8 cm et que les index de résistance au doppler soient inférieurs à 80. Sinon, on ne fait que revasculariser un rein scléroseux, sans résultat appréciable.

La revascularisation ne guérit pas toujours l'hypertension, car plus elle est ancienne, plus il existe des lésions du parenchyme rénal (néphroangiosclérose, glomérules hyalinisés ou en « pain à cacheter », embolies de cholestérol). Néanmoins, elle rend son contrôle plus facile et avec moins de médicaments.

NÉPHROANGIOSCLÉROSE MALIGNE

Le tableau est celui d'une hypertension maligne avec syndrome hémolytique et urémique

■ Hypertension sévère

L'hypertension est à chiffres élevés, mal tolérée (céphalées, troubles visuels, soif, amaigrissement) et la défaillance ventriculaire gauche avec œdème pulmonaire arrive rapidement. Le fond d'œil trouve des hémorragies, des exsudats et des nodules dysoriques. L'absence d'œdème papillaire n'écarte pas le diagnostic.

■ Anémie hémolytique

Il existe une anémie microangiopathique régénérative (réticulocytes, schizocytes,

lactodéshydrogénase [LDH] élevée, haptoglobine basse, thrombopénie, produits de dégradation de la fibrine).

L'insuffisance rénale progresse rapidement. Elle s'accompagne d'une protéinurie significative (> 2 g/L). Les dosages d'ARP sont extrêmement élevés. Il existe en effet une vasoconstriction intense avec ischémie corticale du rein. L'ischémie augmente la production d'Ang II qui aggrave l'hypertension.

■ Lésions rénales majeures

Les lésions histologiques révélées par une biopsie rénale faite après contrôle des chiffres tensionnels sont faites d'une considérable hyperplasie des cellules musculaires lisses des parois artérielles qui prennent un aspect dit en « bulbe d'oignon », rétrécissant la lumière, associée à une duplication et des ruptures des limitantes élastiques, un œdème et de la nécrose de la média. L'évolution peut se faire vers la thrombose ; les glomérules sont ischémiques et siège de thromboses (aspect dit de microangiopathie thrombotique)^[10].

■ Cause particulière : crise aiguë sclérodermique

L'atteinte rénale de la sclérodermie est plus fréquente dans les formes diffuses que dans le syndrome calcinose sous-cutanée-syndrome de Raynaud-dysfonction de l'œsophage-slérodactylie-télangiectasies (CREST) et rare dans les sclérodermies localisées. Une protéinurie est présente chez 15 % des patients, mais la plupart ont une sclérodermie peu évoluée. Chez 45 % des sclérodermiques existe au moins un marqueur d'atteinte rénale (protéinurie, hypertension ou insuffisance rénale). Une hypertension isolée s'observe chez un quart des patients. La biopsie rénale montrerait une néphroangiosclérose sans spécificité particulière, faite d'une endartérite fibreuse avec duplication des lames élastiques. L'hypertension est maligne dans 7 % des cas. L'insuffisance rénale aiguë, conséquence d'une crise aiguë sclérodermique, survient dans environ 20 % des cas de sclérodermies diffuses, mais seulement 1 % de ceux atteints du syndrome CREST.

La fréquence de cette complication grave a diminué depuis que l'on dispose de traitements antihypertenseurs efficaces. La crise aiguë sclérodermique représente une variété d'hypertension maligne avec syndrome hémolytique et urémique (SHU), habituellement oligoanurique. L'artériographie montre un lit vasculaire rénal en « arbre mort ». La biopsie rénale trouve toutes les lésions de l'hypertension maligne et du SHU décrites plus haut.

L'évolution habituelle se fait vers une insuffisance rénale chronique définitive. Dans un certain nombre de cas, après une longue période de dialyse, certains malades reprennent une fonction rénale permettant le sevrage du rein artificiel, si leur pression artérielle a parfaitement été contrôlée. Dans les sclérodermies se compliquant d'une maladie lupique, les lésions glomérulaires du lupus s'ajoutent aux lésions vasculaires de la sclérodermie.

Traitement

Le risque est triple : hémorragie cérébrale, œdème aigu pulmonaire, insuffisance rénale définitive. Le traitement consiste à lever les résistances périphériques au plus vite par les vasodilatateurs, en associant antagonistes de l'Ang II et inhibiteurs des canaux calciques. Attention cependant : ces malades

sont en général hypovolémiques. La baisse de la postcharge peut conduire à un collapsus. Il faut donc être prêt à perfuser du soluté salé physiologique quand la pression artérielle atteint des valeurs proches de la normale. **Les diurétiques ne font donc pas partie du traitement de l'hypertension maligne.**

NÉPHROANGIOSCLÉROSE BÉNIGNE

La néphroangiosclérose bénigne est un diagnostic histologique et non un diagnostic clinique. La clinique ne fait que rassembler des arguments de présomption^[8, 9, 11, 12, 13].

■ Lien étroit avec la maladie hypertensive

La néphroangiosclérose dite « bénigne » est connue depuis 100 ans pour être associée à la maladie hypertensive. De là à conclure qu'elle est toujours la conséquence d'une HTA primaire est excessif, car il est des cas (cf infra) où elle peut la précéder.

■ Facteur génétique certain

La néphroangiosclérose bénigne n'est pas si bénigne que cela chez les Noirs d'ascendance africaine, chez lesquels elle conduit à l'insuffisance rénale rapidement, vers la cinquantaine. À chaque tranche d'âge, les lésions artérielles chez les Noirs sont plus importantes que chez les Blancs d'origine européenne, et chez des adolescents elles peuvent exister avant l'ascension des chiffres tensionnels. De même, on a montré chez des Européens une association significative avec le phénotype D/D du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

■ Tableau associant hypertension très ancienne et insuffisance rénale progressive

Le début de l'hypertension ne peut souvent être daté. On trouve déjà des valeurs limites au moment du service militaire ou en médecine du travail des dizaines d'années plus tôt. L'insuffisance rénale apparaît progressivement, avec une faible protéinurie et sans hématurie microscopique. Les reins sont harmonieusement atrophiques. Les artères rénales sont perméables au doppler.

■ Lésions histologiques de tous les éléments du rein

Les lésions artérielles sont faites d'une hyperplasie de l'intima, fibreuse. Le contingent de fibres musculaires lisses, élastiques, est progressivement remplacé par du collagène, rigide. La lumière vasculaire est variablement réduite^[10]. Le reste du rein est lui-même pathologique : atrophie des tubes qui prennent un aspect microkystique, sclérose interstitielle parsemée de cellules inflammatoires (surtout des macrophages), glomérules ischémiques et qui sont progressivement envahis par la fibrose pour se transformer en « pain à cacheter ». L'histologie est utile pour éliminer une néphropathie d'autre sorte : néphropathie glomérulaire chronique ou embolies rénales de cristaux de cholestérol.

■ Risque d'évolution vers la néphroangiosclérose maligne

Dans les formes négligées, une néphroangiosclérose bénigne peut passer au stade de la néphroangiosclérose maligne, ici aussi plus volontiers chez les Noirs.

■ Traitement basé sur les antihypertenseurs, essentiellement les antagonistes de l'Ang II

En effet, la fibrose qui caractérise la néphroangiosclérose (d'où son nom) est en grande partie due à l'angiotensine. Le contrôle de la pression artérielle est en soi essentiel, mais la logique veut qu'il comporte d'abord un IEC ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2.

MALADIE DES EMBOLIES RÉNALES DE CHOLESTÉROL

La migration de cristaux de cholestérol est un accident grave de la maladie athéroscléreuse. Sa fréquence a augmenté après les débuts de la chirurgie vasculaire, puis la radiologie interventionnelle et enfin l'usage libéral des anticoagulants et des fibrinolytiques^[15]. L'affection est protéiforme. Ses manifestations vont de la découverte autopsique ou biopsique de quelques cristaux distillés chroniquement chez un athéroscléroseux, au tableau très grave des embolies multiviscérales menaçant la vie et dont l'insuffisance rénale aiguë n'est qu'une des manifestations. De plus, les cristaux logés dans les petites artères induisent une réaction inflammatoire qui comporte des signes proches de ceux d'une angéite.

La source des embolies est la plaque ulcérée, qui peut siéger de l'origine de la crosse au reste de l'aorte ; elle est couverte d'un caillot « pansement » qui recouvre un nid de cristaux. L'écrasement par un clamp, le passage d'un cathéter de Seldinger, d'un ballon d'angioplastie, ou encore la dissolution du caillot durant un traitement anticoagulant ou fibrinolytique, en supprimant cette dernière protection, libèrent les cristaux dans la circulation. Ils se logent dans les artères viscérales de 150 à 200 µm de diamètre. Dans le rein, on trouve des cristaux dans les artères arquées, les artères interlobulaires, l'artériole glomérulaire afférente et même dans les capillaires du flocculus glomérulaire.

■ Fréquence

Le diagnostic clinique sous-estime les atteintes viscérales trouvées à l'autopsie. Tout l'organisme peut être intéressé par des embolies cholestéroliques. On a décrit des embolies myocardiques et des paraplégies par migration dans la grande artère spinale antérieure d'Adamkiewicz. Les embolies rétinienues sont fréquentes, de l'ordre de 20 % des cas, et souvent associées à des accidents vasculaires cérébraux.

Les autres tissus de l'organisme sont également pratiquement tous la cible des embolies cholestéroliques. C'est le cas avant tout de la peau, de la rétine, du muscle, de la moelle osseuse.

■ Circonstances d'apparition

Le terrain habituel est représenté par un homme de plus de 55 ans, fumeur et hypertendu, de race blanche, souvent maigre. L'affection est rare chez les Noirs. Les embolies sont spontanées dans 20 % des cas et iatrogènes dans 80 %.

Les facteurs provoquant l'essaimage de cristaux sont réunis par deux éléments, isolés ou associés : le traumatisme d'une plaque d'athérome et la disparition du caillot recouvrant la bouillie athéromateuse d'une plaque ulcérée. La rupture d'une plaque peut aussi être spontanée. L'existence

d'une aortite ulcérée étendue peut aussi conduire à un essaimage chronique de cristaux, distillés dans la circulation au fil du temps.

Les angiographies par cathéter de Seldinger et les angioplasties sont devenues une cause majeure de l'affection. Parmi les facteurs médicamenteux les plus fréquents figurent les traitements anticoagulants par les antivitamines K, les héparines et les fibrinolytiques.

■ Signes extrarénaux (plus de 90 % des cas)

Ils sont faits d'orteils pourpres, de livedo reticularis qui peut aller jusqu'aux lombes, de nécroses parcellaires des orteils. Pourtant, les poulx tibiaux postérieurs et pédieux ne sont pas nécessairement abolis, ce qui doit orienter vers des lésions ischémiques de la microcirculation. La biopsie cutanée trouve des cristaux dans l'hypoderme.

Les douleurs musculaires peuvent simuler une polymyosite. Des cristaux sont trouvés au fond d'œil dans environ 20 % des cas. Les douleurs abdominales traduisent l'atteinte du territoire mésentérique et pancréatique et s'accompagnent d'une dénutrition. De la fièvre peut accompagner l'altération de l'état général.

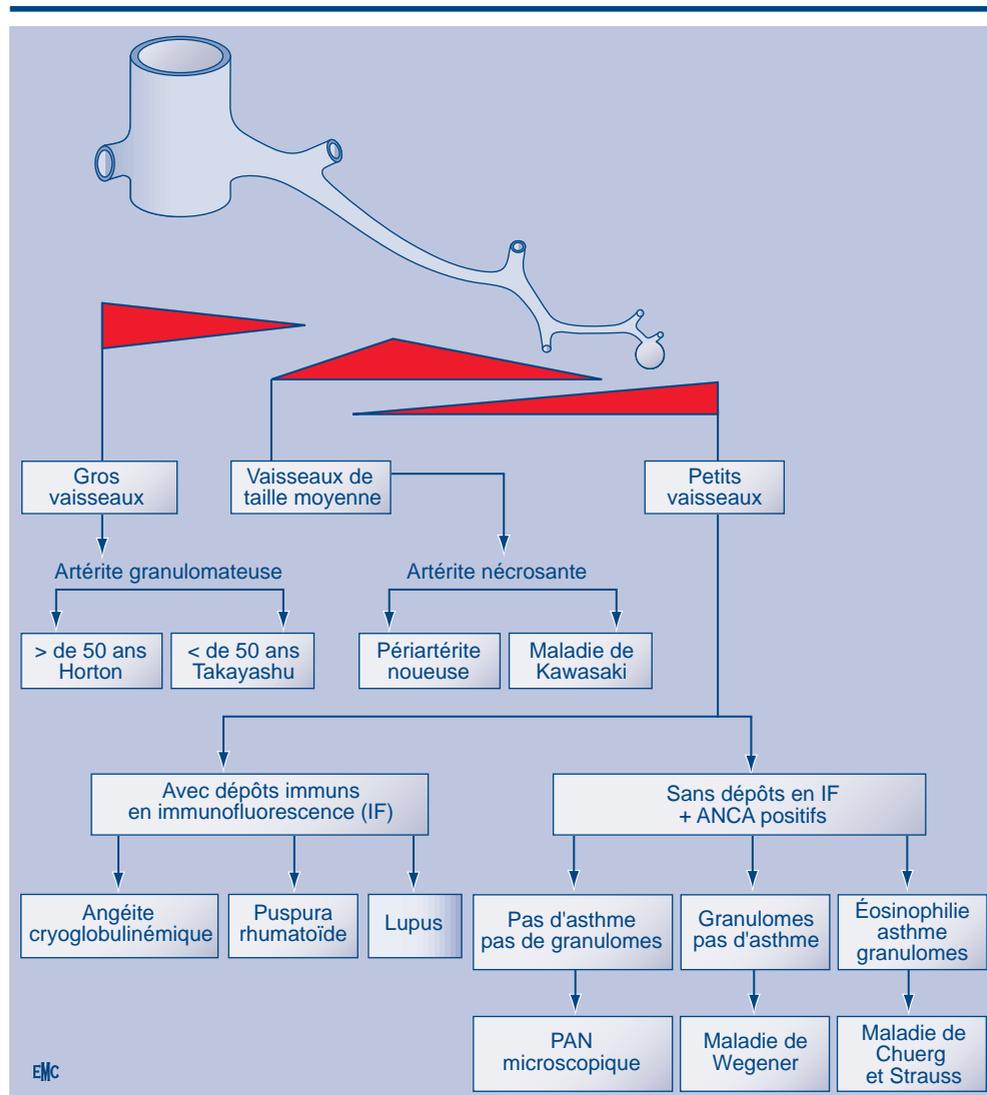
■ Signes biologiques

Les embolies de cholestérol entraînent une réaction inflammatoire à corps étrangers. Ainsi s'expliquent trois anomalies biologiques, suggestives quand elles existent : une hypocomplémentémie, une éosinophilie et une éosinophilurie.

■ Atteinte rénale (au moins 80 % des cas)

Les embolies massives se révèlent tôt après chirurgie, angiographie ou angioplastie. Ailleurs, il s'écoule plusieurs semaines avant que le diagnostic ne soit évoqué : en moyenne 5,3 semaines après artériographie. Une troisième variété est caractérisée par une insuffisance rénale de type subaigu ou chronique, évoluant par poussées successives qui coïncident avec des vagues d'embolies, survenant chacune après un élément déclenchant : angiographie, reprise chirurgicale, nouveau traitement anticoagulant.

Les signes rénaux purement cliniques, en dehors de l'hypertension, sont assez limités. Le tableau habituel est celui d'une insuffisance rénale de gravité variable. Elle peut être aiguë, oligoanurique, nécessitant d'emblée une épuration extrarénale et survenant immédiatement après un geste invasif, ce qui est le cas d'environ un tiers des patients. Après l'événement déclenchant, les signes et symptômes de la maladie des embolies de cholestérol peuvent n'apparaître qu'après plusieurs semaines. L'évolution peut ensuite être progressive et se faire par poussées entrecoupées de paliers successifs sur plusieurs semaines ou mois. L'évolution peut enfin ne se marquer que par une insuffisance rénale chronique et lentement évolutive. Les manifestations cliniques de l'affection, chez un sujet âgé, sont marquées par de la fièvre, un état inflammatoire, une éosinophilie, une altération de l'état général, un amaigrissement, des signes cutanés et une détérioration de la fonction rénale accompagnée d'une protéinurie. L'hypertension est presque constante, sévère et parfois maligne. Elle entraîne ou favorise une insuffisance cardiaque et un subœdème pulmonaire.



1 Classification des angéites.

1. Aorte ; 2. artère rénale ; 3. artère lobaire ; 4. artère arquée ; 5. artère interlobulaire ; 6. artériole ; 7. flocculus glomérulaire. PAN : périartérite noueuse.

La notion récente selon laquelle les statines exercent un effet stabilisant sur les plaques d'athérome et sont dotées d'effets anti-inflammatoires incite à les inclure dans tout protocole thérapeutique de cette affection à titre de prévention primaire et secondaire.

ANGÉITES RÉNALES

Les angéites (ou « vascularites ») forment un groupe d'affections vasculaires disparates mais qui ont en commun un facteur inflammatoire d'origine immunologique^[6]. Il est admis de les classer en fonction du diamètre du vaisseau intéressé, ce que montre la figure 1.

En ce qui concerne le rein, et en dehors de rares affections inflammatoires des gros troncs artériels (Takayashu), le sujet est dominé par deux affections : la périartérite noueuse (PAN) et la maladie de Wegener (MW) toutes deux accompagnées d'une riche symptomatologie extrarénale. La première comporte deux variétés : la PAN « macroscopique », peu fréquente,

caractérisée par une atteinte des grosses artères intrarénales qui peuvent être le siège d'anévrismes ; la PAN « microscopique » qui entraîne surtout une glomérulonéphrite rapidement évolutive à croissants épithéliaux. La MW se manifeste elle aussi par une atteinte des vaisseaux intrarénaux de petit calibre, y compris les veines, par des granulomes et par une glomérulonéphrite à croissants. Depuis 15 ans, on a appris à les distinguer par l'existence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (ANCA) qui les accompagnent et qui sans être absolument spécifiques sont hautement évocateurs du diagnostic : ceux de la PAN, les « p-ANCA » sont du type antimyéloperoxydase (MPO) et ceux de la MW, les « c-ANCA », du type antiprotéinase 3 (PR3). Ces deux angéites relèvent d'un diagnostic précoce basé sur un prélèvement histologique et sur une recherche d'ANCA, et sur un traitement immunodépresseur comportant le plus souvent au début du cyclophosphamide et des embolies de méthylprednisolone. La guérison définitive n'est pas assurée ; les rechutes sont fréquentes et ce traitement comporte de nombreux effets secondaires, mais il est bon de rappeler qu'auparavant ces affections étaient constamment mortelles.

CONCLUSION

Les néphropathies vasculaires sont un aspect essentiel de la néphrologie. Elles ont deux particularités. Leur élément commun est la fibrose consécutive à l'ischémie^[11, 13], qui elle-même aggrave

la fibrose, créant un cercle vicieux que l'on doit rompre par les antihypertenseurs modernes. Les recommandations internationales (JNC VI) indiquent d'une part que les valeurs tensionnelles cibles sont inférieures à 140/90 mmHg, qui pourtant définissent les limites de l'HTA ; d'autre part, les associations d'antihypertenseurs microdosés sont préférables en termes de tolérance et d'efficacité à la stratégie

classique du « stepped care » où l'on ajoutait un second antihypertenseur au moment où apparaissent les signes d'intolérance du premier.

De façon générale, l'élément vasculaire existe dans toutes les néphropathies (le meilleur exemple est celui du diabète de type 2) et le traitement de l'HTA reste le meilleur moyen de ralentir l'évolution de toute maladie rénale.

Alain Meyrier : Professeur,

Service de néphrologie et Inserm U 430, groupe hospitalier Broussais-hôpital européen Georges Pompidou, 20, rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : A Meyrier. Néphropathies vasculaires.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0570, 2003, 5 p

R É F É R E N C E S

- [1] Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35 : 573-587
- [2] Denolle T, Hanon O, Mounier-Vehier C, Marquand A, Fauvel JP, Laurent P et al. À quoi conduit la recherche d'une HTA secondaire chez des patients hypertendus résistants aux traitements ? *Arch Mal Cœur Vaiss*. 2000 ; 93 : 1037-1039
- [3] Equine O, Beregi JP, Mounier-Vehier C, Gautier C, Desmoucelles F, Carre A. Intérêt de l'angiostScanner hélicoïdal et de l'écho-doppler des artères rénales dans la prise en charge des pathologies vasculo-rénales. Résultats à partir d'une étude rétrospective chez 113 patients. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1999 ; 92 : 1043-1045
- [4] Equine O, Mounier-Vehier C, Devos P et al. Résultats cliniques de l'angioplastie des artères rénales dans l'hypertension artérielle rénovasculaire. Étude rétrospective chez 113 patients. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1999 ; 92 : 1015-1021
- [5] Girerd X. Le Dictionnaire de l'hypertension artérielle. 2^e cycle, phase 5. Paris : Éditions médicales, 1999
- [6] Langford CA, Balow JE. New insights into the immunopathogenesis and treatment of small vessel vasculitis in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003 ; 12 : 267-272
- [7] Mann SJ, Pecker MS, August P. The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2000 ; 10 : 438-439
- [8] Meyrier A. Renal vascular lesions in the elderly: nephrosclerosis or atheromatous renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 (suppl 9) : 45-52
- [9] Meyrier A. Mécanismes vasculaires de la fibrose rénale : néphrovasculopathies et hypertension artérielle. *Bull Acad Natl Méd* 1999 ; 183 : 33-46
- [10] Meyrier A, Callard P. La biopsie rénale dans les néphroangioscléroses et la sclérodermie. In : Droz D, Lantz B eds. La biopsie rénale. Paris : Éditions INSERM, 1996 : 353-363
- [11] Meyrier A, Hill GS, Simon P. Ischemic renal diseases: new insights into old entities. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 2-13
- [12] Meyrier A, Simon P. Nephroangiosclerosis and hypertension: things are not as simple as you might think. *Nephrol Dial Transplant* 1996 ; 11 : 2116-2120
- [13] Meyrier A, Simon P, Montseny JJ, Eladari D, Charasse C. Néphropathies artérielles et néphroangiosclérose. Épidémiologie et physiopathologie. In : Grünfeld JP, Bach JF, Kreis H eds. Actualités Néphrologiques - Jean Hamburger, Hôpital Necker, 1996. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996 : 145-183
- [14] Radermacher J, Chavan A, Bleck J, Vitzthum A, Stoess B, Gebel MJ et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 410-417
- [15] Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 36 : 1089-1109

POLYKYSTOSE RÉNALE ET AUTRES NÉPHROPATHIES HÉRÉDITAIRES

JP GRÜNFELD, D JOLY

La polykystose rénale autosomique dominante s'observe environ chez un individu sur 1 000. C'est une des plus fréquentes maladies héréditaires humaines : environ 60 000 personnes sont atteintes en France et 60 000 personnes supplémentaires non atteintes appartiennent aux familles touchées.

© Elsevier, Paris.

QUELQUES POINTS DE REPÈRE SUR LES MALADIES HÉRÉDITAIRES RÉNALES

La prévalence des maladies rénales génétiques est bien plus élevée chez l'adulte que chez l'enfant (cela est vrai également pour toutes les maladies génétiques humaines, comme le diabète non insulino-dépendant qui a un important déterminisme génétique, les maladies de Huntington et d'Alzheimer, les amyloses familiales, etc). Les premières manifestations apparaissent à l'âge adulte dans la grande majorité des cas^[4, 7].

Les maladies héréditaires rénales les plus graves (mais aussi les plus rares) s'observent chez l'enfant : la plus fréquente, la néphronoptose, a une prévalence d'environ un sur 40 000 sujets. Certes les néphropathies héréditaires représentent 30 % des causes d'insuffisance rénale terminale (IRT) chez l'enfant alors qu'elles ne représentent que 10 % des causes d'IRT chez l'adulte ; mais l'incidence annuelle de l'IRT en France (nombre de nouveaux cas par an et par million d'habitants) est de 100 chez l'adulte contre cinq chez l'enfant. Beaucoup de maladies rénales héréditaires ne progressent pas vers l'IRT.

Dans une famille donnée, une maladie héréditaire peut ne toucher qu'un seul membre : l'enquête familiale est alors négative. C'est le cas dans trois circonstances principales (concernant les maladies rénales) :

- dans une maladie liée à l'X : les femmes vectrices hétérozygotes ont souvent peu ou pas de symptômes ;
- dans une maladie autosomique récessive : les deux parents sont hétérozygotes mais souvent asymptomatiques. Les sujets atteints homozygotes sont à rechercher dans la même génération mais tout dépend du nombre de frères, de sœurs ou de germains exposés au risque ;
- en cas de néomutation qui s'est créée chez le propositus pour la première fois dans la famille ; bien entendu, cette mutation sera transmissible à la descendance.

MALADIES KYSTIQUES RÉNALES HÉRÉDITAIRES

● Polykystose rénale autosomique dominante^[4, 7]

La polykystose rénale autosomique dominante (PKRAD) est caractérisée par le développement de multiples kystes en rapport initialement avec divers segments tubulaires, puis secondairement exclus de toute connexion avec les néphrons. Les kystes sont habituellement non visibles à la naissance (mais dans quelques cas ils peuvent être détectés chez le fœtus) ou se limitent à des dilatations tubulaires. Ils progressent par la suite, et les reins peuvent contenir

plusieurs milliers de kystes et peser plusieurs kilogrammes au terme de l'évolution, alors qu'un rein normal ne pèse que 150 à 200 g (tableau I).

Génétique

Cette variété de polykystose rénale se transmet selon le mode autosomique dominant. La maladie est génétiquement hétérogène. En effet, elle est due à des mutations qui peuvent toucher l'un des trois locus ou gènes suivants :

- le gène PKD1, localisé au chromosome 16 ;
- le gène PKD2, localisé au chromosome 4 ;
- un troisième locus jusqu'à présent non localisé.

Le gène PKD1 est contigu à l'un des gènes impliqués dans la sclérose tubéreuse de Bourneville, le gène TSC2. La protéine codée par PKD1 est dénommée polycystine. Elle a la structure d'une molécule d'adhérence mais sa fonction précise reste inconnue. La structure de la protéine PKD2 ressemble à celle d'un canal ionique. Les protéines PKD1 et PKD2 interagissent probablement.

Manifestations rénales

La maladie rénale peut rester longtemps asymptomatique et n'être découverte qu'à l'examen clinique (gros reins bosselés, parfois asymétriques) ou lors d'une échographie. Des douleurs plus ou moins vives sont signalées par la plupart des malades à un moment ou à un autre de l'évolution. Une colique néphrétique fait évoquer une lithiase urinaire (urique

Tableau I. – Principales maladies kystiques rénales héréditaires.

Maladie	Gène identifié	Localisation chromosomique	Prévalence connue ou estimée	Mode de transmission	Âge de survenue des premières manifestations rénales
PKRAD	PKD1 PKD2 PKD3	(16) (4) (?)	1/1 000 85 % 10-15 %	AD	Adulte (surtout) Enfance (très rarement)
PKRAR	?	(6)	1/40 000 (?)	AR	Enfance
Néphronoptose juvénile	NPH	(2)	1/40 000 (?)	AR	Enfance - kystes médullaires rénaux tardifs
Maladie kystique médullaire rénale	?	?	?	AD	Adulte - kystes rénaux précoces
Phacomatoses :					
- sclérose tubéreuse	TSC1	(9)	1/15 000 (?)	AD	Enfance/adulte
	TSC2	(16)			
- von Hippel-Lindau	VHL	(3)	1/40 000	AD	Adulte (surtout)

PKRAD : polykystose rénale autosomique dominante ; PKRAR : polykystose rénale autosomique récessive ; AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif.

dans 50 % des cas), qui se développe chez 20 % des malades, mais la douleur peut également être due à un saignement intrakystique ou à la migration d'un caillot. Des hématuries macroscopiques sont observées chez la moitié des patients.

Les **infections du haut appareil urinaire** surviennent chez 20 % des malades, plus souvent chez la femme. Le traitement est celui d'une pyélonéphrite aiguë : on utilise en première ligne une céphalosporine de troisième génération, une fluoroquinolone ou du triméthoprime-sulfaméthoxazole. L'emploi des aminosides, pendant une brève période, sera limité au maximum, à cause de leur toxicité rénale. La durée du traitement est de 10 à 20 jours. Lorsque le liquide kystique lui-même est infecté, l'examen cytot bactériologique de l'urine peut se révéler initialement négatif. Par ailleurs, l'efficacité du traitement est plus médiocre. En effet, la pénétration intrakystique de la plupart des antibiotiques est lente. Deux exceptions : les fluoroquinolones et le triméthoprime.

L'**hypertension artérielle** est une complication fréquente et précoce qui touche 50 % à 80 % des patients, selon que la fonction rénale est normale ou altérée. L'élévation de la pression artérielle (sans hypertension franche) peut être observée dès l'enfance ou l'adolescence. Le contrôle de l'hypertension artérielle est crucial, non pas tant pour ralentir la progression de la maladie rénale, que pour prévenir les complications cardiovasculaires. Les règles d'utilisation des médicaments antihypertenseurs sont celles communes à toutes les néphropathies chroniques, avec ou sans insuffisance rénale. La plupart des antihypertenseurs peuvent être utilisés, parfois à doses réduites en cas d'insuffisance rénale chronique^[3].

L'**insuffisance rénale chronique** touche 60 à 80 % des patients. Celle-ci installée, le débit de filtration glomérulaire s'abaisse en moyenne de 6 mL/min par an, et le stade terminal de l'insuffisance rénale est atteint à un âge moyen de 55 ans. Cinq pour cent des malades progressent vers ce stade avant 40 ans, 20 % environ après 65 ans. Il est aujourd'hui bien établi que 20 à 40 % des malades atteints de polykystose n'évolueront pas vers l'insuffisance rénale terminale et décéderont, parfois à un âge avancé, d'une cause indépendante. L'anémie est moindre dans la PKRAD que dans les autres néphropathies, probablement par suite d'une production d'érythropoïétine par les kystes ou le tissu adjacent.

La **prédiction individuelle du pronostic rénal** est bien difficile chez un adulte d'âge moyen car l'évolution est hétérogène au sein d'une même famille et d'une famille à l'autre. Plus le volume rénal est important et plus le nombre de kystes est élevé, plus le risque de progression est grand. Deux éléments principaux déterminent en pratique le pronostic :

- génotype : la forme PKD2 est moins évolutive que la forme PKD1. La différence au stade terminal est en moyenne de 15 ans ;

- sexe : les hommes atteignent l'insuffisance rénale terminale 5 à 6 ans plus tôt que les femmes.

D'autres éléments pourraient éventuellement influencer ou non la progression de la maladie rénale. Le polymorphisme du gène de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pourrait être impliqué, comme dans d'autres néphropathies. On connaît environ 100 cas dans le monde où la maladie rénale a été très précoce et évolutive, conduisant à l'insuffisance rénale terminale dans les premières années de la vie. Ces cas peuvent récidiver dans une même fratrie. Ils peuvent être associés ou non à une sclérose tubéreuse de Bourneville (le mécanisme est

alors soit une translocation, soit une délétion touchant les deux gènes contigus). Enfin, la restriction alimentaire en protéides ou l'emploi d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion n'exerce aucun effet spécifique sur la progression de la maladie rénale, à l'opposé de ce qu'on peut observer dans les maladies glomérulaires chroniques, diabétiques ou non.

Manifestations extrarénales

■ Kystes hépatiques

Ils représentent la lésion extrarénale la plus fréquente. Ils se développent progressivement, plus tard que les kystes rénaux, et touchent environ 70 % des malades de plus de 60-70 ans. Ils sont plus fréquents, plus précoces et plus volumineux chez la femme que chez l'homme^[1].

Les kystes hépatiques sont habituellement asymptomatiques. L'infection est rare, survenant habituellement chez des malades dialysés ou transplantés rénaux. L'atteinte massive du foie par de très nombreux kystes peut être observée, notamment chez la femme : la polykystose hépatique peut alors entraîner une cholestase anictérique, une gêne, des douleurs, parfois une compression gastrique entraînant des troubles digestifs et nutritionnels. Le traitement de la polykystose hépatique massive peut être difficile : la ponction est souvent insuffisante. La fenestration des kystes par laparoscopie est difficile. La résection hépatique partielle est parfois nécessaire. Dans des cas extrêmes, une transplantation combinée du foie et d'un rein a pu être réalisée. Enfin, la polykystose hépatique peut être associée très rarement à une hypertension portale : celle-ci est le plus souvent due à des kystes hépatiques postérieurs comprimant les veines sus-hépatiques et la veine cave inférieure, entraînant un bloc suprahépatique. Le traitement chirurgical est indiqué dans ces derniers cas, mais il est souvent difficile. Dans quelques cas très rares, une fibrose hépatique congénitale, lésion associée à la polykystose récessive, a été décrite chez des malades atteints de polykystose dominante.

■ Anévrismes des artères cérébrales^[4, 7]

La prévalence de ces anévrismes est plus élevée dans la PKRAD (environ 8 %) que dans la population générale (environ 1,2 %). Deux problèmes se posent en pratique.

- Reconnaître l'accident de rupture entraînant une hémorragie méningée ou cérébro-méningée : cet accident survient en moyenne à 40 ans (plus tôt que dans la population générale, mais au même âge moyen que dans les anévrismes intracrâniens familiaux) mais il peut se produire à n'importe quel âge, y compris avant 20 ans, qu'il existe ou non une hypertension artérielle ou une insuffisance rénale. La rupture d'un anévrisme intracrânien impose une hospitalisation d'urgence, une scanographie cérébrale et un avis neurochirurgical. Cet accident reste très grave car environ 40 % des malades meurent avant le transfert en neurochirurgie, et parmi les survivants, 30 à 40 % gardent des séquelles neurologiques. C'est pourquoi, chez un malade atteint de PKRAD, il faut attacher la plus grande importance aux signes évoquant une fissuration de l'anévrisme, notamment des céphalées très vives, localisées, persistantes et inhabituelles, accompagnées de nausées et parfois d'une discrète raideur de la nuque.

- Compte tenu de la gravité de l'accident de rupture, faut-il dépister les anévrismes cérébraux chez les patients asymptomatiques atteints de PKRAD ? Il est difficile de répondre à cette question car nous connaissons mal l'histoire naturelle de ces anévrismes dans la PKRAD. Ces

anévrismes sont assez souvent multiples et plusieurs anévrismes peuvent se développer successivement. L'analyse décisionnelle a conclu que le dépistage systématique n'était pas indiqué mais les techniques de détection et de traitement (par neurochirurgie ou radiologie interventionnelle) évoluent continuellement.

On recommande aujourd'hui de limiter la recherche aux malades qui ont un antécédent personnel ou familial d'anévrisme intracrânien, rompu ou non (le risque est 2,5 à 3 fois plus élevé dans certaines familles de polykystose où plusieurs membres ont développé un anévrisme cérébral). Chez les sujets asymptomatiques, le dépistage des anévrismes cérébraux dont le diamètre est supérieur ou égal à 5 mm est possible grâce à l'IRM-angiographie ou à la scanographie cérébrale spiralée. La décision thérapeutique dépend ensuite du siège, de la taille, du nombre et de la progression des anévrismes. En cas d'abstention thérapeutique immédiate, il est recommandé de renouveler l'examen radiographique 6 à 12 mois plus tard. En cas de dépistage négatif dans une famille à risque, il est recommandé de refaire l'examen 5 ans plus tard car la maladie est progressive. Ces dernières recommandations n'ont pas été testées.

Diagnostic

Il repose sur :

- la nature héréditaire de la maladie, avec transmission autosomique dominante (les néomutations sont très rares) ;

- l'échographie.

L'échographie met typiquement en évidence de multiples kystes rénaux bilatéraux avec une augmentation plus ou moins marquée du volume des reins. L'un de ses deux parents étant porteur d'une polykystose, un sujet de moins de 30 ans sera considéré comme « atteint » en cas de découverte échographique d'au moins deux kystes rénaux, même unilatéraux. La spécificité est, dans cette circonstance, de 100 %. La sensibilité de l'échographie pour ce diagnostic croît avec l'âge (88,5 % entre 15 et 30 ans et 100 % à partir de 30 ans). Une échographie rénale normale à 30 ans permet donc d'écarter le diagnostic de polykystose liée au gène PKD1.

En revanche, la spécificité de l'échographie pour faire le diagnostic décroît avec l'âge. À partir de 50 ans en particulier, la présence d'un ou plusieurs kystes rénaux solitaires est assez banale. Il faut alors exiger des critères plus stricts pour accepter le diagnostic de polykystose : hérédité démontrée, gros reins polykystiques avec kystes bilatéraux, éventuellement kystes hépatiques.

On ne dispose pas encore d'informations échographiques aussi précises dans la polykystose liée au gène PKD2.

Traitement de l'insuffisance rénale terminale

Ce traitement comporte la dialyse périodique et la transplantation rénale, comme dans les autres néphropathies. Les résultats obtenus sont similaires. L'hémodialyse périodique est la méthode de dialyse la plus fréquemment utilisée. La dialyse péritonéale n'est pas indiquée si les reins et le foie polykystiques sont très volumineux. La préparation à la transplantation rénale peut comporter l'ablation préalable d'un rein polykystique si celui-ci est très volumineux ou a été le siège d'infections ou d'hémorragies récentes et récidivantes.

● Polykystose rénale autosomique récessive (PKRAD)

Cette maladie est en tous points différente de la PKRAD : elle est très rare (tableau I). Les kystes rénaux se développent seulement à partir des canaux collecteurs. Une lésion hépatique (dénommée fibrose hépatique congénitale ou fibroadénomatose biliaire) est constamment associée. La maladie se révèle parfois dès la naissance, accompagnée d'une hypoplasie pulmonaire responsable du décès. Lorsque la maladie se développe plus lentement, les manifestations urinaires, l'hypertension artérielle et l'insuffisance rénale sont plus tardives dans l'enfance. Grâce au contrôle précoce de l'hypertension artérielle, souvent sévère mais parfois réversible, 50 % des enfants parviennent à l'âge adulte sans avoir besoin d'une méthode de suppléance rénale. Les manifestations hépatiques peuvent être au premier plan : hémorragies digestives par hypertension portale, pouvant nécessiter une dérivation portocave chirurgicale, ou angiocholites favorisées par la dilatation des voies biliaires intrahépatiques parfois associée.

Du fait de la diffusion de l'échographie chez le fœtus et chez l'enfant, les pédiatres sont confrontés à d'autres maladies kystiques rénales que la polykystose récessive. Dans les cas exceptionnels, la PKRAD, seule ou associée à la sclérose de Bourneville (cf supra), peut se compliquer d'insuffisance rénale très précoce, dès la première année de vie. Plus souvent, l'échographie découvre quelques kystes rénaux, alors que la fonction rénale est normale. Il est essentiel, dans ces cas, de bien différencier polykystose dominante et polykystose récessive : c'est l'échographie rénale des parents qui habituellement permet de trancher (en montrant des kystes chez l'un des parents en cas de PKRAD). Pour confirmer le diagnostic de polykystose récessive, on recherche les signes de l'atteinte hépatique.

Il est bon de rappeler ici qu'il n'est pas recommandé de faire systématiquement une échographie rénale chez les enfants asymptomatiques appartenant à une famille atteinte de PKRAD. Une surveillance clinique simple suffit (y compris la mesure de la pression artérielle). La découverte de kystes rénaux n'a pas de conséquences cliniques : ces kystes n'entraînent habituellement aucun trouble. En revanche, les conséquences psychologiques du dépistage et du suivi peuvent être délétères pour l'enfant et pour sa famille. Rappelons enfin que l'absence de kystes dans l'enfance ne signifie pas que ceux-ci ne deviendront pas décelables plus tard, à l'âge adulte.

● Autres maladies kystiques (tableau I)

La **néphronophthie** est surtout caractérisée par une fibrose tubulo-interstitielle progressive. La maladie se révèle dans l'enfance, souvent par un syndrome polyuropolydipsique. L'IRT est atteinte en moyenne vers l'âge de 14 ans. La néphronophthie est la maladie génétique la plus fréquemment responsable d'IRT chez l'enfant. Les kystes médullaires rénaux se développent à un stade avancé^[9].

Les kystes médullaires plus précoces caractérisent la **maladie kystique de la médullaire rénale**, affection autosomique dominante très rare, observée chez l'adulte et progressant vers l'IRT entre 30 et 40 ans environ.

Des kystes rénaux peuvent être rencontrés dans la sclérose tubéreuse, TSC1 comme TSC2 (tableau I). Les kystes sont parfois très volumineux et multiples, simulant une PKRAD (cf supra). En fait, la lésion rénale

prédominante de la **sclérose tubéreuse** est l'angiomyolipome, souvent multiple et bilatéral. Dans une autre phacomatose, la **maladie de von Hippel-Lindau**, 70 % des malades ont des kystes et/ou des carcinomes rénaux. Ces carcinomes à cellules claires, multifocaux et bilatéraux, surviennent en moyenne à 45 ans, soit une à deux décennies avant le carcinome rénal sporadique. Le traitement de ces cancers repose sur la tumorectomie simple quand elle est possible ou la néphrectomie. Le gène VHL est un gène suppresseur de tumeur dont les mutations et inactivations sont aussi trouvées dans presque tous les cancers rénaux sporadiques à cellules claires^[8].

SYNDROME D'ALPORT

Ce terme^[5, 6] désigne plusieurs maladies qui ont en commun une néphropathie hématurique progressive et une hypoacousie de perception. Des anomalies oculaires sont également présentes dans près de 50 % des cas, touchant le cristallin (lentille antérieure bilatérale) et la rétine (atteinte périrétilaire n'altérant pas la vision).

La néphropathie se révèle parfois dans l'enfance, dès les premières semaines de vie ou plus tard, par des hématuries macroscopiques intermittentes et récidivantes (cette manifestation devient très rare après 20 ans) et par une hématurie microscopique permanente. La protéinurie apparaît ultérieurement. Son débit s'accroît progressivement et un syndrome néphrotique, habituellement modéré, se développe dans 50 % des cas. Dans d'autres cas, les anomalies urinaires sont découvertes entre 20 et 30 ans. La progression vers l'insuffisance rénale terminale se fait rarement (10 %) dans l'enfance, le plus souvent (90 %) à l'âge adulte, entre l'âge de 18 et de 75 ans environ. L'hypoacousie de perception est d'intensité variable, souvent discrète ou modérée, prédominant sur les fréquences élevées, hors de la zone conversationnelle ; c'est dire l'intérêt de l'étude audiométrique pour dépister le défaut auditif.

Le syndrome d'Alport est caractérisé par des **anomalies héréditaires de certaines chaînes α qui constituent les molécules de collagène de type IV** (l'un des constituants principaux des membranes basales). Les membranes basales des glomérules rénaux, de l'oreille interne et du cristallin sont affectées. L'étude du fragment de biopsie rénale en microscopie électronique et en immunofluorescence (avec des anticorps dirigés contre les chaînes α [IV]) met en évidence des altérations caractéristiques de la membrane basale glomérulaire. Plusieurs types sont individualisés. Le conseil génétique donné aux familles dépend de leur identification.

La **maladie la plus fréquente** (80 à 85 %) se transmet selon le mode dominant lié à l'X : c'est le syndrome d'Alport « classique ». Les hommes atteints (hémizygotés) expriment tous la maladie rénale et progressent vers l'IRT plus ou moins tôt dans la vie. Le rythme de progression est homogène chez les hommes d'une même famille (schématiquement, avant 30 ans pour les familles de type « juvénile », après 30 ans et jusqu'à 76 ans pour les familles de type « adulte »). Un homme atteint ne transmet pas la maladie à son ou à ses fils. En revanche, toute sa descendance féminine sera vectrice (hétérozygote).

Les femmes hétérozygotes ont des anomalies urinaires souvent permanentes, parfois discrètes et intermittentes. La grande majorité (85 à 90 %) des vectrices ont une atteinte rénale non progressive mais 10 à 15 % d'entre elles évoluent vers l'insuffisance rénale, plus tard que les hommes. Les femmes vectrices transmettent le gène muté à 50 % de leur descendance masculine ou féminine. C'est dire l'intérêt clinique de leur identification dans une famille atteinte. L'information apportée par la génétique moléculaire est décisive : la maladie est due à des mutations du gène codant la chaîne α 5 (IV), localisé sur le chromosome X. Le même défaut moléculaire a été trouvé dans des familles sans hypoacousie.

La **maladie autosomique récessive** a une présentation clinique et histopathologique presque similaire à la forme liée à l'X. Cependant, la néphropathie progresse tôt vers l'IRT, avant 20-30 ans, et de façon égale dans les deux sexes chez les homozygotes. Les deux parents vecteurs (hétérozygotes) ont ou non une hématurie microscopique permanente. Les mutations touchent les gènes codant les chaînes α 3 ou α 4 (IV), localisés au chromosome 2.

On observe **trois formes particulières** :

- maladie comportant néphropathie, hypoacousie, cataracte et leiomyomes multiples (œsophagiens, respiratoires et génitaux) : elle est liée à l'X et est due à une large délétion touchant les gènes α 5 ou α 6 (IV) contigus sur le chromosome X ;

- maladie marquée par une néphropathie, une hypoacousie et une macrothrombopénie (avec souvent des inclusions intraleucocytaires) : elle est probablement de transmission autosomique dominante. Le défaut moléculaire est jusqu'à présent inconnu ;

- enfin, il existe quelques familles où une néphropathie progressive est associée à une hypoacousie, mais où la transmission est autosomique dominante. Le défaut peut concerner α 3 ou α 4 (IV).

Diagnostic

Le diagnostic du syndrome d'Alport et des maladies correspondantes repose sur :

- le type clinique et histopathologique de la néphropathie héréditaire ;
- l'association à l'hypoacousie chez le propositus ou sa famille, mais le déficit auditif peut manquer ;
- l'identification de la mutation responsable, quand cela est possible.

Le diagnostic différentiel se pose rarement, seulement quand ces différents éléments ne sont pas réunis, par exemple :

- hématurie microscopique isolée, sans progression vers l'insuffisance rénale, caractérisant l'hématurie familiale bénigne ;
- protéinurie, sans hématurie, se compliquant d'insuffisance rénale familiale, à transmission maternelle, avec surdité associée qui doit faire évoquer une cytopathie mitochondriale, même chez l'adulte. Les lésions histopathologiques rénales sont différentes et l'altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial peut être mise en évidence ;
- autres maladies héréditaires associant atteinte rénale et auditive, comme la maladie de Fabry ou certaines acidoses tubulaires distales autosomiques récessives.

Traitement

Le traitement est celui de toute néphropathie progressive avec hypertension artérielle et insuffisance

rénale. La transplantation rénale est utilisée avec succès. La maladie ne récidive pas sur le transplant. Dans moins de 5 % des cas, une glomérulonéphrite à anticorps antimembrane basale glomérulaire se développe sur le transplant, aboutissant souvent à sa destruction. Cette complication est le fait d'une allo-immunisation contre la chaîne $\alpha 5$, $\alpha 3$ ou $\alpha 4$, absente du rein propre mais introduite par le transplant. On conçoit que ce risque soit plus élevé si la mutation est une délétion complète du gène ou une mutation conduisant à la synthèse d'une chaîne α tronquée, très courte et anormale.

AUTRES MALADIES RÉNALES HÉRÉDITAIRES

Il existe un grand nombre de maladies rénales héréditaires. Les formes principales sont rappelées dans les *tableaux II à IV*. Pour trouver des informations plus détaillées, le lecteur peut se reporter à des revues générales^[2, 4, 5] et aux traités de néphrologie. Nous nous limiterons, dans le texte, à quelques commentaires.

● Tubulopathies héréditaires

Beaucoup se révèlent dès la naissance ou dans la première enfance. Il est essentiel de les reconnaître rapidement. La déshydratation (dans le diabète insipide néphrogénique [DIN]), la perte urinaire de NaCl (dans le pseudohypoaldostérisme de type I) ou l'acidose plasmatique (dans l'acidose tubulaire distale) mettent en péril le développement de l'enfant si elles ne sont pas corrigées vite. D'autres tubulopathies peuvent n'être reconnues qu'à l'âge adulte comme le syndrome de Gitelman ou le syndrome de Liddle.

Tableau II. – Principales maladies tubulaires rénales héréditaires (à l'exception de celles touchant le tube proximal).

Maladies	Mode habituel de transmission	Âge de révélation	Manifestations principales	Mécanisme	Traitement
Anse de Henle Bartter	AR	Enfance Nouveau-né (souvent)	Hypokaliémie Alcalose métabolique Retard de croissance Calciurie élevée Néphrocalcinose (souvent)	Défaut de réabsorption du NaCl	Symptomatique Indométhacine
Tube distal Gitelman	AR	Enfance Adulte (surtout)	Hypokaliémie Alcalose métabolique Hypomagnésémie Calciurie basse Chondrocalcinose (parfois)	Défaut de réabsorption du NaCl (cotransport NaCl)	Symptomatique
Canal collecteur DIN	XR AR	Nouveau-né Nouveau-né	DI résistant DI résistant	Défaut du récepteur à l'ADH Défaut de l'aquaporine 2	Hydratation, indométhacine, thiazide
Liddle	AD	Enfance Adulte	Hypertension artérielle Hypokaliémie Déshydratation	Hyperréabsorption de Na (hyperactivité du canal Na apical épithélial) Défaut de réabsorption de Na (défaut du canal Na épithélial)	Amiloride Régime pauvre en Na Apport de NaCl
Pseudohypoaldostérisme (type I) Acidose tubulaire distale	AR AR/AD	Nouveau-né Enfance	Hyperkaliémie Lithiase calcique Néphrocalcinose médullaire Surdité (parfois)		Bicarbonate ou citrate de K et/ou de Na

DIN : diabète insipide néphrogénique par résistance de l'action de l'hormone antidiurétique (ADH) ou vasopressine. L'aquaporine 2, un canal à l'eau, est le médiateur terminal de l'ADH. AR : autosomique récessif ; AD : autosomique dominant ; X : lié à l'X.

Tableau III. – Principales maladies héréditaires avec atteinte rénale, avec ou sans anomalie métabolique.

Maladies	Mode habituel de transmission	Localisation(s) principale(s)	Âge lors du diagnostic	Défaut métabolique	Traitement spécifique
Avec défaut métabolique identifié - Fabry	XR	Peau, cornée, cardiovasculaires	Enfance Adulte	α -galactosidase A	
- Glycogénose de type I	AR	Surcharge glyconégique dans le foie --> hypoglycémies graves Atteinte rénale > 20 ans	Nouveau-né	Glucose-6-phosphatase	Maïzena crue et/ou administration nocturne de glucose
Sans défaut métabolique identifié - Ostéo-onychodysplasie	AD	Rotule, coude, os iliaque, ongles (« nail-patella »)	Enfance		
- Syndrome de Senior-Loken	AR	Néphronophtise Dégénérescence tapétorétinienne	Enfance		
- Hyperuricémie	AD (?)	Goutte < 30 ans	Adulte		Allopurinol (pour la goutte)
- Bardet-Biedl	AD	Hexadactylie, obésité, hypogonadisme, rétinite pigmentaire	Enfance Adulte		

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; X : lié à l'X.

La classification des tubulopathies repose sur le segment tubulaire concerné (*tableau II*). Parmi les tubulopathies proximales, la plus fréquente est probablement la cystinurie, caractérisée par un défaut de réabsorption tubulaire de la cystine et d'autres acides aminés dibasiques ; elle se complique de lithiase cystinique (*tableau IV*).

Le syndrome de Fanconi est le prototype de la tubulopathie proximale complexe associant un défaut de réabsorption du glucose, des acides aminés, des phosphates, des bicarbonates et de certaines protéines (comme la β -2 microglobuline). Plusieurs maladies métaboliques héréditaires peuvent en être la cause chez l'enfant : la cystinose est la plus fréquente, à bien différencier de la cystinurie. La cystinose se définit par un dépôt de cristaux de cystine dans les lysosomes des cellules, par suite de la déficience du système de transport normal de cet acide

aminé hors de ces structures. L'accumulation se produit dans le rein, l'œil (cornée puis rétine) puis progressivement dans d'autres organes. Le dosage de cystine dans les leucocytes permet d'établir le diagnostic. Bien que le défaut moléculaire impliqué dans la cystinose soit encore inconnu, on dispose d'un traitement efficace, la cystéamine administrée par voie orale et intraoculaire, à condition qu'il soit mis en route précocement.

D'autres maladies héréditaires se compliquent d'un syndrome de Fanconi : le syndrome de Lowe où la tubulopathie est associée à une cataracte et à un retard mental, la glycogénose de type I citée dans le *tableau III*, la maladie de Dent (*tableau IV*) ou une cytopathie mitochondriale. Les autres maladies tubulaires héréditaires plus distales sont indiquées dans le *tableau II*.

● **Maladies héréditaires avec atteinte rénale, à défaut métabolique identifié au non**

Elles sont résumées dans le *tableau III*. Le diabète sucré et les amyloses génétiques n'ont pas été cités. L'atteinte rénale est généralement l'une des plus graves dans ces maladies, conduisant à l'insuffisance rénale terminale, le plus souvent à l'âge adulte (> 20-30 ans, sauf pour le syndrome de Senior-Loken) (*tableau III*).

Les maladies rénales héréditaires se compliquant de lithiase urinaire^[2] ont été isolées dans le *tableau IV*, car des manifestations liées aux calculs révèlent ces maladies, habituellement dès l'enfance. Certaines d'entre elles sont remarquablement sensibles à un traitement spécifique : par exemple, vitamine B₆ dans certains cas d'hyperoxalurie primitive de type I, D-pénicillamine dans la cystinurie ou allopurinol dans le déficit en adénine phosphoribosyl-tranfèrease (APRTase) (*tableau IV*).

Tableau IV. – Principales maladies héréditaires avec lithiase urinaire.

Maladie	Mode de transmission	Âge de révélation	Manifestations principales	Diagnostic	Traitement spécifique
Cystinurie	AR	Enfance Adulte jeune	Lithiase cystinique	Cystinurie ↗ Calculs ou cristaux caractéristiques	Alcalinisation de l'urine D-pénicillamine (ou autres chélateurs)
Hyperoxalurie primitive type I	AR	Enfance (surtout) Adulte	Lithiase d'oxalate de calcium (monohydraté) Néphrocalcinose Insuffisance rénale	Oxalate ↗ Glycolate ↗ Calculs et cristaux évocateurs Biopsie hépatique	Vitamine B ₆ (parfois) Transplantation hépatique
Acidose tubulaire distale	AR/AD	Enfance	Lithiase calcique Néphrocalcinose médullaire Surdité (parfois)	Acidose métabolique Hypokaliémie pH urinaire > 5-5,2	Bicarbonate ou citrate de K et/ou de Na
Déficit en APRTase	AR	Enfance Adulte	Lithiase de 2,8 dihydro-adénine Insuffisance rénale (parfois)	Calculs et cristaux caractéristiques Déficit enzymatique	Allopurinol
Maladie de Dent (et maladies apparentées)	XR	Enfance Adulte	Lithiase Insuffisance rénale	Protéinurie tubulaire Hypercalciurie	

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; APRTase : adénine phosphoribosyl-transfèrease.

Jean-Pierre Grünfeld : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chef de service.

Dominique Joly : Chef de clinique-assistant.

Service de néphrologie, hôpital Necker-Enfants Malades, 161, rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JP Grünfeld et D Joly. Polykystose rénale et autres néphropathies héréditaires. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0530, 1998, 5 p*

R É F É R E N C E S

[1] Chauveau DC, Chouckroun G, Grünfeld JP. La polykystose hépatorenale autosomique dominante. *Med Therap* 1995 ; 1 : 243-251

[2] Cochat P, Jouvenet M, Pellet H, Feber J, Martin X, Divry P. Les maladies héréditaires responsables de lithiase rénale. *Rev Prat* 1997 ; 14 : 1554-1558

[3] Drüeke TE, Grünfeld JP. Antihypertenseurs dans l'insuffisance rénale. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Cardiologie, 11-302-B-20, 1998 : 1-4 (in press)*

[4] Grünfeld JP, Joly D. Maladies héréditaires à l'âge adulte. *Rev Prat* 1997 ; 47 : 1566-1569

[5] Grünfeld JP, Knebelmann B. Alport's syndrome (2nd ed). In : Davison AM, Stewart Cameron J, Grünfeld JP, Kerr DN, Ritz E, Winearls CG eds. *Oxford Textbook of Clinical Nephrology* (2nd ed). Oxford : Oxford University Press, 1998 ; vol 3 : 2427-2437

[6] Heidet L, Forestier L, Antignac C, Gubler MC. Syndrome d'Alport, une maladie héréditaire du collagène de type IV. *Med Sci* 1997 ; 13 : 28-36

[7] Pirson Y, Chauveau D, Watson ML, Zeier M, Breuning MH. La polykystose autosomique dominante : progrès cliniques et génétiques. *Med Sci* 1997 ; 13 : 37-44

[8] Richard S, Olschwang S, Chauveau D, Resche F. La maladie de von Hippel-Lindau. *Med Sci* 1995 ; 11 : 43-51

[9] Saunier S, Silbermann F, Benessy F, Antignac C. Vers l'identification du gène de la néphronophtose. *Med Sci* 1997 ; 13 : 54-56

PROSTATITES ET ÉPIDIDYMITES

I SAVATOVSKY

Maladies fréquentes de la prostate et des voies spermatiques, en majorité d'origine infectieuse, touchant souvent l'homme jeune, retentissant sur la fécondité, les prostatites et les épидидymites sont provoquées soit par des uropathogènes communs, avec *Escherichia coli* au premier plan, soit par des bactéries intracellulaires, essentiellement *Chlamydia trachomatis*, transmissibles par les rapports sexuels.

Leur diagnostic microbiologique nécessite des prélèvements particuliers et des recherches orientées complètes.

Leur traitement fait appel à des antibiotiques qui peuvent atteindre la prostate infectée en raison de leurs propriétés biochimiques. Il s'agit, en premier lieu, des fluoroquinolones.

Les prostatodynies ont des étiologies diverses et imprécises.

© 2003 Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : appareil génital masculin, prostatites, épидидymites, maladies sexuellement transmissibles.

INTRODUCTION

Les infections et inflammations de la prostate et des voies séminales, parce qu'elles touchent un homme adulte sur dix, représentent un problème majeur de santé publique.

Les prostatites aiguës bactériennes peuvent passer inaperçues en raison de la discrétion fréquente des signes mictionnels. La maladie est alors confondue avec un syndrome grippal et son traitement est inadéquat.

Les prostatites chroniques bactériennes exaspèrent les patients souvent jeunes qui ne trouvent pas de solution radicale à leur problème.

Les infections à agents non conventionnels sont de diagnostic difficile et nécessitent des recherches microbiologiques particulières faute de quoi, le diagnostic n'est pas posé.

Les prostatites non infectieuses et les syndromes douloureux pelviens chroniques regroupent des cadres nosologiques variés et imprécis dont il n'y a pas de traitement simple et efficace.

Prostatites et épидидymites sont un même ensemble, les voies spermatiques intrascrotales étant, en général, infectées par reflux à partir d'une infection de la prostate et des vésicules séminales.

PRÉALABLES

● Agents pathogènes en cause

Les germes responsables des prostatites aiguës à uropathogènes communs et des prostatites bactériennes chroniques récidivantes sont ceux que l'on retrouve dans les infections urinaires :

– bactéries à Gram⁻ avec au premier plan *Escherichia coli* (80 %), mais aussi *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Serratia*, et *Pseudomonas* ;

– bactéries à Gram⁺, essentiellement *Enterococcus faecalis*, et possiblement *Staphylococcus epidermidis* et *Corynebacterium seminale* qui, bien qu'étant des saprophytes habituels de l'urètre antérieur, sont parfois retrouvés dans les sécrétions prostatiques.

Le gonocoque est surtout responsable d'urétrites.

Les agents pathogènes non conventionnels sont représentés par les bactéries primitives intracellulaires : *Chlamydia trachomatis* dans la majorité des cas,^[1] mais aussi *Mycoplasma hominis* et *Ureaplasma urealyticum*, ainsi que par un protozoaire, *Trichomonas vaginalis*.

● Modes de contamination

La prostate est en règle inoculée par reflux d'urine infectée à partir de l'urètre postérieur à la faveur d'une hyperpression dans l'urètre prostatique due à une hypertonie du sphincter strié ou à une sténose du canal.

D'autres modes de contamination sont possibles : la voie lymphatique à partir des germes rectaux du patient et la voie hématogène.

La transmission sexuelle est habituelle pour *Chlamydia trachomatis*, possible pour *E. coli* dont on peut retrouver la même souche dans le prélèvement vaginal de la partenaire, possible également en cas de rapports non protégés par voie rectale.

● Facteurs biochimiques modulant l'action des anti-infectieux

L'acinus prostatique ayant une membrane lipidique, seuls y diffusent de façon satisfaisante les antibiotiques qui sont liposolubles et qui ne sont pas liés aux protéines plasmatiques. De plus, leur constante de dissociation doit être alcaline.^[9]

Ces données excluent les pénicillines, l'ampicilline, l'amoxicilline, l'association amoxicilline/acide clavulanique, les céphalosporines de toutes générations et les aminosides qui, bien que pouvant

tous être actifs in vitro, actifs sur la bactériémie et sur l'infection de l'urine, sont un mauvais choix pour atteindre la prostate infectée.

Le triméthoprime contenu dans l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole est un choix possible, en se souvenant des effets indésirables et de la résistance actuelle de 40 % des entérobactéries.

Les macrolides et certaines cyclines comme la minocycline diffusent bien, mais les bactéries à Gram⁻ y sont rarement sensibles, ces antibiotiques trouvant leur intérêt dans les infections à bactéries intracellulaires.

Les antibiotiques de choix sont les fluoroquinolones systémiques (ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacine, levofloxacine) dont la concentration dans le liquide prostatique est optimale, qui sont actives à la fois sur la plupart des uropathogènes rencontrés et sur les bactéries intracellulaires, et qui peuvent se donner per os avec des effets secondaires rares.

● Comment faire les recherches bactériologiques ?

En dehors des prostatites aiguës à uropathogènes communs où l'on trouve facilement le germe dans l'urine et éventuellement dans le sang, les recherches sont difficiles car il est nécessaire de démontrer que ce sont bien les sécrétions prostatiques qui sont infectées et non pas l'urine vésicale ni l'urètre. Or, tous les prélèvements traversent l'urètre à moins de prélever par ponction transpérinéale ce qui ne se fait pas en clinique courante^[1].

Pour cela, il faut recourir à la technique des prélèvements sélectifs fractionnés^[8].

Faire venir le patient à vessie pleine, le décalotter le cas échéant et désinfecter le méat, prélever 10 mL du début de la miction (urine urétrale), puis 10 mL du milieu de la miction (urine vésicale) puis faire un

massage prostatique et prélever les quelques gouttes de sécrétions prostatiques obtenues, puis prélever 10 mL d'urine postmassage prostatique et réfrigérer les quatre tubes. Les faire analyser avec un compte des leucocytes et des colonies ainsi qu'une analyse microbiologique complète recherchant les uropathogènes communs, les bactéries intracellulaires et *Trichomonas vaginalis*; *Chlamydia* étant maintenant retrouvée par des techniques d'amplification génique.

La comparaison, dans les différents prélèvements, des comptes de leucocytes, et des colonies de germes, permet de localiser l'infection qui doit être significativement plus importante dans le liquide d'expression prostatique et dans l'urine postmassage prostatique que dans l'urine de début et de milieu de jet.

La spermoculture qui analyse surtout le liquide des vésicules séminales et non pas les sécrétions prostatiques est utilisée si le massage prostatique est infructueux, en tenant compte du fait que l'éjaculat traverse l'urètre.

L'écouvillonnage de l'urètre antérieur est utile pour le diagnostic des urétrites. Sa positivité, par exemple à *Chlamydia*, peut constituer un élément de présomption.

Les sérologies de *Chlamydia*, peuvent être positives dans les infections anciennes et ne sont pas le reflet de l'état actuel.

Comme on peut le voir, les choses ne sont pas simples et il est nécessaire de choisir un laboratoire motivé avant d'interpréter les résultats.

PROSTATITES AIGÜES À UROPATHOGENES COMMUNS

● Clinique

Une prostatite aiguë se traduit par un syndrome fébrile de début brutal : température à 40 °C, frissons, céphalées, myalgies, associé à des symptômes mictionnels : pollakiurie, brûlures, hématurie terminale, miction difficile ou impossible.

Les signes mictionnels localisent l'infection au bas appareil urinaire.

Ils peuvent être très discrets et passer inaperçus, la maladie étant alors confondue avec un syndrome grippal.

Les myalgies pararachiennes sont souvent confondues avec une douleur rénale et le diagnostic de pyélonéphrite est porté à tort.

Le toucher rectal trouve une prostate chaude, oedématisée, sensible, mais il peut être normal.

L'examen d'urine à la bandelette montre des nitrites, des leucocytes, et du sang, ce qui suffit au diagnostic. L'examen cytotobactériologique des urines (ECBU) formel, prélevé en même temps, montre une pyurie, identifie et teste le germe.

● Examens complémentaires

À part l'ECBU, aucun examen paraclinique n'est nécessaire à ce stade.

Le massage prostatique est déconseillé car il est douloureux et dissémine les germes.

Les hémocultures peuvent être positives, traduisant la bactériémie.

Le *prostate specific antigen* (PSA) est constamment augmenté.

L'échographie transrectale de la prostate est douloureuse et n'apporte rien.

L'échographie rénale est normale et élimine une obstruction du haut appareil urinaire si un diagnostic de pyélonéphrite a été porté.

● Diagnostic différentiel

– Il faut reconnaître l'infection urinaire devant un syndrome grippal en recherchant, par l'interrogatoire, des signes mictionnels parfois discrets et en faisant un examen d'urine à la bandelette.

– Il faut éliminer une pyélonéphrite qui est rare chez l'homme et ne se voit qu'en cas de pathologie urologique obstructive ou malformative.

– S'il y a un doute, après l'échographie rénale, faire un uroscanner, c'est-à-dire un scanner rénal avec injection d'iode suivi de quelques clichés d'urographie.

● Traitement

Il doit être débuté après le prélèvement sans en attendre le résultat.

On choisit un traitement probabiliste par une fluoroquinolone systémique, par exemple ofloxacin 200 mg deux fois par jour, ou péfloxacin 400 mg deux fois par jour, pendant 20 jours.

Norfloxacin est à éviter en raison d'une diffusion tissulaire faible.

La ciprofloxacine, encore active sur *Pseudomonas*, est réservée à ce cas.

En cas de bactériémie grave, un second antibiotique peut être associé, soit une céphalosporine de 3^e génération soit un aminoside, pendant 3 à 5 jours.

Il faut aussi prescrire : antalgiques, antipyrétiques, réhydratation.

En cas de miction impossible, ne pas passer d'instrument par l'urètre mais poser ou faire poser une cystostomie percutanée de faible diamètre.

Si, à la réception de l'antibiogramme, il s'avère que le germe est résistant aux fluoroquinolones, ce qui est le cas de *Enterococcus faecalis*, il faut choisir dans un ordre décroissant de préférence : triméthoprim/sulfaméthoxazole, minocycline, ou un macrolide.

On vérifie, après 20 jours, que les prélèvements d'urine et des sécrétions prostatiques faits selon la technique indiquée sont négatifs et s'ils ne le sont pas, on prolonge le traitement de 10 jours.

On adresse ensuite le patient à un urologue, pour vérifier l'absence de pathologie anatomique responsable.

PROSTATITES CHRONIQUES RÉCIDIVANTES À UROPATHOGENES COMMUNS

Elles sont la conséquence soit d'un traitement initial inadéquat par un antibiotique mal choisi qui a traité la bactériémie et l'infection de l'urine, mais n'a pas atteint les foyers infectieux intraprostatiques, soit d'un traitement insuffisamment prolongé, soit de recontaminations quand il existe une étiologie anatomique ou une recontamination sexuelle.

● Clinique

Les signes sont peu nets et variables : signes d'irritation vésicale avec urgence, dysurie, mictions fréquentes, mictions nocturnes, brûlures, douleurs périnéales ou sur le trajet des déférents, douleur à l'éjaculation ou hémospémie. Des poussées aiguës fébriles sont possibles.

Les symptômes sont récurrents, ce qui conduit à des consultations et à des traitements répétés.

Le toucher rectal est variable et peut montrer une zone indurée.

La palpation scrotale peut montrer une induration épидidymaire.

● Examens complémentaires

Un examen microbiologique complet par prélèvements fractionnés est indispensable, montrant de façon prédominante, dans le liquide prostatique, la présence de plus de 10 leucocytes altérés par champ ainsi que le germe.

Le PSA peut être élevé.

L'échographie prostatique peut montrer une lithiase intraprostatique, ou une zone hypoéchogène, mais ne contribue pas au diagnostic de l'infection.

Une exploration radiologique de l'urètre est conseillée à distance d'un épisode aigu. Elle peut visualiser le reflux d'urine dans les canaux prostatiques, ou dans les voies spermatiques, et recherche une sténose du canal.

● Diagnostic différentiel

Il s'agit essentiellement du cancer de la prostate, si l'homme est dans la tranche d'âge, en raison du PSA qui peut être élevé, du toucher rectal qui peut montrer une induration et de l'échographie qui peut montrer une zone hypoéchogène.

Si le PSA reste élevé après traitement antibiotique, le patient est adressé à un urologue pour une biopsie prostatique. Celle-ci peut, en outre, montrer des signes histologiques d'inflammation.

● Traitement

Traitement médical

Ici encore, on choisit une fluoroquinolone systémique pendant 20 jours si le germe y est sensible, en répétant ce traitement en cas de poussée aiguë.

Il n'y a pas de consensus pour un traitement discontinu au long cours et il paraît difficile de donner une quinolone ou du triméthoprim de manière prolongée à titre prophylactique même en discontinu.

Traitement chirurgical

Il y a peu d'indications chirurgicales dans la prostatite chronique.

Certaines équipes ont injecté des antibiotiques in situ sous contrôle échographique.

Une résection endoscopique est indiquée en cas d'obstruction documentée, persistant à distance d'un épisode infectieux aigu pour les patients non préoccupés par leur fécondité (le geste implique l'acceptation de la rétro-éjaculation). Cette intervention vise à libérer la filière sous-vésicale et à enlever les calculs s'il y en a. Elle ne guérit pas la totalité des foyers infectieux qui siègent surtout dans la zone périphérique de la glande et dans les voies séminales, alors que l'intervention n'enlève que la zone périurétrale.

Une prostatovésiclectomie totale, comme pour un cancer, pourrait enlever tous les foyers infectieux, mais n'entre pas dans les codes de bonne pratique actuellement en raison des risques de détérioration de l'érection, de la continence et des conséquences sur la sexualité.

PROSTATITES À GERMES NON CONVENTIONNELS

Les signes cliniques sont ceux d'une prostatite chronique.

Le diagnostic ne peut être fait que par des prélèvements fractionnés si on veut localiser l'infection à la prostate et la différencier d'une urétrite mais la présence de l'agent pathogène dans l'urètre est un bon argument de présomption.

La positivité des sérologies n'est pas le témoin d'une infection contemporaine, à moins d'observer une augmentation significative des taux d'immunoglobulines sur deux dosages distants de 2 semaines, mais on ne peut pas attendre ce délai pour traiter le patient.

Le micro-organisme le plus souvent en cause est *Chlamydia trachomatis*.

Cette bactérie primitive intracellulaire, sexuellement transmissible, est responsable de 40 % des urétrites non gonococciques et de la plupart des épидidymites au-dessous de 35 ans et de 30 % des prostatites à germes non conventionnels.

Elle est actuellement recherchée par des méthodes d'amplification génique.

Le germe est généralement sensible aux fluoroquinolones et, à défaut, également sensible aux macrolides et aux cyclines (utiliser minocycline)

Un traitement de 20 jours est conseillé.

Le traitement synchrone des partenaires sexuels est une absolue nécessité sans qu'il soit obligatoire de refaire les prélèvements.

En dehors de *Chlamydia trachomatis*, on peut retrouver *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, qui sont également des bactéries intracellulaires, et impliquent la même conduite que pour *Chlamydia*, ainsi que *Trichomonas vaginalis* qui est un protozoaire, responsable de vaginites et sexuellement transmissible. Son traitement fait appel aux imidazolés.

FORMES RARES

● **Abcès de la prostate**

C'est une forme grave de prostatite aiguë à uropathogène commun, non ou mal traitée, survenant sur un terrain fragile, soit un diabète soit une immunodépression liée à l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ou à une chimiothérapie.

Les signes sont ceux d'une infection grave et profonde. L'échographie prostatique par voie rectale retrouve une zone liquidienne et permet le drainage.

● **Prostatites à mycobactéries**

Elles connaissent deux étiologies : soit une tuberculose urogénitale dont la fréquence est croissante soit une prostatite à bacille de Calmette-Guérin (BCG) qui se voit après instillations intravésicales de BCG dans le cadre de certaines tumeurs de vessie.

PROSTATODYNIE ET DOULEURS PELVIENNES CHRONIQUES

Ce sont des pathologies obscures, variées, regroupées sous ce vocable par ignorance^[4].

Il s'agit d'hommes souvent jeunes se plaignant de dysurie, de brûlures, de fréquence mictionnelle, de douleurs périnéales ou le long des déférents, de troubles sexuels peu clairs et souvent d'un état dépressif, dont il est difficile de dire s'il est secondaire aux symptômes ou s'il en est la cause.

Entrent dans ce cadre différentes entités :

- certaines prostatites chroniques infectieuses dont le germe ne peut pas être identifié, parce que l'infection est cryptique, mais où les prélèvements montrent au moins une leucocyturie significative sur le liquide d'expression prostatique^[2] ;

- les inflammations prostatiques non infectieuses par l'action chimique du reflux d'urine dans les canaux prostatiques ;

- les prostatites granulomateuses non infectieuses à éosinophiles d'origine probablement allergique, dont le diagnostic est fait par les biopsies car elle peuvent simuler un cancer. Elles répondent à une corticothérapie ;

- les algies périnéales par traumatisme du nerf pudendal dans le canal d'Alcock ;

- les dysfonctionnements vésicosphinctériens par défaut de relaxation des muscles du plancher périnéal ;

- enfin, il arrive que l'on ne puisse pas identifier une cause organique et, si la douleur est le symptôme dominant, on peut essayer de la traiter par des antidépresseurs pour leur action sur le seuil de la douleur au niveau central.

ÉPIDIDYMITES

Elles sont la conséquence d'une prostatite, l'infection se transmettant de manière rétrograde dans les voies spermatiques, ce qui explique que la queue de l'épididyme soit touchée en premier, la tête ensuite, l'infection du testicule lui-même survenant en dernier, favorisée par une thrombose infectieuse des vaisseaux spermatiques.

Les germes responsables sont les mêmes que dans les prostatites : uropathogènes communs dans un tiers des épидidymites avant 35 ans, dans la majorité après 35 ans, bactéries intracellulaires avec, au premier plan, *Chlamydia trachomatis*, prédominant avant 35 ans, sexuellement transmissible, responsable de salpingites et de stérilité chez les femmes.

● **Épididymites aiguës à uropathogènes communs**

Clinique

La symptomatologie en est bruyante : après un épisode de prostatite non ou mal traitée se produit une douleur, une augmentation de volume et des signes inflammatoires au niveau d'une bourse accompagnés de fièvre.

La palpation, si elle est possible, retrouve une induration chaude de l'épididyme, localisée au début à la partie caudale. Le testicule lui-même n'est pas induré, il n'est pas rétracté, mais le déférent peut être inflammatoire.

Dans les formes plus évoluées, l'ensemble du contenu scrotal est inflammatoire et la palpation ne peut rien distinguer.

Examens complémentaires

L'examen de l'urine à la bandelette montre une leucocyturie et des nitrites et l'ECBU montre une pyurie et le germe. La protéine C réactive est augmentée.

Les prélèvements fractionnés retrouvent une leucocyturie ainsi que le germe dans le liquide d'expression prostatique et dans la spermoculture, car les vésicules séminales sont constamment infectées.

L'échographie apporte peu d'arguments.

Diagnostic différentiel

Une épидidymite aiguë ne doit pas être confondue :

- avec un cancer du testicule mais dans ce cas seul le testicule est induré, l'épididyme est normal à la surface de l'induration (signe de Chevassu) et les signes infectieux sont absents ;

- avec une torsion mais, dans ce cas, le début est très brutal, le testicule est rétracté, et les signes infectieux sont absents, l'examen d'urine à la bandelette est normal.

L'examen, non pas échographique mais par le Doppler, montre, s'il est bien fait, l'interruption du flux artériel de la spermatique. Le meilleur examen est la scintigraphie si l'accès en est possible en urgence. Une intervention très urgente est indiquée.

Traitement médical

Il est identique à celui d'une prostatite car bien que tous les antibiotiques actifs sur le germe soient efficaces sur la maladie épидidymaire, il est nécessaire de traiter la source de l'infection selon ce qui a été dit plus haut. Compléter par : immobilisation du scrotum, antalgiques, anti-inflammatoires.

Traitement chirurgical

Il est indiqué dans trois circonstances :

- s'il persiste en doute avec une torsion, il vaut mieux ouvrir une bourse pour rien que de méconnaître une torsion ;

- s'il y a une volumineuse épидidymite abcédée, il peut être préférable d'enlever l'épididyme pour préserver la glande testiculaire ;

- dans les formes récidivantes, une vasectomie peut être nécessaire pour interrompre les réinoculations.

● **Épididymites à « Chlamydia trachomatis »**

Elles ont une symptomatologie moins bruyante.

L'agent pathogène doit être recherché par les méthodes d'amplification génique dans le liquide d'expression prostatique, mais sa présence dans le prélèvement urétral obtenu par écouvillonnage ou dans le prélèvement d'urine postmassage est un bon argument de présomption.

Le traitement fait appel en premier aux fluoroquinolones systémiques, pendant une durée de 20 jours. À défaut, aux macrolides ou aux cyclines.

Le traitement synchrone de la partenaire sexuelle est indispensable.

Les messages

✓ **Comment rédiger l'ordonnance pour le laboratoire :**

Prélèvement urétral par écouvillonnage avec recherche microbiologique complète, recherche de *Trichomonas*, recherche de *Mycoplasma* et recherche de *Chlamydia* par amplification génique.

ECBU du premier jet.

ECBU de milieu de jet.

Examen microbiologique complet du liquide d'expression prostatique obtenu par massage avec les mêmes recherches.

ECBU postmassage prostatique avec les mêmes recherches.

Examen microbiologique du sperme avec les mêmes recherches.

✓ **Et si vous n'emportez qu'un antibiotique ?**

Ce sera une fluoroquinolone systémique de préférence ofloxacine ou péfloxacine.

✓ **Quels malades confier à l'urologue ?**

Une prostatite aiguë en rétention vésicale complète pour une cystostomie percutanée.

Une suspicion d'abcès prostatique pour drainage.

Une suspicion de cancer pour des biopsies échoguidées.

Une dysurie persistant à distance d'une infection aiguë pour une résection endoscopique.

Une suspicion de torsion du testicule.

Un abcès épидидymaire pour une épидидymectomie.

Une épидидymite récidivante pour une vasectomie.

*Ilya Savatovsky : Ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique, chirurgien des Hôpitaux, chef de service.
Service d'urologie, centre hospitalier Robert Ballanger, boulevard Robert-Ballanger, 93602 Aulnay-Sous-Bois cedex, France.*

Toute référence à cet article doit porter la mention : I Savatovsky. Prostatites et épидидymites.

Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0670, 2003, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Doble A, Thomas BJ, Walker MM, Harris JR, Witherow RO, Taylor RD. The role of *Chlamydia trachomatis* in chronic abacterial prostatitis : a study using ultrasound guided biopsy. *J Urol* 1989 ; 141 : 332-333

[2] Domingue GJ, Human LG, Hellstrom WJG. Hidden microorganisms in "abacterial" prostatitis/prostatodynia. *J Urol* 1997 ; 157 : 243

[3] Krieger JN. Prostatitis, epididymitis, and orchitis, In : Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York : Churchill Livingstone Inc ; 1995 : 1098-1102

[4] Krieger JN, Egan KJ, Ross SO, Jacobs R, Berger RE. Chronic pelvic pains represent the most prominent urogenital symptoms of "chronic prostatitis". *Urology* 1996 ; 48 : 715-721

[5] Meares EM Jr. Prostatitis and related disorders. In : Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wien AJ eds. Campbell's urology. Philadelphia : WB Saunders ; 1997 : 615-630

[6] Meares EM Jr, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. *Invest. Urol.* 1968 : 5:492-518

[7] Nickel JC, Bruce AW, Reid G. Pathogenesis, diagnosis and treatment of the prostatitis syndrome, In : Krane RJ, Siroky MB, Fitzpatrick JM eds. Clinical urology. Philadelphia : JB Lippincott, 1994:925-938.

[8] Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. *Prostate* 1993 ; 23 : 107-114

[9] Nickel JC, Downey J, Clark J, Ceri H, Olson M. Antibiotic pharmacokinetics in the inflamed prostate. *J Urol* 1995 ; 153 : 527-529

RETOUR À DOMICILE DE L'OPÉRÉ DES VOIES URINAIRES

C BOYER, B BARROU, MO BITKER, C CHATELAIN, F RICHARD

En cas de doute, réadresser le malade à l'urologue !

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La durée d'hospitalisation en urologie tend à diminuer et le médecin non urologue est amené de plus en plus souvent à prendre en charge un patient opéré récent des voies urinaires. Il est alors utile de savoir faire la part des choses entre l'inconfort postopératoire, les conséquences inévitables et attendues de telle ou telle intervention, et les complications postopératoires qui nécessitent de réadresser le patient à l'urologue.

PRINCIPES GÉNÉRAUX

Ils ont pour but de prévenir les complications hémorragiques, infectieuses et pariétales. Les recommandations peuvent être résumées ainsi :

- apport hydrique de 3 L/j, en l'absence de contre-indication (d'origine cardiaque par exemple) ;
- traitement préventif de la constipation qui reste fréquente après chirurgie abdominale ;
- repos avec suppression de tout effort physique important pendant au moins 1 mois en cas de cicatrice abdominale ou lombaire pour limiter le risque d'éventration ;
- inspection régulière de toute cicatrice. Rougeur, chaleur et douleurs font craindre un hématome ou un abcès et justifient de réadresser le patient à l'opérateur ;
- suppression des érections après chirurgie reconstructrice de l'urètre antérieur et des corps caverneux (par exemple en prescrivant de l'acétate de cyprotérone) ;
- surveillance biologique :
 - numération sanguine pour apprécier une éventuelle anémie et rechercher une hyperleucocytose en cas de fièvre ;
 - ionogramme sanguin comprenant notamment une mesure de la créatininémie ;
 - examen cytotobactériologique des urines. Il faut se souvenir que la présence d'une hématurie macro- ou microscopique et/ou d'une leucocyturie est habituelle et sans signification particulière, et que

des germes multirésistants peuvent être en cause, rendant l'antibiothérapie probabiliste plus aléatoire.

La surveillance par bandelette urinaire est peu fiable dans ce contexte et ne peut être préconisée ;

- traitement anticoagulant prophylactique : il est employé par la plupart des opérateurs. Il peut être poursuivi quelques jours après la sortie, en fonction du geste réalisé, des antécédents et du degré de mobilité du patient. Les héparines de bas poids moléculaire sont le plus souvent employées. Leur demi-vie brève ne pose pas de problèmes particuliers. Il faut en revanche éviter de reprendre trop tôt les traitements anticoagulants oraux ou antiagrégants plaquettaires antérieurs. Leur demi-vie prolongée complique singulièrement la prise en charge du patient en cas de complications, notamment hémorragiques. **Il faut savoir que tout geste endoscopique peut entraîner 10 à 15 jours plus tard, une hématurie macroscopique par chute d'escarre en dehors de toute complication véritable.** Le plus souvent des boissons abondantes suffisent, et l'hématurie se tarit spontanément, sauf si le patient est traité par anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. Si la reprise d'un tel traitement est indispensable, il faut préférer l'héparine aux anticoagulants oraux, et le flurbiprofène (50 mg deux fois par jour) à l'aspirine ou au ticlopidine en raison d'une demi-vie plus courte.

PARTICULARITÉS EN FONCTION DU GESTE RÉALISÉ

Les interventions en urologie sont variées et il est utile de connaître les principes et les particularités de chacun des gestes. Ne sont envisagées ici que les complications spécifiques des interventions les plus fréquentes.

● **Chirurgie endoscopique du bas appareil urinaire (prostate et vessie)**

Les interventions habituelles sont l'incision cervicoprostatique pour les adénomes de petite taille (création d'une tranchée au niveau du col vésical afin d'élargir celui-ci sans retirer de tissu ; il n'y a donc pas d'examen histologique possible), la résection de

prostate pour les adénomes de taille moyenne ou le cancer de prostate (l'adénome est débité en copeaux par les voies naturelles à l'aide d'une anse dans laquelle circule un courant électrique), la résection de tumeur de vessie.

Pour toutes ces interventions, l'hémostase est réalisée par électrocoagulation. Une sonde vésicale à trois voies est mise en place pour irriguer de façon continue la loge de résection ou la vessie pendant 2 à 4 jours.

■ **Complications possibles**

Chute d'escarre (conséquence de cette technique d'hémostase) survenant dans les 2 à 3 semaines. Elle se manifeste par une hématurie macroscopique, éventuellement avec caillots. Des boissons abondantes suffisent le plus souvent à la contrôler.

Rétention complète ou incomplète : due soit à un caillotage, soit à une obstruction liée à un copeau résiduel. Elle peut plus rarement être secondaire à une insuffisance de contractilité du détrusor (vessie claquée), lorsque la vessie a lutté trop longtemps sur un obstacle méconnu. **Dans tous les cas, le patient doit être réadressé à l'urologue.**

Sténose urétrale : rare, mais toujours possible après cathétérisme urétral, elle survient généralement plusieurs mois après l'intervention.

■ **Conséquences fonctionnelles en cas de chirurgie prostatique**

Persistence fréquente de signes irritatifs (pollakiurie, impériosités mictionnelles) pendant 1 à 3 mois.

Éjaculation rétrograde (dont le risque est moindre si le geste a été une simple incision cervicoprostatique) mais absence de conséquences sur la fonction érectile.

Continence : elle peut parfois ne pas être parfaite dans les suites immédiates (fuites à l'effort par exemple), une partie du sphincter lisse ayant été retirée avec l'adénome. Dans l'immense majorité des cas, elle redevient normale après quelques semaines. Pour accélérer le retour à une continence parfaite, il est toujours possible de conseiller des mesures simples de rééducation, comme l'interruption volontaire et répétée du jet au cours de la miction.

● **Adénomectomie prostatique par voie haute**

Il s'agit d'une intervention à ciel ouvert qui consiste à énucléer en bloc l'adénome prostatique, en conservant la prostate périphérique, non adénomateuse. Elle s'adresse aux adénomes de gros volume.

■ **Complication possible**

Fistule urinaire extériorisée par la cicatrice.

■ **Conséquences fonctionnelles**

Ce sont les mêmes que pour la résection de prostate.

● **Prostatectomie radicale**

Elle consiste à enlever la prostate dans sa totalité, ce qui nécessite de réanastomoser l'urètre à la vessie. La cicatrisation de cette anastomose se fait sur une sonde urinaire qui doit être gardée de 7 à 21 jours selon les opérateurs.

■ **Complications possibles**

Incontinence urinaire : elle est plus fréquente qu'après chirurgie de l'adénome de prostate. On ne parle d'incontinence postopératoire définitive qu'après 6 mois. Elle est souvent l'indication d'un sphincter artificiel lorsqu'elle est totale.

Impuissance : les nerfs de l'érection sont souvent lésés au cours de la prostatectomie totale. En effet, pour des raisons anatomiques, une exérèse carcinologiquement complète peut nécessiter de les sacrifier. Il faut proposer précocement aux patients désireux d'érection des injections intracaverneuses de prostaglandine E1 ou un traitement par sildénafil (Viagra®) dont l'efficacité et l'innocuité sont en cours d'évaluation dans cette indication.

■ **Conséquences fonctionnelles**

- Infections : le patient peut regagner son domicile avec une sonde vésicale. La prévention des infections sur sonde doit être bien expliquée : **diurèse abondante, sac collecteur maintenu le plus déclive possible, absence de déconnexion.** Généralement, aucun traitement antibiotique n'est recommandé. Une surveillance bactériologique régulière est nécessaire pour connaître le germe et sa sensibilité en cas de complication.

Continence précaire transitoire : la continence n'est plus assurée que par la partie distale du sphincter strié, ce qui explique qu'une incontinence transitoire soit fréquente le temps que la partie résiduelle du sphincter acquiert la compétence nécessaire. La récupération d'une continence satisfaisante peut être accélérée par une rééducation à partir du deuxième mois. Dans tous les cas, les conséquences de l'incontinence peuvent être réduites au prix d'une « hygiène mictionnelle » (mictions régulières pour limiter les fuites vessie pleine, notamment à l'effort).

● **Cystectomie**

Elle est réalisée le plus souvent pour une tumeur infiltrante de vessie, plus rarement pour une vessie détruite ou non fonctionnelle (maladie neurologique, cystite interstitielle ou radique sévère, etc). Lorsque les conditions carcinologiques et anatomiques s'y prêtent, une néovessie est réalisée avec un segment

intestinal (entérocystoplastie) et le patient continue à uriner par les voies naturelles. Dans le cas contraire, une dérivation cutanée des urines est réalisée, soit à travers un segment intestinal (intervention de Bricker dont l'avantage est la confection d'une seule stomie sans sonde), soit directement (urétérostomie cutanée dont l'inconvénient est la présence de deux stomies et la nécessité fréquente de garder des sondes urétérales tutrices).

■ **Complications possibles en cas d'entérocystoplastie**

Dilatation du haut appareil : il peut s'agir d'une sténose de la réimplantation d'un uretère dans la plastie ou d'une distension de la plastie du fait de mictions trop peu fréquentes.

Occlusion intestinale, car l'intervention est transpéritonéale.

Troubles hydroélectrolytiques : des phénomènes de réabsorption au niveau de la plastie peuvent survenir et entraîner une acidose métabolique. Le traitement est la réhydratation avec apport de bicarbonates. La prévention des récurrences repose sur une bonne hydratation au quotidien avec une eau riche en bicarbonates (Vichy®), ou l'apport de bicarbonate de sodium sous forme de gélules ou de sirop.

Rétention urinaire : elle peut être due à l'accumulation de mucus, à une sténose de l'anastomose, ou plus rarement à une récurrence tumorale sur l'urètre.

Insuffisance rénale : elle peut survenir par plusieurs mécanismes (sténose des réimplantations urétérales, distension de la plastie, troubles hydroélectrolytiques). La mise en place d'un drainage vésical temporaire est parfois nécessaire pour faire la part des choses.

■ **Conséquences fonctionnelles**

La perception de la plénitude vésicale étant modifiée, le patient doit apprendre à vider sa vessie régulièrement toutes les 3 à 4 heures environ. Ceci permet d'éviter les fuites d'urine survenant à vessie pleine et de limiter l'accumulation de mucus (produit par l'intestin) qui est facteur de rétention et de distension de la néovessie. La vidange vésicale nécessite une poussée abdominale, voire manuelle.

La continence est rarement parfaite d'emblée mais s'améliore le plus souvent dans les 6 premiers mois, au besoin en s'aidant d'une rééducation périnéale débutée à partir du deuxième mois. En général, la continence nocturne est plus difficile à récupérer que la continence diurne. Pour l'améliorer, le patient doit prendre l'habitude de vider sa vessie à heures fixes pendant la nuit.

■ **Complications possibles en cas de dérivation cutanée des urines**

Infection urinaire : elle est fréquente et ne doit être traitée que si elle est symptomatique. Elle doit faire rechercher un obstacle sur le haut appareil ou un déplacement de sonde.

Déplacement d'une sonde d'urétérostomie : des graduations sur les sondes permettent de suspecter un déplacement. La sonde risque alors d'être obstructive. Compte tenu de la difficulté parfois rencontrée à cathétériser l'uretère et de la nécessité d'un contrôle radiologique, **il faut réadresser le patient à son urologue.**

Troubles hydroélectrolytiques : en cas d'urétérostomie cutanée transiléale si le segment intestinal est long (cf supra).

● **Chirurgie du rein**

Chirurgie d'exérèse (néphrectomie simple ou élargie, néphro-urétérectomie)

Il s'agit de l'ablation du rein seul (néphrectomie simple), du rein et de la graisse périrénale pour tumeur (néphrectomie élargie), du rein en emportant l'uretère pour tumeur de la voie excrétrice par une seule ou deux incisions (néphro-urétérectomie). Dans le cas de la néphro-urétérectomie, on réalise l'ablation d'une collerette vésicale soit par voie endoscopique (une seule incision), soit par voie chirurgicale (deux incisions) qui impose un drainage de vessie jusqu'à cicatrisation complète (en général de 7 à 10 jours).

■ **Complication possible**

L'insuffisance rénale survient dans les cas rares de pathologie du rein controlatéral. Elle a généralement été prévue en préopératoire, mais son importance ne peut pas être déterminée avec précision. **Il faut donc surveiller régulièrement la fonction rénale durant les premières semaines.**

■ **Conséquences fonctionnelles**

En cas de lombotomie, il peut persister pendant plusieurs mois des dysesthésies dans le prolongement de l'incision, ainsi qu'une hypotonie pariétale.

Chirurgie conservatrice du parenchyme rénal (néphrectomie partielle, kystectomie)

La chirurgie conservatrice permet, dans des indications de principe (rein unique, tumeur bilatérale) ou élective (petites tumeurs), de conserver une partie du parenchyme rénal. L'existence d'une tranche de section parenchymateuse expose au risque de saignement et d'ouverture de la voie excrétrice, donc de fistule urinaire.

■ **Complications possibles**

Hémorragie postopératoire avec hématome de loge : **les anticoagulants sont contre-indiqués durant la période postopératoire précoce.**

Urinome secondaire à l'ouverture de la voie excrétrice, se traduisant par un épanchement de la fosse lombaire dans un contexte fébrile.

Chirurgie de la voie excrétrice (syndrome de la jonction pyélo-urétérale)

Il s'agit de réséquer la jonction pyélo-urétérale (éventuellement de décroiser un éventuel pédicule polaire inférieur) et de réanastomoser l'uretère au bassinnet après avoir remodelé celui-ci. La cicatrisation se fait sur une sonde urétérale tutrice, enlevée avant la sortie ou laissée en place s'il s'agit d'une endoprothèse, selon les habitudes de l'opérateur.

■ **Complications possibles**

Œdème ou sténose de l'anastomose pyélo-urétérale, se traduisant par des douleurs lombaires ou de la fièvre.

Fistule urinaire (cf supra).

■ Conséquences fonctionnelles

La persistance d'une hypotonie postopératoire de la voie excrétrice supérieure à l'urographie intraveineuse est habituelle en raison de la dilatation chronique qui existait auparavant. Elle n'est en aucun cas un signe d'échec.

● Chirurgie de la lithiase

Lithotritie extracorporelle

Il s'agit de fragmenter le calcul par focalisation d'ondes de choc extracorporelles, à l'aide d'un repérage radio- et/ou échographique. Cette technique s'adresse à des calculs de petite taille (inférieurs à 25-30 mm), pyélocaliciels ou urétéraux. Les fragments sont éliminés spontanément par les voies naturelles en quelques jours à quelques semaines. Parfois, une endoprothèse urétérale (sonde JJ) est mise en place pour faciliter l'élimination des fragments.

■ Complications

Colique néphrétique due à la migration d'un fragment de calcul. En cas d'obstacle persistant, il peut être nécessaire de monter une sonde urétérale en urgence.

Au maximum, empiérement de la voie excrétrice (accumulation de fragments lithiasiques dans l'uretère), nécessitant parfois un drainage de la voie excrétrice.

Fièvre nécessitant de monter une sonde si la cause en est un obstacle urétéral.

■ Conséquences fonctionnelles

Hématurie micro- ou macroscopique.

Hématome sous-cutané ou douleur pariétale sur le trajet des ondes de choc (traitement symptomatique).

Chirurgie percutanée

La néphrolithotomie percutanée consiste à retirer le ou les calcul(s) à travers un tunnel pariétal d'environ 1,5 cm de diamètre, dont la cicatrisation sera spontanée. L'absence d'incision permet une reprise rapide des activités.

■ Complications possibles

Retard de fermeture du tunnel avec persistance d'un écoulement d'urines par l'orifice. Si la restriction hydrique ne suffit pas, il faut réadresser le patient à son opérateur pour éventuellement monter une sonde.

Hématurie macroscopique, de tarissement spontané le plus souvent.

Fistule artérioveineuse intrarénale, suspectée devant une hématurie micro- ou macroscopique ou un souffle lombaire, et confirmée par échographie-doppler.

● Chirurgie de l'incontinence d'effort de la femme

Les interventions varient dans leur voie d'abord et leur principe. Les indications sont fonction du mécanisme de l'incontinence, d'éventuels troubles associés de la statique pelvienne, et des habitudes de l'opérateur. La voie d'abord peut être sus-pubienne, vaginale ou mixte. Les techniques coelioscopiques sont en cours d'évaluation.

■ Conséquences fonctionnelles

Pollakiurie, impériosités sont fréquentes et transitoires.

Dysurie, voire rétention complète, nécessitant parfois des autosondages transitoires (ce qui est parfois une conséquence acceptée, voire recherchée).

● Chirurgie des bourses

Selon l'indication, deux voies d'abord sont possibles, scrotale pour la chirurgie non carcinologique ou inguinale pour la chirurgie carcinologique ou prothétique.

■ Complication possible

Hématome nécessitant parfois un drainage chirurgical. Un pansement compressif pendant les 24 ou 48 premières heures permet de réduire ce risque.

■ Conséquences fonctionnelles

Inflammation postopératoire marquée et prolongée qui ne doit pas inquiéter en l'absence de signes généraux d'infection. Un traitement anti-inflammatoire est parfois nécessaire.

Tuméfaction persistante de la bourse (parfois plusieurs semaines) en cas de cure d'hydrocèle par plicature de la vaginale (technique de Lord).

● Chirurgie avec utilisation de matériel prothétique

Endoprothèses urétérales (sondes JJ)

Les sondes urétérales permettent le drainage des cavités pyélocaliciels quelle que soit la nature de l'obstacle intrinsèque ou extrinsèque (lithiasique, congénital, tumoral, etc). Leur conformation en double J les rend autostatiques. Elles peuvent être laissées en place jusqu'à 6 mois avant d'être remplacées, si nécessaire, selon l'indication et le type

de sonde implantée. Les risques sont le déplacement, l'incrustation et...l'oubli.

■ Complications possibles

Déplacement de la sonde : une radiographie sans préparation permet de faire le diagnostic.

Obstruction de la sonde entraînant une réapparition de la symptomatologie.

■ Conséquences fonctionnelles

Douleurs lombaires lors des mictions (la sonde supprimant le système antireflux physiologique).

Hématurie macroscopique.

Signes irritatifs vésicaux (pollakiurie, impériosités) par frottement de l'extrémité inférieure de la sonde sur le trigone.

Prothèses urétrales

Elles sont implantables à titre provisoire ou définitif. Elles sont indiquées en cas d'adénome de prostate chez des patients inopérables, dans certains cas de vessie neurologique ou de sténose urétrale récidivante.

■ Complications possibles

Déplacement spontané de la prothèse, se manifestant le plus souvent par une rétention.

Déplacement de la prothèse par des manœuvres de sondage. Le port d'une telle prothèse doit être connu de tout médecin prenant en charge le patient (port d'une carte) car **elle contre-indique tout sondage vésical**.

■ Conséquences fonctionnelles

Gêne périnéale en position assise.

Gouttes retardataires.

Implantation de prothèse type sphincter artificiel ou prothèse d'érections

Il s'agit de gestes très spécialisés, coûteux et à risque infectieux élevé. Les patients sont donc suivis par l'opérateur lui-même de façon très rapprochée. **Tout geste, en particulier de sondage, est formellement contre-indiqué et le réflexe en cas de complication doit être de réadresser le patient à son urologue sans délai.**

CONCLUSION

La surveillance de l'opéré récent des voies urinaires est réalisée de plus en plus fréquemment à domicile. La connaissance des conséquences fonctionnelles et des principales interventions permet de réadresser le patient sans délai à son urologue lorsque cela est nécessaire, mais de le maintenir à domicile chaque fois que cela est possible.

Christian Boyer : Ancien chef de clinique-assistant.

Benoît Barrou : Praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

Marc-Olivier Bitker : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

Christian Chatelain : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

François Richard : Professeur des Universités, praticien hospitalier, chirurgien des Hôpitaux.

Service d'urologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : C Boyer, B Barrou, MO Bitker, C Chatelain et F Richard. Retour à domicile de l'opéré des voies urinaires.

Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0684, 1999, 3 p

RÔLE DU GÉNÉRALISTE DANS LE SUIVI D'UN PATIENT DIALYSÉ

L MERCADAL, T PETITCLERC

En parallèle à la prise en charge du dialysé en milieu spécialisé, le généraliste garde une place, par sa situation de proximité, dans la gestion des événements interdialytiques. Dans ce cadre, il doit avoir connaissance de l'ensemble des données du suivi réalisé en milieu spécialisé et doit connaître les complications spécifiques du patient dialysé.

© Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La dialyse est un traitement lourd et à caractère vital dont il faut soigneusement poser l'indication, choisir la technique la mieux adaptée à chaque patient, assurer un suivi régulier et connaître les complications. Nous étudierons successivement ces différents points.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

Existe-t-il encore actuellement des contre-indications à l'épuration extrarénale? On ne peut plus parler de contre-indication absolue. Les conditions qui suscitent un débat sont l'existence d'une démence, d'un cancer métastatique sans perspective thérapeutique, d'une cirrhose avec encéphalopathie ou d'un âge physiologique avancé. Aux États-Unis, le droit à la dialyse est assuré au patient qui le désire, quelle que soit la sévérité des problèmes médicaux associés. Si le patient ne peut s'exprimer, la famille peut être consultée. Par-delà ces considérations médico-légales et dans le cadre de ces décisions difficiles, si la qualité de vie du patient peut être améliorée par la dialyse, celle-ci doit être mise en œuvre.

Les indications imposant le recours à l'épuration extrarénale sont récapitulées dans le *tableau 1*. Il ne faut cependant pas attendre la survenue de ces complications pour débiter la dialyse. Le calcul de la clairance de la créatinine fournit le plus

Tableau 1. – Indications de dialyse d'un patient en insuffisance rénale chronique.

Urgences

Hyperkaliémie menaçante

Œdème aigu du poumon ne répondant pas aux diurétiques

Troubles de conscience liés à l'urémie

Indications

Péricardite

Polyneuropathie

Hypertension artérielle et surcharge hydrosodée non contrôlées

Acidose non contrôlée

Dénutrition, anorexie, albumine inférieure à 35 g/L en dehors d'un syndrome néphrotique

Clairance de la créatinine inférieure à 10 mL/min

objectif pour prendre cette décision. Une étude sur la survie à 10 ans et la morbidité des patients dialysés chroniques montre que la survie est de 88 % si la dialyse est débutée pour une clairance de la créatinine supérieure ou égale à 10 mL/min, contre 55 % pour une clairance de la créatinine inférieure ou égale à 4 mL/min. De plus, le nombre de jours d'hospitalisation est de 5 jours par an et par patient contre 14 jours par an et par patient, et la réhabilitation des patients est meilleure dans le premier groupe. L'argument supplémentaire est la nécessité de lutter contre la dénutrition, facteur pronostique grave et indépendant. Or la mise en dialyse précoce permet d'augmenter l'appétence des malades et d'augmenter l'apport protéidique. Au total, le chiffre de 8 à 10 mL/min/1,73 m² de clairance de la créatinine doit donc être retenu pour la prise en charge en dialyse.

CHOIX DE LA TECHNIQUE

Deux types de dialyse peuvent être proposés : l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale. Le choix de la technique se fera avant le stade de la dialyse selon des arguments médicaux et en accord avec le patient pour maintenir une autonomie maximale.

● Dialyse péritonéale

La dialyse péritonéale consiste à utiliser la paroi endothéliale des capillaires du mésothélium péritonéal comme surface d'échange entre le sang et le dialysat infusé dans la cavité péritonéale. Les échanges se font à travers la membrane semi-perméable que représentent la paroi des capillaires et le mésothélium péritonéal, et ont lieu par diffusion et par osmose. La diffusion est le mécanisme principal permettant l'épuration des déchets azotés. Ces échanges par diffusion se font suivant le gradient de concentration, ce qui permet de plus, par une composition adéquate du dialysat, d'éliminer du potassium et d'apporter du calcium et des lactates. La métabolisation des lactates en bicarbonate par le foie permet de corriger l'acidose. Les dialysats contenant du bicarbonate sont plus rarement employés en raison d'une préparation et d'un stockage plus difficiles. Les principaux facteurs influençant les échanges par diffusion sont le gradient de concentration entre le sang et le dialysat, le poids moléculaire du soluté et la perméabilité diffusive de la membrane d'échange qui peut être altérée par des péritonites répétées. Le maintien d'un gradient de concentration est obtenu par le changement fréquent du dialysat.

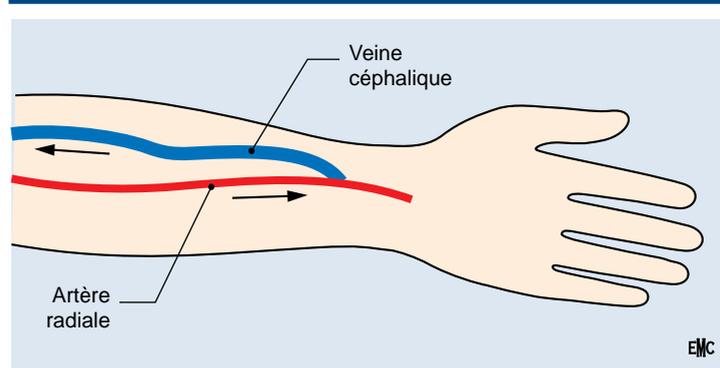
L'osmose correspond à un mouvement d'eau dû au gradient d'osmolarité créé de part et d'autre de la membrane semi-perméable en infusant un dialysat hyperosmolaire par rapport au plasma dans la cavité péritonéale. On obtient alors un passage d'eau du sang vers le dialysat jusqu'au rétablissement de l'équilibre osmotique. Ce mécanisme permet la correction du bilan hydrique. L'hyperosmolarité du dialysat tient à sa haute concentration en glucose. Cependant, le glucose étant absorbé, cet effet est transitoire et peut même s'inverser secondairement. La prescription du temps des échanges par rapport à la perméabilité membranaire de chaque patient permet de limiter ce phénomène. Le bilan précis des volumes d'entrée et de sortie du dialysat et le suivi pondéral permettent par ailleurs de surveiller le bilan hydrique global.

Sa réalisation pratique consiste à placer un cathéter dans la cavité péritonéale à l'aide d'un trocart, sous anesthésie locale ou générale légère. Les échanges peuvent être débutés dans un délai court d'1 semaine ; 1,5 à 2 litres de dialysat stérile sont alors instillés pour une durée variable dans la cavité péritonéale, puis drainés par simple gravité. En dialyse péritonéale continue ambulatoire, les changements de poche se font toutes les 4 heures pendant la journée, au rythme de trois à quatre par jour. Les échanges peuvent également être réalisés la nuit à l'aide d'une machine qui contrôle le rythme des échanges et le bilan entrée-sortie (dialyse péritonéale continue cyclique ou intermittente). Tous les changements de poche doivent être réalisés dans des conditions d'asepsie maximale, qui sont enseignées au patient ou à une personne de son entourage. Dans les cas où cette éducation paraît difficile, une infirmière à domicile effectuera ces changements.

Les inconvénients directement liés à la technique d'épuration sont une fuite protéique par transport, qu'il convient de compenser par un régime hyperprotidique, une faible élimination de sodium et un apport non négligeable de glucose par le dialysat. Ses avantages techniques sont une plus longue préservation de la fonction rénale résiduelle et donc de la diurèse (le régime concernant les apports hydriques est moins contraignant), une meilleure tolérance hémodynamique et la possibilité d'apport d'insuline par voie intrapéritonéale pour les patients diabétiques.

Le critère médical principal orientant vers le choix de la dialyse péritonéale est l'existence d'une pathologie cardiovasculaire sévère pouvant faire craindre une mauvaise tolérance hémodynamique des séances d'hémodialyse. Cette technique est par ailleurs préférée chez l'enfant. Le deuxième critère est celui de la qualité de vie et de l'autonomie, la dialyse étant réalisée à domicile ou même sur le lieu de travail. Le dernier critère est d'ordre économique, la dialyse péritonéale ayant un moindre coût.

Les contre-indications sont liées à la nécessité d'une bonne intégrité de la paroi abdominale et de la cavité péritonéale qui doit être libre de toute adhérence pouvant gêner l'infusion et le drainage du dialysat. Dans le cas d'antécédent de chirurgie abdominale, le recours à la coelioscopie peut permettre de libérer des adhérences et de placer au mieux le cathéter. En cas d'adhérences extensives, la méthode reste contre-indiquée. En cas de hernie ou



1 *Fistule artérioveineuse radiale créée par anastomose artérioveineuse radiale latérotérminale (les flèches indiquent le sens du flux sanguin).*

d'éventration, une correction chirurgicale sera réalisée, éventuellement dans le même temps opératoire que la pose du cathéter de dialyse péritonéale.

● Hémodialyse

Les échanges ont lieu ici de part et d'autre de la membrane semi-perméable du rein artificiel entre le sang provenant d'un abord vasculaire adéquat et le dialysat circulant de l'autre côté de la membrane. Le circuit extracorporel nécessite une anticoagulation pendant les séances d'hémodialyse. Les mécanismes d'échange sont la diffusion et l'ultrafiltration. La diffusion permet, de même qu'en dialyse péritonéale, l'épuration des déchets azotés suivant le gradient de concentration et, par une composition adéquate du dialysat, une élimination du potassium et un apport de calcium et de bicarbonates. Ces échanges dépendront de la taille des molécules à épurer, des caractéristiques du rein artificiel, du débit sanguin et du débit du dialysat. Le débit sanguin est par ailleurs dépendant de la qualité de l'abord vasculaire. L'ultrafiltration permet la correction du bilan hydrique. Elle est obtenue sous l'effet de la pression hydrostatique et dépend des caractéristiques de perméabilité hydraulique du rein artificiel et de la pression transmembranaire.

La principale contrainte technique de la méthode est de disposer d'un abord vasculaire à haut débit. Dans ce but, une fistule artérioveineuse est créée, soit par anastomose artérioveineuse, soit par interposition d'un greffon entre une artère et une veine. L'anastomose artérioveineuse réalise l'abord le plus sûr et a une durée de vie plus longue. Elle est réalisée au niveau de l'avant-bras (fig 1) ou du bras, au mieux 2 à 6 mois et minimum 3 semaines avant le début de l'hémodialyse pour lui permettre de se développer. Le respect de ce délai est associé à une meilleure survie à long terme de la fistule. Si l'abord vasculaire périphérique n'est pas encore utilisable ou ne peut être réalisé par déficience d'un réseau veineux correct, l'accès vasculaire se fera par un cathéter veineux central. Deux conduites fondamentales résultent de l'extrême nécessité de cet abord vasculaire pour le patient dialysé chronique : **respecter le capital veineux tout au long de la vie du patient et anticiper le besoin de cet abord sur l'évolution des taux de créatinine.** La fistule sera donc au mieux créée entre 10 et 15 mL/min de clairance de la créatinine, soit une créatinine d'environ 400 $\mu\text{mol/L}$ pour un patient de 50 ans et 60 kg.

L'hémodialyse peut être réalisée en centre d'hémodialyse, en centre d'autodialyse ou à domicile. Ce dernier choix remporte la meilleure place dans les études sur la qualité de vie en dialyse mais nécessite une excellente autonomie du patient et une acceptation de l'entourage.

Il n'existe pas de contre-indication formelle à cette méthode. Elle reste la thérapeutique de choix pour la correction rapide des désordres hydroélectrolytiques aigus du patient dialysé chronique tels que l'hyperkaliémie et l'œdème aigu du poumon. Elle sera préférée chez le patient dénutri ou profondément hypoprotidémique (par syndrome néphrotique persistant, par exemple) en raison de la perte protidique induite par la dialyse péritonéale.

Il reste donc un nombre majoritaire de cas où le choix de la technique peut être laissé à l'appréciation du patient, si les conditions locales de réalisation le permettent. Il doit s'agir d'un choix éclairé, réalisé en dehors de l'urgence et tenant compte de l'activité du patient. Ce choix n'est de plus pas définitif, et le passage d'une technique à l'autre est possible, parfois indispensable. L'inscription sur une liste de transplantation est par ailleurs toujours à discuter.

SUIVI DU PATIENT DIALYSÉ

Ce suivi est organisé en milieu néphrologique spécialisé.

En **hémodialyse**, le suivi clinique doit comprendre l'estimation du poids sec qui est défini comme le poids à obtenir en fin de séance. Sa détermination se base principalement sur des critères cliniques : disparition des œdèmes, de l'hypertension artérielle, absence de chute tensionnelle et de crampes en fin de séance d'hémodialyse. Il doit être réajusté périodiquement. Un amaigrissement sans réévaluation du poids sec peut conduire insidieusement à un état de surcharge hydrosodée. La prise de poids interdialytique doit être surveillée et ne doit pas dépasser 2 à 3 kg, ce qui impose une restriction hydrique à 500 mL/j augmentée de la diurèse journalière et des pertes

hydriques extrarénales notables (diarrhée ou sudation importante). Le furosémide à forte dose peut permettre de maintenir une diurèse résiduelle.

En **dialyse péritonéale**, le suivi clinique doit comprendre la surveillance des bilans entrée-sortie réalisée à chaque poche et le suivi pondéral. Un drainage inférieur à la quantité infusée impose de vérifier la position du cathéter par une radiographie de l'abdomen sans préparation (le cathéter radio-opaque doit être dans le cul-de-sac de Douglas), de vérifier l'absence de péritonite ou de constipation gênant le drainage. Il peut aussi être la conséquence d'un péritoine hyperperméable absorbant précocement le glucose. La prescription des échanges doit alors être modifiée.

De façon générale, le **suivi clinique** devra comprendre un suivi tensionnel, l'appréciation de l'état nutritionnel, de l'état vasculaire et cardiaque et du retentissement psychologique, notamment au moment de la prise en charge en dialyse.

Le **suivi biologique** mensuel comprend généralement une numération formule sanguine avec numération des plaquettes, un ionogramme sanguin pré- et postdialytique avec une calcémie, une phosphorémie, un dosage de l'urée et de la créatinine. Les taux pré- et postdialytiques d'urée permettent d'apprécier la dose de dialyse délivrée. Les dosages de protidémie et d'albuminémie permettent d'apprécier l'état nutritionnel, facteur pronostique important puisque la mortalité augmente en dialyse dès que l'albuminémie est inférieure à 37 g/L. Les sérologies virales de l'hépatite B, C et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) doivent être connues et contrôlées si négatives (ou après une vaccination pour l'hépatite B). La parathormone et l'albuminémie sont contrôlées régulièrement.

Sur le plan morphologique, l'échographie cardiaque sera effectuée annuellement pour vérifier l'absence de péricardite et d'hypertrophie ou de dilatation ventriculaire gauche. L'existence d'un de ces signes devra faire réévaluer le poids sec et la dose de dialyse délivrée.

Le suivi, la prescription et la gestion des complications du traitement par dialyse sont du domaine du spécialiste. Les complications peridialytiques ne seront donc pas traitées dans cet article.

À côté de cette prise en charge en milieu spécialisé, le généraliste doit avoir connaissance de l'ensemble des données de ce suivi car il garde une place, par sa situation de proximité, dans la gestion immédiate des événements interdialytiques. Dans ce cadre, il doit connaître les complications spécifiques du dialysé.

COMPLICATIONS SPÉCIFIQUES DU PATIENT DIALYSÉ CHRONIQUE

● Complications liées à la technique de dialyse

Hémodialyse

En hémodialyse, les complications spécifiques sont liées à l'abord vasculaire. Ce sont en premier lieu les infections et les thromboses.

Le staphylocoque est l'agent infectieux principal, responsable de septicémie, parfois sans élément

inflammatoire local pouvant directement incriminer l'abord vasculaire. Quatre localisations secondaires sont à craindre : l'endocardite, l'ostéomyélite, la méningite et la staphylococcie pulmonaire. Le traitement doit être précoce et prolongé pendant 4 semaines, dont 1 semaine en bithérapie, et fait appel le plus souvent à la vancomycine à dose adaptée (Vancocine® : 1 g en intraveineux pendant la séance de dialyse, dose à renouveler en fonction des taux résiduels, généralement au rythme d'une fois par semaine). Le portage de staphylocoque doré, fréquent chez ces patients, doit être recherché par un prélèvement bactériologique nasal, ombilical et anal, et traité par l'application locale de pommade antibiotique telle que la mupirocine (Bactroban®) ou la rifampicine. Inversement, la fistule artérioveineuse peut constituer une localisation secondaire privilégiée, ce qui incite à prescrire **une antibioprophylaxie avant une extraction dentaire ou une colonoscopie**.

La thrombose de la fistule (*fig 1*) est le plus souvent secondaire à une sténose non diagnostiquée ou, dans un nombre plus restreint de cas, secondaire à une chute tensionnelle ou à une obstruction mécanique pendant une intervention chirurgicale. Elle est attestée cliniquement par la disparition du *thrill* vasculaire à la palpation et à l'auscultation. Elle doit être traitée en urgence. **La surveillance étroite des fistules doit permettre d'intervenir au stade précoce de sténose**, ce qui augmente notablement la survie des fistules à long terme. Le diagnostic de sténose repose sur l'échographie et le traitement sur l'angioplastie à ballonnet, associée ou non à la fibrinolyse. La thrombose est moins accessible au traitement par angioplastie et le traitement est alors chirurgical (\pm fibrinolyse).

Dialyse péritonéale

En dialyse péritonéale, la complication la plus fréquente est la péritonite. Elle est le plus souvent secondaire à une faute d'asepsie lors des changements de poche ou la conséquence d'une infection cutanée qui se propage dans le tunnel du cathéter. Le *Staphylococcus epidermidis* représente 40 % de ces infections. La péritonite se manifeste par une douleur abdominale, une fièvre, des nausées et des vomissements. Le liquide de dialyse devient trouble, signe constant (99 %) et précoce. Le patient doit systématiquement examiner ses poches à la recherche de ce signe. Le traitement de cette péritonite est médical et sera géré en milieu néphrologique. L'antibiothérapie est administrée par voie intrapéritonéale en utilisant le cathéter de dialyse péritonéale, après prélèvements bactériologiques du dialysat. Une cause sous-jacente de péritonite doit cependant toujours être écartée (appendicite, rupture de diverticule, ulcère perforé, etc).

La deuxième complication en dialyse péritonéale est la survenue d'une dénutrition en raison de la perte protéique péritonéale. Un régime hyperprotidique est recommandé pour compenser cette perte. Elle peut imposer le recours à l'hémodialyse.

Enfin, quelle que soit la méthode de dialyse utilisée, une épuration insuffisante peut amener à la non-disparition ou à la réapparition des symptômes d'urémie chronique (fatigue, nausée, vomissement, inappétence, dénutrition, impatience des membres inférieurs, anémie), à une hypertension artérielle non contrôlée ou de révélation brutale, à une hyperkaliémie, un œdème aigu du poumon ou une péricardite.

● Complications de l'insuffisance rénale chronique terminale

Surcharge hydrosodée et complications cardiovasculaires

La mise en dialyse permet généralement de corriger la surcharge hydrosodée et l'hypertension artérielle qui persiste uniquement dans 30 % des cas. Les traitements antihypertenseurs ne sont souvent plus nécessaires après un ajustement correct du poids sec, confirmant le caractère essentiellement volodépendant de l'hypertension artérielle chez l'insuffisant rénal chronique. Si un traitement est nécessaire, il pourra faire appel à un inhibiteur de l'enzyme de conversion à dose adaptée sous surveillance de la kaliémie (Renitec® : 2,5 à 5 mg/j ; Triatec® : 1,25 à 2,5 mg/j), à un inhibiteur calcique sans adaptation de dose, à un bêtabloquant de préférence à élimination hépatique (métoprolol : Lopressor® et Seloken® ; propranolol : Avlocardyl®), sinon en adaptant la posologie, ou à un antihypertenseur central sans adaptation de dose. Les bêtabloquants et le vérapamil sont recommandés en cas d'hypertrophie ventriculaire gauche associée, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion en cas de dilatation ventriculaire gauche. L'apport sodé sera de plus limité si l'hypertension artérielle persiste.

L'hypertrophie ventriculaire gauche régresse généralement en dialyse grâce à la normalisation du volume intravasculaire, l'épuration des toxines urémiques, la correction de l'hypertension artérielle, la correction des désordres hydroélectrolytiques, le meilleur contrôle de l'hyperparathyroïdie et de l'anémie. Une fistule artérioveineuse à gros débit reste cependant un facteur de risque. **L'hypertrophie ventriculaire gauche constitue un facteur essentiel de mortalité et doit être prévenue avant la mise en dialyse, au risque d'évoluer vers l'insuffisance cardiaque avec dilatation ventriculaire gauche**. Elle favorise les arythmies qui restent fréquentes en dialyse, principalement en hémodialyse où les variations de kaliémie et de calcémie durant la séance peuvent être mal tolérées.

Les risques liés à l'athéromatose accélérée persistent et constituent **une cause majeure de morbimortalité** : ischémie myocardique, artérite des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral et ischémie mésentérique. Les épisodes hypotensifs pouvant survenir pendant les séances d'hémodialyse sont d'autant moins bien tolérés qu'ils surviennent sur ce terrain. Le traitement de ces complications n'a pas de particularité. Les dérivés nitrés étant éliminés par voie hépatique, leur dose n'est pas à adapter chez le dialysé.

La péricardite est devenue rare grâce à une prise en charge plus précoce en dialyse. Sa survenue doit

Tableau II. – Aliments très riches en potassium.

Légumes secs : lentilles, haricots blancs, pois, fèves, flageolets

Chocolat

Fruits secs : figues, dattes, abricots, bananes, raisins, pruneaux

Fruits gras : cacahuètes, amandes, pistaches, noisettes, noix, noix de coco, avocat

Bananes, agrumes

Châtaignes

Bouillon de légumes, sirop de fruits cuits

Sels de régime

faire rechercher une dialyse insuffisante avec une surcharge hydrosodée persistante ou tout autre cause de péricardite, notamment tuberculeuse.

À long terme, le patient dialysé est exposé aux calcifications valvulaires, le plus souvent sur l'anneau mitral.

Infections

Fréquentes, elles sont dues pour une part au caractère invasif des techniques de dialyse (abord vasculaire en hémodialyse, cathéter intrapéritonéal en dialyse péritonéale) et de façon générale à la diminution de l'immunité et aux pathologies associées. Elles peuvent se présenter de façon insidieuse chez des patients fréquemment en hypothermie.

Les **infections urinaires** sont fréquentes chez les patients diabétiques ayant une vessie neurologique, chez les patients ayant une polykystose rénale ou une uropathie malformative. Le tarissement de la diurèse avec la mise en hémodialyse résout en partie ce problème.

La **diverticulite** est fréquente, notamment en cas de polykystose rénale. La rupture de diverticule constitue un diagnostic différentiel en cas de péritonite chez un patient en dialyse péritonéale. Si une colonoscopie ou une chirurgie colique doivent être réalisées, les préparations à base de polyéthyléneglycol (Colopeg®, Fortrans®, Klean-Prep®) seront prescrites à posologie habituelle car elle ne sont pas absorbées, de même que les préparations à base d'antraquinone (X-Prep®), par ailleurs plus faciles d'utilisation.

Les **infections bronchopulmonaires** sont favorisées par un subœdème pulmonaire fréquent induit par un poids sec inadapté, une perméabilité alvéolaire augmentée, une hypertension artérielle non contrôlée ou une hypertrophie ventriculaire gauche. Les germes sont ceux habituellement rencontrés dans la population générale. Le traitement recommandé de la bronchite reste l'amoxicilline à la dose de 500 mg 2 fois par jour ou un macrolide à posologie habituelle. En cas de pneumopathie, le traitement initial doit être parentéral. Dans le cadre des mesures préventives, la vaccination antigrippale est conseillée.

La **tuberculose** est également plus fréquente, souvent extrapulmonaire, disséminée, avec un taux de mortalité élevé. L'intradermoréaction à la tuberculine n'est positive que dans 30 % des cas, en raison de l'immunodépression induite par l'insuffisance rénale chronique.

Concernant les **infections virales**, la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B a nettement diminué depuis la vaccination systématique des patients en insuffisance rénale, et ne s'élèverait plus qu'à 5 % des patients en attente de transplantation rénale. À l'opposé, la prévalence de l'hépatite C reste élevée, atteignant 10 à 65 % de la population des hémodialysés et des transplantés rénaux en fonction des zones géographiques. Elle est hautement dépendante de la durée d'hémodialyse et du nombre de transfusions sanguines. L'examen clinique s'attachera à retrouver des signes d'hypertension portale et d'insuffisance hépatocellulaire. Les examens biologiques comprendront un dosage des transaminases, de la bilirubinémie, de l'albuminémie et du temps de prothrombine. L'échographie doppler hépatique analysera la morphologie hépatique, recherchera des signes d'hypertension portale et un hépatocarcinome associé. L'hépatologue posera l'éventuelle indication d'une ponction-biopsie hépatique et du traitement.

La prévalence de l'infection par le **virus d'immunodéficience acquise** est supérieure à celle observée dans la population générale, car l'infection par le VIH est responsable d'insuffisance rénale terminale. Les traitements par trithérapie augmentant la survie des patients, il est possible que l'incidence des patients infectés par le VIH dans les centres de dialyse augmente.

Hyperkaliémie

Les épisodes d'hyperkaliémie sont le plus souvent la conséquence d'une consommation trop importante d'aliments riches en potassium ou d'un traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion. Leur prévention repose sur l'éducation du malade concernant les aliments à éviter car très riches en potassium (tableau II) et les quantités de fruits et de légumes à respecter (un fruit et une part de légume cru par jour). Une cuisson dans un grand volume d'eau est conseillée car elle permet d'extraire 50 à 80 % du potassium des fruits et des légumes. Si les mesures diététiques sont insuffisantes, on a recours à des résines échangeuses de cations telles que le Kayexalate® ou le Calcium-Sorbistéril®. Prescrites de façon chronique, ces résines peuvent être responsables de constipation qui doit être traitée par du sorbitol.

Les manifestations de l'hyperkaliémie sont frustes et tardives : faiblesse musculaire, paresthésies buccales et des extrémités, nausées, goût métallique dans la bouche. Rarement, on observe une paralysie flasque pouvant atteindre les muscles respiratoires.

Des troubles de conduction cardiaque surviennent de façon plus ou moins précoce suivant la rapidité d'installation de l'hyperkaliémie et l'existence d'une acidose. Les signes électrocardiographiques sont la présence d'ondes T amples, symétriques et pointues, un aplatissement de l'onde P et un allongement du QRS. Un bloc de conduction peut apparaître au niveau sinoauriculaire, auriculoventriculaire ou intraventriculaire. L'arrêt cardiocirculatoire peut survenir par fibrillation ventriculaire.

Le traitement dépend de la sévérité de l'hyperkaliémie et de l'imminence de la prochaine séance de dialyse qui constitue son meilleur traitement dans le cas d'un patient dialysé chronique.

Ostéodystrophie rénale

L'ostéodystrophie rénale est la conséquence de l'hyperphosphorémie et du déficit en forme active 1,25 (OH)₂ D₃ de la vitamine D. Ces anomalies, présentes pour un débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min, induisent une hyperparathyroïdie avec ostéoclastose prédominante et remplacement de l'os par un tissu ostéoïde fibreux.

L'hyperparathyroïdie doit être prévenue avant la prise en charge en dialyse par une supplémentation vitaminique D sous sa forme hydroxylée en position 25 (Dédrogyl® : 5 à 10 gouttes/j) ou en position 1-α (Un-Alfa® : 0,25 µg/j), forme plus efficace chez l'insuffisant rénal chronique, et par la prescription d'un chélateur de phosphate type carbonate de calcium (3 à 9 g/j). On s'assurera de l'absence d'hypercalcémie iatrogène et de la correction de la phosphorémie et du taux de parathormone.

La mise en dialyse permet en général de mieux contrôler le bilan phosphocalcique, en éliminant le phosphate et en apportant du calcium. La supplémentation vitaminique D est poursuivie à une dose de 0,25 µg à 1 µg/j de 1-α-hydroxyvitamine D₃ par voie orale ou rarement par voie intraveineuse en fin de dialyse. Les phosphorémies pré-dialytiques doivent être maintenues à un taux inférieur à 1,6 mmol/L, ce qui peut nécessiter le maintien des chélateurs de phosphate.

Parfois l'hyperparathyroïdie n'est pas contrôlée. Des douleurs osseuses et articulaires, un prurit

Pour des kaliémies inférieures ou égales à 6 mmol/L un jour sans dialyse, la prescription de Kayexalate® à la dose de 1 à 4 mesures (de 15 à 60 g) suffit. Passé ce chiffre, il paraît raisonnable d'avancer la dialyse. En cas de modifications électrocardiographiques, l'hémodialyse en urgence s'impose. Des mesures permettent d'attendre sa mise en route : l'injection d'1 à 2 ampoules de chlorure de calcium à 10 % en intraveineux lent, l'alcalinisation par 100 mL de bicarbonate hypertonique si l'état d'hydratation le permet, la perfusion de glucosé à 30 % contenant une unité d'insuline ordinaire pour 2 g de glucose à raison de 100 à 200 mL/h, et la perfusion continue de salbutamol à la dose de 0,1 à 0,2 µg/kg/min.

apparaissent. Le taux de parathormone est supérieur à trois fois la limite supérieure de la normale. Les radiographies osseuses attestent de la lyse osseuse : érosions des houpes phalangiennes, résorption sous-périostée, déminéralisation osseuse diffuse, le tout pouvant aboutir à des fractures pathologiques. L'augmentation du produit phosphocalcique crée une situation favorable pour la précipitation de dépôts calciques dans les tissus mous et les vaisseaux. L'échographie des parathyroïdes montre une hypertrophie pouvant être associée à des adénomes. Si elle est normale, la scintigraphie au métaiodobenzylguanidine (MIBG) est utile pour rechercher une localisation parathyroïdienne ectopique. La parathyroïdectomie subtotalaire en est le traitement. Elle permet d'augmenter la minéralisation osseuse mais impose toujours une supplémentation calcique et vitaminique D, afin d'éviter la récurrence de l'hyperparathyroïdie.

Anémie

L'incidence de l'anémie a diminué en dialyse depuis l'introduction de l'érythropoïétine. Celle-ci a permis l'amélioration de la qualité de vie des patients, une amélioration de la tolérance à l'exercice, une diminution de l'hypertrophie ventriculaire gauche, une diminution des épisodes hypotensifs dialytiques et une diminution du nombre de transfusions. Les causes de résistance à l'érythropoïétine sont récapitulées dans le *tableau III*. Le déficit en fer est la plus fréquente. Le fer administré par voie intraveineuse pendant les séances d'hémodialyse, mieux toléré sur le plan digestif et ayant une meilleure biodisponibilité que par voie orale, doit être systématiquement prescrit chez les patients sous érythropoïétine, en dehors du cas d'hémossidrose associée.

La correction de l'anémie et la mise en dialyse améliorent de plus les fonctions plaquettaires.

Intoxication aluminique

Elle résulte de l'apport d'aluminium par le bain de dialyse préparé à partir de l'eau de ville et de la prescription de chélateurs de phosphate ou de pansement gastrique contenant de l'alumine principalement éliminée par le rein. Cette intoxication est responsable d'une ostéopathie avec diminution de la minéralisation osseuse, d'une

anémie microcytaire, hypochrome, et dans les formes graves, d'une démence (dite « démence du dialysé »). Le diagnostic repose sur le dosage sanguin avant et après test à la déferoxamine.

Dégénérescence kystique du rein et cancer

L'incidence de cancer semble augmentée chez le patient dialysé chronique, essentiellement pour le cancer du rein, de l'utérus et de la prostate (risque relatif égal à 5). Le cancer du rein peut se développer secondairement à une dégénérescence kystique du rein, présente chez 50 % des dialysés. Ces kystes peuvent provoquer des douleurs, une hématurie, un hématome périreñal ou se surinfecter. Ils sont toutefois le plus souvent asymptomatiques. La néphrectomie n'est indiquée qu'en cas de complication ou si l'aspect du kyste est atypique en échographie, évoquant un caractère malin.

Maladie amyloïde

La maladie amyloïde du dialysé est due à des dépôts tissulaires de β -2-microglobuline, insuffisamment épurée par la dialyse. Les membranes à haute perméabilité, par leur meilleure épuration de la β -2-microglobuline, permettraient de la prévenir. Elle survient après 8 à 10 ans de dialyse, et se manifeste principalement par des douleurs périarticulaires, des fractures pathologiques, un syndrome du canal carpien ou des manifestations digestives non spécifiques. Les radiographies osseuses montrent des dépôts intraosseux sous forme de géodes, des arthropathies et des spondylarthropathies destructrices.

Le syndrome du canal carpien n'a pas de particularité clinique : paresthésies dans le territoire du nerf médian, reproduites cliniquement par la manœuvre de Tinel (percussion sur le ligament antérieur du carpe) ou par la manœuvre de Phalen (poignet maintenu en flexion), et amyotrophie de la loge thénar. À l'électromyogramme, la vitesse de conduction nerveuse du nerf médian est diminuée après le ligament antérieur du carpe. Le traitement du syndrome du canal carpien est chirurgical.

Manifestations cutanées

Le prurit est très fréquent chez les patients en insuffisance rénale chronique, et souvent peu soulagé par la dialyse. Sa cause n'est pas univoque.

L'augmentation du produit phosphocalcique, le déficit en fer et en zinc sont des facteurs favorisants. Une allergie à l'héparine, aux plastiques des tubulaires de dialyse ou à l'éthylène glycol utilisé pour stériliser le matériel peut être en cause.

Le traitement repose en premier lieu sur la correction des facteurs évoqués. Localement, l'application de crèmes émollientes permet de diminuer la sécheresse cutanée souvent associée. Les antihistaminiques sont peu efficaces. La photothérapie par ultraviolets peut être essayée. La transplantation rénale est constamment efficace.

Les autres manifestations cutanées sont l'hyperkératose, la modification de la pigmentation et le purpura vasculaire.

Manifestations digestives

Au niveau gastroduodénal, duodénite, gastrite et angiodysplasie sont plus fréquentes. La prévalence d'*Helicobacter pylori* chez les dialysés est identique à celle de la population générale. Les antihistaminiques de type 2 doivent être prescrits à demi-dose (risque de confusion). Les inhibiteurs de la pompe à protons ne nécessitent pas d'adaptation de posologie et sont en général préférés.

Au niveau intestinal, les complications les plus fréquentes sont l'ischémie mésentérique, l'amylose, la diverticulose chez les patients porteurs d'une polykystose rénale et l'angiodysplasie qui est responsable de saignement. La présence d'une hernie peut être responsable de fuite de dialysat en dialyse péritonéale.

CONCLUSION

Au total, le médecin généraliste prend souvent une part active, par sa situation de proximité, dans la gestion des événements interdialytiques et devrait retenir dans ce contexte cinq recommandations d'ordre général :

- le patient dialysé chronique est à considérer comme un terrain fragile et notamment immunodéprimé dans la gestion des infections, par ailleurs fréquentes ;
- quel que soit le traitement prescrit, il faut vérifier l'adaptation de posologie dans l'insuffisance rénale terminale et adapter l'horaire des prises si le médicament est dialysé ;
- il faut connaître les complications spécifiques du patient dialysé chronique, dont certaines doivent être traitées en urgence, au mieux en milieu spécialisé néphrologique ;
- si le patient est hémodialysé, la préservation du capital veineux impose que les examens non urgents soient réalisés pendant la séance d'hémodialyse ;
- le patient dialysé fait l'objet d'un suivi spécialisé important dont le médecin généraliste devrait avoir connaissance pour une meilleure gestion médicale.

De façon générale, la clé d'une bonne prise en charge du patient dialysé passe par une bonne coordination entre généraliste et spécialiste.

Tableau III. – Causes de résistance à l'érythropoïétine.

Déficit en fer
Perte sanguine : saignement occulte, rein artificiel coagulé, prélèvements sanguins fréquents
Hypersplénisme
Hémolyse
Syndrome inflammatoire
Infection
Hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée
Envahissement médullaire d'un cancer

Le traitement doit être préventif en évitant les médicaments contenant de l'alumine chez l'insuffisant rénal chronique, de même que les préparations contenant du citrate (Alka-Seltzer®, jus de citron, citrate de calcium), connu pour augmenter l'absorption intestinale d'aluminium, et en traitant l'eau du bain de dialyse de manière convenable.

Lucile Mercadal : Interne des hôpitaux de Paris.

Thierry Petitclerc : Professeur des Universités, praticien hospitalier.

Service de néphrologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : L Mercadal et T Petitclerc. Rôle du généraliste dans le suivi d'un patient dialysé. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0580, 1998, 6 p

R É F É R E N C E S

[1] Daugirdas JT, Ing TS. Handbook of dialysis. Boston : Little Brown, 1994 : 1-689

[2] Hakim RM. Quand commencer la dialyse : les bases de la décision. Actualités néphrologiques Jean Hamburger, hôpital Necker. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1993 : 229-242

[3] Lazarus JM, Denker BM, Owen WF. Hemodialysis. In: Brenner BM ed. The Kidney. Philadelphia : WB Saunders, 1996 : 2424-2506

[4] Owen WF, Nancy LL, Yan Liu MS, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1001-1006

[5] Pol S. Évaluation de l'état hépatique chez les patients en attente de transplantation rénale. Séminaires d'uro-néphrologie de la Pitié-Salpêtrière, 1997 ; 23 : 163-175

[6] Port FK, Ragheb NE, Schartz AN, Hawthorne VM. Fatal neoplasm in dialysis patients: A population-based study. *Am J Kidney Dis* 1989 ; 24 : 119-123

SYNDROME NÉPHROTIQUE

N. MAISONNEUVE, R. BINAUT, P. VANHILLE

Cet article envisage les principales circonstances de découverte du syndrome néphrotique : syndrome œdémateux et complications, en particulier thromboemboliques ou dyslipémique. La biopsie rénale, fréquemment indiquée chez l'adulte, permet de caractériser la néphropathie glomérulaire responsable. Le traitement symptomatique et le traitement des différentes complications sont rappelés.

© 2003 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Protéinurie ; Syndrome œdémateux ; Syndrome néphrotique ; Thromboses ; Insuffisance rénale

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique est défini par un ensemble de signes biologiques et éventuellement cliniques secondaires à une protéinurie suffisamment abondante pour entraîner des perturbations plasmatiques. Le syndrome néphrotique est toujours secondaire à une néphropathie glomérulaire. Il est en rapport avec une augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire aux protéines plasmatiques.^[1]

DÉFINITION

Le syndrome néphrotique est défini par l'existence d'une protéinurie supérieure à 3 g/24 h ou 50 mg/kg/j chez l'enfant, d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l et d'une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l (Tableau 1).^[2]

Lorsque le syndrome néphrotique s'accompagne d'une hypertension artérielle et/ou d'une insuffisance rénale, et/ou d'une hématurie microscopique, on parle de syndrome néphrotique impur. Dans le cas contraire, le syndrome néphrotique est dit pur, à savoir qu'il n'est associé ni à une hématurie, ni à une hypertension artérielle, ni à une insuffisance rénale.

Cette définition du syndrome néphrotique est arbitraire. Il est possible d'observer une protéinurie supérieure à 3 g/j en l'absence d'hypoalbuminémie, donc de syndrome néphrotique stricto-sensu. En règle générale, la démarche étiologique et le pronostic rénal d'une protéinurie majeure sont identiques quel que soit le taux d'albuminémie.

CIRCONSTANCE DE DÉCOUVERTE

● Protéinurie

La recherche d'une protéinurie s'effectue facilement à l'aide d'une bandelette urinaire. Les urines sont recueillies dans un récipient propre et sec et la lecture se fait au bout de 1 minute par comparaison à une échelle colorimétrique, ou à l'aide d'un appareil de lecture automatique.

Tableau 1. – Définition du syndrome néphrotique.

- Protéinurie > 3 g/24 h
- Protidémie < 60 g/l
- Albuminémie < 30 g/l

Les résultats par méthode visuelle apparaîtront sous forme de croix^[1] (Tableau 2).

Le dépistage d'une protéinurie à la bandelette ne permet qu'une estimation semi-quantitative de la concentration d'albumine dans un échantillon. En cas de positivité, la protéinurie doit être confirmée et quantifiée sur les urines des 24 heures. En cas d'impossibilité de recueil des urines des 24 heures (petit enfant, incontinence urinaire), ou lors d'examens répétés, en consultation externe ou dans le cadre de la surveillance du traitement, on peut apprécier l'abondance de la protéinurie par le calcul du rapport protéinurie/créatininurie (en mg/mg) sur un échantillon non minuté, recueilli au hasard. Cette valeur est approximativement égale à la protéinurie des 24 heures. La protéinurie est considérée comme néphrotique lorsque le rapport est supérieur à 3.

La protéinurie du syndrome néphrotique est principalement composée d'albumine. Elle est sélective lorsqu'elle ne comporte que peu ou pas de protéines de haut poids moléculaire (immunoglobulines [Ig] par exemple), associées à l'albumine. En pratique, cette notion de sélectivité est quantifiée par le rapport IgG/albumine urinaire. Un rapport IgG/albumine inférieur à 0,2 témoigne d'une protéinurie sélective.

La barrière de filtration glomérulaire a comme fonction essentielle d'assurer la haute perméabilité à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire, et en même temps d'assurer une restriction sélective au passage des molécules de poids moléculaires plus importants, au-delà de 60 kilodaltons (kDa), ainsi qu'aux éléments figurés.

Sur le plan fonctionnel et anatomique, la barrière de filtration glomérulaire entre la lumière capillaire et l'urine primitive de la chambre urinaire de Bowman est définie par trois couches successives de dedans en dehors (Fig. 1) :

- l'endothélium capillaire glomérulaire largement fenestré qui n'assure aucune restriction de taille ;
- la membrane basale glomérulaire, assemblage complexe (maillage) de glycoprotéines. La membrane basale assure environ 30 % de la restriction de passage de taille ;
- les cellules épithéliales ou podocytes recouvrent le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Les pieds des podocytes ou pédicelles sont à l'origine d'interdigitations qui recouvrent complètement l'ensemble de la membrane basale glomérulaire. Entre chaque interdigitation, il existe un diaphragme qu'on appelle diaphragme de fente, lui-même perforé par des pores

Tableau 2. – Bandelette urinaire : appréciation semi-quantitative de la protéinurie.

Traces	0,10-0,20 g/l
+	0,30 g/l
++	1 g/l
+++	3 g/l
++++	10 g/l



Figure 1 Aspect ultrastructural de la paroi capillaire glomérulaire. 1. Endothélium vasculaire ; 2. membrane basale ; 3. pédicelles.

Tableau 3. – Principaux facteurs contribuant à l’hypercoagulabilité du syndrome néphrotique (d’après⁴).

Baisse des facteurs IX et XI
 Augmentation de facteurs procoagulants : V et VIII
 Augmentation du fibrinogène
 Diminution d’inhibiteurs de la coagulation : antithrombine III
 Altération du système fibrinolytique : augmentation de l’ α -2 antiplasmine, diminution du plasminogène
 Augmentation des capacités d’agrégation plaquettaire :
 • thrombocytose
 • augmentation de la libération de certaines substances in vitro (adénosine diphosphate, thrombine, collagène...)
 Augmentation du facteur IV et de β -thromboglobuline in vivo
 Altération des fonctions des cellules endothéliales

rectangulaires d’environ 60 × 40 nm. Cette couche épithéliale assure l’ensemble de la restriction au passage de taille empêchant notamment le passage de protéines de poids supérieur à 60 kDa. Les pédicelles sont également recouverts de glycoprotéines polyanioniques qui assurent une restriction dite « charge sélective ».

Le passage des protéines à travers la barrière glomérulaire est donc limité par la barrière :

- « charge sélective » qui concerne les protéines de 70 à 150 kDa ;
- « taille sélective » pour les protéines de taille supérieure à 150 kDa.

Une protéinurie apparaît lorsque l’un des mécanismes est défaillant.

● Œdèmes

Les œdèmes sont fréquemment associés au syndrome néphrotique et en sont le symptôme le plus souvent révélateur. Ils s’accompagnent d’une prise de poids de 2 à 3 kg qui précède leur apparition. Ces œdèmes sont typiquement blancs, mous, prenant le godet, indolores. Ils sont de topographie déclive, prédominant le matin au niveau des paupières, du dos des mains et des lombes, siégeant le soir au niveau des membres inférieurs.

La physiopathologie des œdèmes du syndrome néphrotique demeure controversée. La théorie classique, faisant appel à une rétention sodée secondaire à l’hypovolémie induite par la baisse de la pression oncotique liée à l’hypoalbuminémie, a longtemps été l’hypothèse retenue.

Cependant, de nombreux arguments vont à l’encontre de cette hypothèse :^[3]

- la volémie est généralement normale, ou même augmentée dans le syndrome néphrotique, et la pression artérielle peut être également haute ;
- au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales, la réabsorption tubulaire de sel apparaît avant la réduction de l’albuminémie. Lors de la rémission, l’excrétion sodée précède la remontée de l’albuminémie.

Il existe aujourd’hui des preuves convaincantes montrant qu’il existe dans le syndrome néphrotique une incapacité rénale à excréter le sodium, liée en partie à une diminution de sensibilité du tube collecteur au facteur natriurétique auriculaire.

● À l’occasion d’une complication du syndrome néphrotique

Complications thromboemboliques

Le mécanisme de ces complications reste imparfaitement connu. Il existe dans le syndrome néphrotique des anomalies de synthèse et d’excrétion de nombreuses protéines qui jouent un rôle dans l’hémostase. Ces anomalies sont rappelées^[4] dans le Tableau 3.

Les facteurs de risque des thromboses qu’il convient de dépister afin de débiter le traitement préventif sont représentés par :

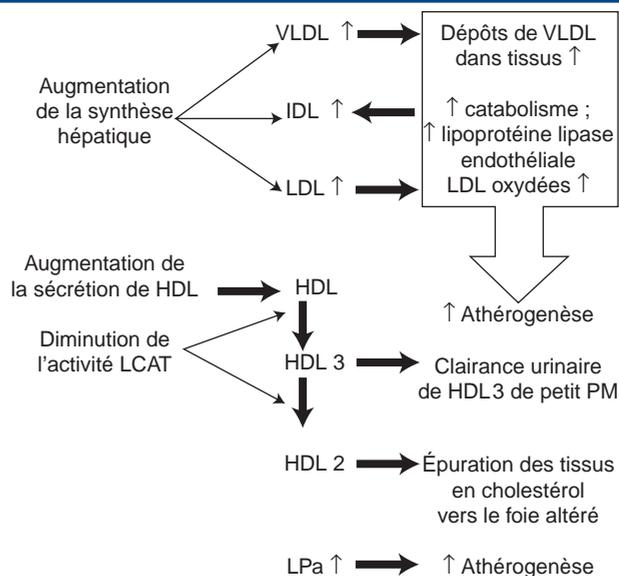


Figure 2 Anomalies lipidiques rencontrées dans le syndrome néphrotique. PM : poids moléculaire ; HDL : high density lipoprotein ; LCAT : lécithine cholestérol acyl transférase ; IDL : intermediate density lipoprotein ; LDL : low density lipoprotein ; VLDL : very low density lipoprotein.

- l’hypoalbuminémie inférieure à 20 g/l, le taux d’albumine étant corrélé à celui de l’antithrombine III ;
- l’allitement ;
- le traitement par corticoïdes ou diurétiques ;
- enfin, ce risque thromboembolique est particulièrement noté au cours de deux néphropathies glomérulaires, la glomérulonéphrite extramembraneuse et l’amylose.

Ces complications thromboemboliques, dont la fréquence est estimée à 20 %, sont principalement veineuses :

- thrombose veineuse profonde touchant tous les territoires (membres supérieurs et inférieurs) ;
- thrombose des veines rénales, rarement symptomatique (10 % des cas) et révélée par des douleurs lombaires, une hématurie, parfois une insuffisance rénale lorsque la thrombose est bilatérale ;
- embolie pulmonaire qui fait toute la gravité des complications thromboemboliques.

Ces complications, et notamment l’embolie pulmonaire, peuvent être révélatrices du syndrome néphrotique.

Les thromboses artérielles surviennent plus facilement dans un contexte athéromateux, responsable d’accidents coronariens et cérébraux vasculaires, mais tous les territoires peuvent également être touchés.^[5]

Hyperlipémie

L’hyperlipémie est si fréquente chez les patients ayant une protéinurie abondante qu’elle est considérée comme un des signes principaux du syndrome néphrotique. Toute hypercholestérolémie nécessite la réalisation d’une bandelette urinaire à la recherche d’une protéinurie. Cette hyperlipémie constitue un facteur de risque de maladie cardiovasculaire, avec une élévation du risque relatif d’infarctus du myocarde chez les adultes avec syndrome néphrotique de 5,5, et une élévation du risque relatif de décès secondaire à une thrombose coronarienne de 2,8. La dyslipémie est d’autant plus fréquente que la protéinurie est abondante.^[5]

Les différentes anomalies lipidiques retrouvées dans le syndrome néphrotique sont résumées sur la Figure 2 .

En pratique, les examens recommandés sont simples et représentés par le dosage du cholestérol total, du *low density lipoprotein* (LDL)-cholestérol et des triglycérides.

Infections

Les patients néphrotiques sont sujets aux infections. Avant la découverte de l’efficacité de la corticothérapie dans le syndrome néphrotique de l’enfant, le sepsis était la première cause de décès.

Tableau 4. – Mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë dans le syndrome néphrotique.

- Hémodynamique (syndrome néphrotique majeur, hypoalbuminémie importante)
- Œdème interstitiel
- Précipitation tubulaire de protéines de haut poids moléculaire
- Allergies
- Médicament aggravant l'hémodynamique rénale : anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- Thrombose bilatérale des veines rénales

La péritonite primitive, essentiellement due au pneumocoque mais aussi au streptocoque β^- hémolytique ou à des organismes à Gram négatif, est caractéristique de l'enfant néphrotique. La vaccination antipneumococcique peut être proposée de façon prophylactique.

La cellulite, particulièrement dans les zones d'œdèmes importants, est également classique, le plus souvent liée au streptocoque β^- hémolytique.^[6]

Insuffisance rénale aiguë

L'insuffisance rénale aiguë peut apparaître au cours du syndrome néphrotique de façon inaugurale ou lors d'une rechute. Elle est d'installation brutale, en rapport avec une hypovolémie efficace ou avec l'agglutination intratubulaire de protéines de haut poids moléculaire (protéinurie non sélective).^[6]

Cette forme d'insuffisance rénale aiguë se voit essentiellement chez l'enfant. L'administration d'albumine associée aux diurétiques est souvent utile dans cette forme d'insuffisance aiguë.

Chez l'adulte, l'insuffisance rénale aiguë est souvent associée sur le plan histologique à une nécrose tubulaire aiguë et/ou un œdème interstitiel sévère. L'existence d'une artérioloscлерose intrarénale est responsable d'une plus grande fréquence d'insuffisance rénale aiguë et détermine certainement le pronostic de récupération rénale. La prise en charge de ces formes nécessite parfois le recours à l'hémodialyse. Un cas particulier d'insuffisance rénale aiguë est lié à la thrombose bilatérale des veines rénales, décrite dans le chapitre précédent.

Les différents mécanismes de l'insuffisance rénale aiguë sont rappelés dans le Tableau 4.

L'insuffisance rénale aiguë peut également être liée au retentissement sur l'hémodynamique glomérulaire de médicaments souvent prescrits, comme l'association diurétique et inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2). En règle générale, l'apparition d'une insuffisance rénale aiguë sous diurétiques +/- IEC doit conduire à un arrêt temporaire de ces médicaments, suivi de leur réintroduction à doses plus faibles, en évitant notamment toute hypovolémie favorisée par un traitement diurétique à posologie excessive. En aucun cas, ce type d'accident ne représente une contre-indication à l'utilisation de ces médicaments, souvent prescrits afin de réduire la protéinurie et la pression artérielle.

Autres complications

■ Dénutrition

- Dénutrition protidique

Une fuite protidique massive et prolongée peut conduire à une dénutrition protidique menaçant le pronostic vital.^[2] Cependant, l'albuminémie n'est que peu influencée par le contenu en protides des apports caloriques et les apports intraveineux d'albumine n'ont aucune efficacité sur l'état nutritionnel.

- Dénutrition vitaminique

En raison de la fuite urinaire de protéines porteuses, on a décrit des déficits en :

- transferrine et céruléoplasmine ;
- zinc ;
- vitamine D ;
- calcium ;
- thyroxine binding protein avec fuite urinaire de T_3 et de T_4 .

■ Précautions d'emploi pour l'utilisation des médicaments

Les IEC, les ARA 2 et les diurétiques, utilisés dans le cadre du traitement du syndrome néphrotique (traitement antiprotéinurique et des œdèmes) peuvent entraîner une insuffisance rénale aiguë, ce d'autant que l'hypovolémie efficace est marquée.

L'existence d'une hypoalbuminémie est responsable d'une augmentation de la fraction libre des médicaments avec risque de surdosage en l'absence

d'adaptation posologique (antivitamines K [AVK], fibrates avec risque accru de myopathie).^[4]

Enfin, il existe un phénomène de résistance au traitement diurétique du fait de la liaison des diurétiques aux protéines intratubulaires urinaires, liaison réduisant la fraction libre active sur le site de liaison, par exemple le cotransporteur Na-K-2Cl dans le cas de l'utilisation de diurétiques de l'anse (furosémide, bumétanide).

● Insuffisance rénale chronique

En cas de néphropathie avec syndrome néphrotique non accessible à un traitement spécifique, la persistance d'une protéinurie abondante et d'une hypertension artérielle représente deux facteurs de risques essentiels de progression de l'insuffisance rénale chronique. Les objectifs à atteindre sont :

- un rapport protéine/créatinine urinaire inférieur à 1 ;
- une pression artérielle inférieure ou égale à 125/75 mmHg.

En dehors de la néphropathie à lésions glomérulaires minimales, la plupart des causes de syndrome néphrotique est associée au risque de survenue d'une insuffisance rénale chronique.

L'un des principaux facteurs de risque de progression de l'insuffisance rénale est le degré de la protéinurie. En dessous de 1 g/j, le risque est faible, au-delà, le risque augmente proportionnellement à l'élévation de la protéinurie.

En effet, dans les conditions normales, les protéines traversent la barrière de filtration glomérulaire et sont ensuite réabsorbées au niveau tubulaire proximal. Le même mécanisme est observé en cas de protéinurie abondante, les protéines filtrées réabsorbées étant responsables d'une activation tubulaire proximale. Ceci résulte en la fabrication en excès de substances vasoactives et pro-inflammatoires, qui elles-mêmes sont sécrétées vers l'interstitium rénal et responsables de lésions inflammatoires.^[7]

L'effet délétère de la protéinurie a été démontrées dans l'étude REIN où, pour un contrôle de la pression artérielle identique, le déclin du débit de filtration glomérulaire, dans une population de non-diabétiques, était significativement plus élevé dans le groupe où la protéinurie était supérieure à 4,3 g/j.^[8] Dans cette étude, alors que les chiffres de pression artérielle étaient identiques chez l'ensemble des patients, la diminution de la protéinurie obtenue par un IEC entraînait une réduction de la vitesse de progression de l'insuffisance rénale. Le ralentissement de la perte de filtration glomérulaire était corrélé avec l'importance de la chute de la protéinurie.

Ainsi, la mise en route d'un traitement antiprotéinurique (IEC/ARA 2 et diurétique) nécessite la surveillance mensuelle de la protéinurie ou encore du rapport protéine/créatinine sur un échantillon urinaire.

QUELS EXAMENS ENVISAGER EN CAS DE SUSPICION DE SYNDROME NÉPHROTIQUE ?

● Examen clinique

- Mesure de la pression artérielle.
- Surveillance du poids puisque les œdèmes n'apparaissent qu'après une prise de poids de 3 kg. On recherchera également des épanchements des séreuses.
- Recherche de manifestations extrarénales, cutanées, articulaires, inflammatoires, neurologiques périphériques...
- Notion de prise médicamenteuse.

● Examens biologiques de première intention

- Protéinurie en g/24 h ou sur échantillon avec détermination du rapport protéine/créatinine urinaire.
- Numération des globules rouges et des globules blancs par mL dans les urines à la recherche d'une hématurie microscopique (> 10 000 globules rouges/ml).
- Créatininémie et calcul de la clairance selon la formule de Cockcroft, urée sanguine, ionogramme plasmatique.
- Électrophorèse des protéines sériques.
- Cholestérol total, LDL-cholestérol, triglycérides.
- Numération-formule plaquettes.

En deuxième intention, des examens plus approfondis seront envisagés en milieu spécialisé en fonction de l'orientation étiologique.

Tableau 5. – Fréquence (%) des néphropathies glomérulaires primitives avec syndrome néphrotique (d'après⁷).

Néphropathie	Enfant	Adulte < 60 ans	Adulte > 60 ans
LGM	76	20	20
HSF	8	15	2
GEM	7	40	39
Autres	25	25	39

LGM : lésions glomérulaires minimes ; HSF : hyalinose segmentaire et focale ; GEM : glomérulonéphrite extramembraneuse.

PLACE DE LA PONCTION-BIOPSIE RÉNALE DANS LE SYNDROME NÉPHROTIQUE

● Chez l'enfant

En présence d'un syndrome néphrotique pur, en l'absence de signes extrarénaux et biologiques inhabituels (hypocomplémentémie...), la ponction-biopsie rénale (PBR) n'est pas envisagée. En effet, la probabilité que le syndrome néphrotique soit lié à des lésions glomérulaires minimes est très élevée. La corticothérapie est instaurée d'emblée.

En revanche, en présence d'un syndrome néphrotique impur, de signes extrarénaux, d'une hypocomplémentémie, ou en cas de corticorésistance ou corticodépendance du syndrome néphrotique, la biopsie rénale sera effectuée.

● Chez l'adulte

En raison de la diversité des néphropathies glomérulaires compliquées de syndrome néphrotique, la PBR est généralement nécessaire pour déterminer le type de glomérulopathie, pour orienter la démarche thérapeutique et pour préciser le pronostic. Elle est réalisée dans tous les cas lorsque le syndrome néphrotique survient de façon isolée, en l'absence de manifestations extrarénales, l'ensemble du tableau faisant suspecter une néphropathie glomérulaire primitive.

Lorsque le syndrome néphrotique survient dans le cadre d'une pathologie systémique déjà identifiée, la réalisation d'une PBR sera discutée au cas par cas en fonction des renseignements qu'elle est susceptible d'apporter non seulement à visée diagnostique mais aussi pronostique. Dans certaines situations, la PBR n'est pas indiquée :

- en cas de diabète de types 1 et 2, en raison des arguments suivants : diabète ancien, association à une hypertension artérielle, autres signes de microangiopathie (rétinopathie diabétique), syndrome néphrotique précédé d'une phase de protéinurie isolée et absence d'anomalies du sédiment urinaire ;
- en cas d'amylose lorsqu'il existe des signes extrarénaux (altération de l'état général, purpura périorbitaire, macroglossie), si une biopsie d'organe plus facilement accessible est envisageable pour établir le diagnostic (biopsie des glandes salivaires accessoires, biopsie de la sous-muqueuse rectale, biopsie de la graisse périombilicale), associée à l'immunohistochimie pour le typage de l'amylose (cf. chapitre Glomérulonéphrites).

Tableau 6. – Principales néphropathies glomérulaires révélées par un syndrome néphrotique (d'après⁵).

Formes histologiques	Association possible	Biologie
Lésions glomérulaires minimes Hyalinose segmentaire et focale	Atopie, AINS, maladie de Hodgkin - VIH (race noire) - Héroïne	- Sérodiagnostic VIH
Glomérulonéphrite extramembraneuse	- Médicaments : sels d'ord-pénicillamine, AINS - Infection : hépatite B, hépatite C, paludisme - Lupus - Néoplasme : sein, poumon, tube digestif	- Marqueurs de l'hépatite B, C - Anticorps antinucléaires
Glomérulonéphrite membranoproliférative	- Hépatite C +/- cryoglobuline - Endocardite - Lupus	- Marqueurs de l'hépatite C, cryoglobuline - Hypocomplémentémie - Hypocomplémentémie, anticorps anti-nucléaire
Amylose AL	- Myélome	- Électrophorèse et immunofixation des protéines sériques et urinaires
Amylose AA	- Polyarthrite rhumatoïde, maladies inflammatoires du tube digestif, suppurations chroniques et infection par le BK, maladie périodique	
Néphropathie diabétique	Rétinopathie diabétique, neuropathie diabétique	

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine ; BK : bacille de Koch.

FORMES HISTOLOGIQUES PRINCIPALES

La fréquence des différentes glomérulopathies varie avec l'âge (Tableau 5). Les principales causes du syndrome néphrotique sont résumées dans le Tableau 6.

TRAITEMENT

Ne seront abordés ici que les traitements symptomatiques du syndrome néphrotique, les traitements des différentes glomérulopathies étant abordés dans le chapitre concerné. Les objectifs thérapeutiques visent à la disparition des œdèmes, à la réduction de la protéinurie et à la prévention des complications du syndrome néphrotique.^[9]

● Œdèmes

Les objectifs du traitement du syndrome œdémateux sont multiples :

- amélioration de l'esthétique, du confort et parfois restauration de la mobilité ;
- éviter les effractions cutanées, sources d'infection (cellulite) ;
- parfois en cas de surcharge hydrosodée majeure, réduire la pression artérielle et traiter un œdème aigu pulmonaire.

Les moyens sont les suivants :

- réduire les apports par un régime de 4 à 6 g de sel, correspondant à une natriurèse de l'ordre de 70 à 100 mEq/j ;
- augmenter l'excrétion de sodium par l'utilisation de diurétiques, en préférant les diurétiques de l'anse (furosémide et bumétanide), fractionnés en deux à trois prises quotidiennes. Il faut souvent utiliser de fortes doses de diurétiques pour obtenir une natriurèse suffisante. L'association de furosémide à un diurétique d'action plus distale (thiazidique par exemple) peut s'avérer nécessaire.

En pratique :

- utilisation du furosémide en débutant par une dose de 120 mg/j ;
- administration en deux à trois prises quotidiennes ;
- augmentation progressive des doses pour une perte de poids quotidienne de 1 à 1,5 kg au maximum ;
- si la natriurèse demeure insuffisante, on peut augmenter les doses de furosémide de 40 à 80 mg/j et y associer un diurétique distal, par exemple un thiazidique (hydrochlorothiazide) à la posologie de 12,5 à 25 mg/j ;
- en cas d'hypokaliémie, l'utilisation d'amiloride, réduisant l'excrétion du potassium, est plus maniable que les antialdostérones.

La surveillance s'effectue par la pesée quotidienne et la surveillance de la fonction rénale, une correction trop rapide pouvant être responsable d'une insuffisance rénale aiguë hémodynamique, favorisée par la prise simultanée d'IEC, et de complications thrombotiques.

● Protéinurie

En l'absence de possibilité de traitement spécifique de la néphropathie, le but du traitement doit viser à diminuer la pression intraglomérulaire, permettant ainsi une réduction de la protéinurie.

Une protéinurie abondante et persistante est étroitement corrélée avec la rapidité de progression de l'insuffisance rénale.^[4]

Les médicaments les plus adaptés dans ce but sont les IEC ou les ARA 2 qui permettent une réduction de la protéinurie de 40 à 50%.^[3] Cet effet est majoré par la prescription d'un régime sans sel et l'administration prudente d'un diurétique. La posologie de l'IEC (ou de l'ARA 2) est progressivement augmentée afin de parvenir à l'objectif thérapeutique, c'est-à-dire un rapport protéine/créatinine urinaire inférieur à 1.

Le régime restreint en protéines a également été proposé pour diminuer la protéinurie ainsi que pour retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique ; cependant, ces régimes restreints en protéines (< 0,7 g/kg/j) exposent au risque de dénutrition et nécessitent une surveillance nutritionnelle rapprochée pour assurer un apport calorique quotidien suffisant.

● **Prévention du risque thromboembolique**

Dans tous les cas, en présence d'un syndrome néphrotique, il faut :

- favoriser l'activité physique ;

- prescrire des bas de contention ;

- limiter la perte de poids à 1,5 kg/j lors de la déplétion des œdèmes.^[9]

Tant que persiste une hypoalbuminémie sévère < 20 g/l, un traitement anticoagulant à doses efficaces doit être instauré : AVK avec obtention d'un *international normalized ratio* (INR) entre 2 et 3.

● **Hyperlipémie**

Le traitement de l'hyperlipémie fait appel aux inhibiteurs de l'hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-Co-A) réductase (statines) qui ont montré une réduction significative du cholestérol total et du LDL-cholestérol dans le syndrome néphrotique. Ils sont généralement bien tolérés. Les statines sont utilisées à doses progressivement croissantes, jusqu'à la dose maximale, en association avec les règles hygiéno-diététiques habituelles (activité physique, interruption de l'intoxication tabagique). La posologie est augmentée progressivement jusqu'à obtention d'un LDL-cholestérol proche de 1. La surveillance nécessite le contrôle biologique des créatine-phosphokinases (CPK).

N. Maisonneuve (Praticien hospitalier)

R. Binaut (Praticien hospitalier)

P. Vanhille (Praticien hospitalier)

Adresse e-mail: vanhille-p@ch-valenciennes.fr

Service de néphrologie et de médecine interne, Hôpital de Valenciennes, avenue Désandrouin, BP 479, 59322 Valenciennes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : N. Maisonneuve, R. Binaut, P. Vanhille. Syndrome néphrotique.

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Akos, 5-0515, 2003, 5 p

R É F É R E N C E S

[1] Niaudet P. Syndrome néphrotique chez l'enfant. Encycl Méd Chir, Néphrologie-Urologie, 18-039-D-10, Pédiatrie, (Elsevier SAS, Paris) 4-084-C-25 2000 12p

[2] Christian J. Syndromes glomérulaires. Fries D, Druet P, Fournier A, Paillard M, eds. *Maladies rénales Paris: Hermann*, 1992; 47-53

[3] Koomans HA. Pathophysiology of edema and acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Adv Nephrol Necker Hosp* 2000; 30: 41-55

[4] Orth SR, Ritz E. The nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338: 1202-1211

[5] Feehally J, Johnson RJ. Introduction to glomerular disease, clinical presentations. Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive clinical nephrology London: CV Mosby*, 2000; 1-14

[6] Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 221-224

[7] Remuzzi G, Ruggenti P, Perico N. Chronic renal diseases: renoprotective benefits of renin-angiotensin system inhibition. *Ann Intern Med* 2002; 136: 604-615

[8] The Gisen Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomized placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863

[9] Cledes J, Perrichot R, Hanrotel-Saliou C. Symptomatic treatment of nephrotic syndrome. *Presse Méd* 2000; 29: 430-438

TRAITEMENT DE L'IMPUISSANCE

F. STAERMAN, D. MALGRANGE

Le traitement des dysfonctions érectiles a évolué au cours des dernières années. Si la prise en charge étiologique reste d'actualité lorsqu'elle est identifiée, le symptôme demeure la cible privilégiée. Les traitements oraux (inhibiteurs des phosphodiésterases V) facilitateurs de l'érection, dont les caractéristiques pharmacologiques permettent pour certains d'éviter une programmation de l'acte avec peu d'effets secondaires, sont devenus en quelques années la principale option thérapeutique. Cependant, les injections intracaverneuses de prostaglandine E1 gardent une place importante en première intention ou en rattrapage après échec des traitements oraux. De même, les érecteurs à dépression peuvent également être une alternative pour les patients ne pouvant pas réaliser les injections. Malgré les progrès pharmacologiques, les implants pénien restent indiqués en cas d'échecs des traitements moins invasifs. Chez des patient bien informés, et posés par des urologues ayant une bonne pratique de cette chirurgie, le taux de satisfaction est important. En quelques années, l'arsenal thérapeutique s'est donc considérablement enrichi et permet de traiter pratiquement tous les patients impuissants qui en font la demande.

© 2004 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Impuissance ; Inhibiteurs des phosphodiésterases ; Prostaglandine E1 ; Implant pénien

INTRODUCTION

Les dysfonctions érectiles regroupent sous une même appellation toute situation rendant impossible l'obtention et/ou le maintien d'une érection suffisante pour une activité sexuelle satisfaisante. Elle doit donc être différenciée des troubles de l'éjaculation ou de la libido qui peuvent cependant coexister. L'allongement de la durée de vie, la demande d'une meilleure qualité de celle-ci et la mise à disposition de traitements efficaces ont accru la demande de prise en charge des dysfonctions érectiles pour lesquelles le médecin généraliste est le premier interlocuteur.

L'érection est un mécanisme musculovasculaire par modification de l'état de relaxation des fibres musculaires lisses qui composent les deux corps caverneux, augmentation de l'apport artériel et diminution du retour veineux. Cette vasomotricité est sous la dépendance d'un double contrôle neurologique central et endothélial local dans une ambiance hormonale liée à la testostérone. Toute altération d'un de ces facteurs peut causer ou contribuer à la survenue d'une dysfonction érectile.

Un homme sur deux entre 40 et 70 ans a des troubles érectiles à des degrés divers et la probabilité de dysfonction modérée double entre 40 et 70 ans alors qu'elle triple pour les dysfonctions sévères.^[1] Si le principal facteur de risque est l'âge, il ne doit pas cacher l'origine souvent multifactorielle en rapport avec les mécanismes physiologiques de l'érection. L'âge intervient sur ces différents mécanismes (Fig. 1).

Les facteurs de risque vasculaires sont communs aux dysfonctions érectiles et aux pathologies coronariennes. Ils sont mis en avant actuellement du fait du mécanisme d'action vasodilatateur de la plupart des traitements pharmacologiques actuellement disponibles. Cependant, les dysfonctions érectiles d'origine vasculaire ne représentent que 10 % de l'ensemble des étiologies des troubles érectiles. Dans cette circonstance, une relation avec la survenue d'un infarctus du myocarde dans l'année qui suit est prouvée et un bilan coronarien est recommandé.

Un état d'anxiété et/ou dépressif est souvent associé aux dysfonctions érectiles. Cause ou conséquence, il ne doit pas être négligé et peut nécessiter une prise en charge spécifique.

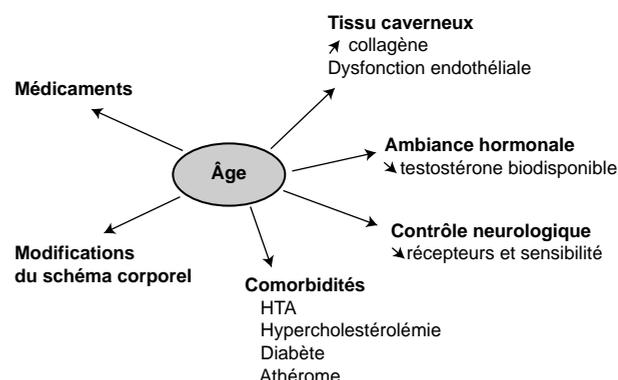


Figure 1 Mode d'action de l'âge dans les dysfonctions érectiles.

TRAITEMENT

● De l'étiologie

Il est souvent occulté au profit du traitement symptomatique alors qu'il peut suffire pour régler définitivement le problème érectile. Il ne doit donc pas être négligé.

Causes médicamenteuses

Certains médicaments peuvent avoir un effet négatif sur les érections (Tableau 1). En cas d'effet iatrogène suspecté, l'arrêt ou la substitution du médicament doit, si possible, être envisagé pendant 1 mois.^[2]

Causes générales

En cas de pathologie générale évolutive, il faut savoir rassurer et faire patienter. Le traitement d'une insuffisance hépatique ou rénale peut ainsi avoir un effet bénéfique sur l'érection. De même, toute pathologie aiguë (infarctus, infection ...) peut s'accompagner d'une dysfonction érectile transitoire qui récupérera après l'épisode.

Tableau 1. – Principaux médicaments susceptibles d'altérer les érections

Antihypertenseurs	Toutes les molécules peuvent être responsables de dysfonction érectile par leur effet hypotenseur qui entraîne une réduction potentielle de l'afflux sanguin. Les β bloqueurs ont un rôle supplémentaire d'altération du contrôle neurologique de l'érection
Hypolipémiants	Fibrates
Psychotropes	La majorité des molécules peuvent interférer, notamment les antidépresseurs et les antipsychotiques
Antiulcéreux	Anti- H_2 (cimétidine)
Hormones	- Antiandrogènes - Œstrogènes

Pathologie hormonale

Un traitement spécifique peut être proposé en fonction des résultats du bilan (rare hypogonadisme central ou périphérique, exceptionnelle hyperprolactinémie). Une androgénothérapie ne se conçoit qu'en cas d'anomalie biologique (hypogonadisme) et sous surveillance prostatique.

Traitement à visée psychologique

La fréquence d'une interférence psychologique, qu'elle soit cause ou conséquence du trouble, rend indispensables un soutien et une attention particulière à ce niveau. La prise en compte du couple est indispensable dans tous les cas car le rôle de la partenaire est essentiel, parfois favorable à l'amélioration symptomatique mais parfois aggravant le trouble, voire véritablement responsable.^[3] Pour certains patients, une prise en charge psychothérapeutique est parfois nécessaire, mais à condition que le patient soit demandeur, et après avis spécialisé. Certains médicaments à visée psychotrope sont souvent utiles et il faut alors privilégier les substances les moins iatrogènes sur le plan sexuel. La sexothérapie comportementale peut apporter une aide au patient et au couple.

Déséquilibre glycémique

L'augmentation de la fréquence du trouble avec l'hémoglobine A1c doit inciter à l'amélioration de l'équilibre glycémique qui peut parfois améliorer la dysfonction érectile.^[4]

Causes artérielles

En cas de lésions aorto-iliaques, la chirurgie ne se discute pas. En revanche, les revascularisations distales sont devenues d'indication exceptionnelle, limitées à des patients jeunes (< 60 ans), sans neuropathie ni diabète, motivés et informés sur les risques d'échecs (de 30 à 40 %).

● Du symptôme**Traitements pharmacologiques oraux**

En général, la prise en charge initiale fait appel aux traitements pharmacologiques par voie orale. Ce sont des facilitateurs qui nécessitent une stimulation sexuelle pour permettre le développement de l'érection. Aucun d'entre eux n'est pris en charge par la Sécurité sociale.

■ Inhibiteurs des phosphodiésterases V

Leur chef de file est le sildénafil (Viagra®). L'action est locale sur les corps caverneux en favorisant la relaxation des fibres musculaires lisses par la voie du monoxyde d'azote. Les effets secondaires (de 15 à 20 %) sont essentiellement d'ordre vasculaire (céphalées, flush, rhinites, gastralgies). Pour le Viagra®, le délai d'action est d'environ 1 heure et la durée d'action de 4 à 5 heures. Les nouvelles molécules récemment commercialisées (Lévitra®, Bayer GSK ; Cialis®, Lilly) ont un délai d'action plus court pour une durée d'action prolongée (jusqu'à 24 heures pour le Cialis®), évitant les contraintes de programmation du rapport sexuel (Tableau 2).

Ils sont contre-indiqués chez les patients traités par dérivés nitrés et donneurs de monoxyde d'azote. En revanche, les cardiopathies stables pour lesquelles l'activité sexuelle n'est pas déconseillée ne sont pas une contre-indication. Une consultation de cardiologie n'est pas nécessaire pour la prescription de ces molécules en dehors des cardiopathies évolutives.

■ Apomorphine (Ixense®, Uprima®)

Agoniste des récepteurs dopaminergiques centraux dans l'hypothalamus, l'apomorphine agit par levée de l'inhibition centrale. Administré par voie sublinguale, elle n'a que peu d'effets secondaires (nausées dans 10 % des cas) et aucune contre-indication cardiovasculaire. Son efficacité est cependant moindre que celle des inhibiteurs des phosphodiésterases et elle doit être réservée aux dysfonctions érectiles d'origine psychogène ou aux dysfonctions neurologiques centrales chez des patients jeunes. En revanche, l'efficacité est très limitée dans les étiologies artérielles, mixtes (en particulier le diabète) ou après chirurgie pelvienne élargie.

■ Alphabloquants : yohimbine

C'est un bloqueur des récepteurs α_2 présynaptiques au niveau central et périphérique. Peu d'études ont démontré une efficacité supérieure au placebo en monothérapie. En revanche, il semble plus efficace en association. Son avantage principal réside dans la quasi-absence d'effets secondaires, son coût modeste, et il ne faut pas oublier que compte tenu de la participation psychologique dans beaucoup de dysfonctions érectiles le placebo a jusqu'à 40 % d'efficacité.

Prostaglandines

La prise en charge initiale peut également se faire par l'injection intracaverneuse de drogues vasoactives. Elle est cependant plus volontiers utilisée en deuxième intention après échec des traitements oraux ou dans certaines étiologies organiques. La prostaglandine E1 est la seule ayant l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (Edex®, Caverject®). Elle est très efficace et a une action inductrice de l'érection, ce qui la différencie des traitements oraux. Son remboursement par la Sécurité sociale est possible dans certaines indications en tant que médicament d'exception (neurologiques : paraplégies, neuropathie diabétique avérée et sclérose en plaques ; séquelles de chirurgie : anévrisme de l'aorte abdominale, prostatectomie radicale, cystectomie totale et exérèse colorectale ; séquelles de la radiothérapie abdominopelvienne ou du priapisme, traumatismes du bassin compliqués de troubles urinaires).

La dose dépend de l'étiologie de la dysfonction. Elle peut être faible, en particulier chez les patients neurologiques du fait d'une hypersensibilité de dénervation (5 μ g et moins). Les effets secondaires sont peu fréquents. Les érections prolongées dépendent essentiellement des modalités de mise en route du traitement et des doses utilisées. Les douleurs des corps caverneux sont présentes chez 10 à 20 % des patients.

Son utilisation comme test diagnostique et/ou thérapeutique à la consultation est également intéressante. La dose de départ est en règle générale de 10 μ g.^[5] Elle permet selon le contexte et le résultat clinique d'orienter l'enquête étiologique vers une cause psychologique ou organique. Cela est particulièrement vrai pour les dysfonctions érectiles survenant dans un contexte neurologique (central ou après chirurgie pelvienne) ou le diabète. La réponse à ce test est un facteur prédictif de l'évolution clinique de la dysfonction.

La prostaglandine est également proposée en instillation intra-urétrale (Muse®). Le mécanisme d'action physiologique est peu clair mais l'importance des doses de prostaglandine nécessaires laisse penser que l'action se fait par voie générale. En dehors de son côté plus pratique que la voie injectable, il existe des effets secondaires locaux urétraux (douleurs, 40 % d'urétrorragies) et des contre-indications liées à la partenaire du fait de l'action de la prostaglandine éjaculée sur le col utérin. Son coût est une limitation supplémentaire.

Érecteur à dépression (Vacuum)

Il s'agit, comme le montre la Figure 2, d'un cylindre creux relié à un système de pression négative, permettant de provoquer une érection, celle-ci étant

Tableau 2. – Inhibiteurs des phosphodiésterases V actuellement commercialisés

DCI	Nom commercial	Posologie	Cmax moyenne	Demi-vie
Sildénafil	Viagra®	25, 50 et 100 mg	60 min	3 à 5 h
Vardénafil	Lévitra®	5, 10 et 20 mg	60 min	4 à 5 h
Tadalafil	Cialis®	10 et 20 mg	120 min	17 h

DCI : dénomination commune internationale ; Cmax : concentration sérique maximale.

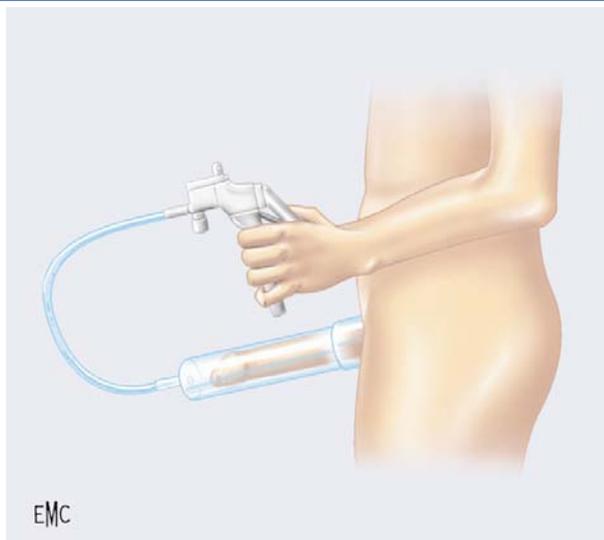


Figure 2 Utilisation d'un vacuum.

maintenue par la mise en place d'un élastique à la base de la verge. L'efficacité d'un tel système dépasse 80 %, quelle que soit la cause.^[6] Il s'agit d'une alternative aux injections intracaverneuses, mais surtout à la prothèse pénienne. Le seul problème est celui de son acceptation psychologique par le patient qui peut trouver le système un peu « encombrant » ou ressentir parfois une gêne provoquée par l'élastique.

Implants péniens

Gonflables ou semi-rigides, ils sont un excellent traitement du symptôme chez les patients pour lesquels les traitements pharmacologiques ont échoué ou pour ceux qui ne souhaitent pas la programmation de l'acte qu'induit nécessairement un traitement pharmacologique. Ils ne doivent donc être proposés qu'en deuxième intention. La condition de la satisfaction dépend surtout d'une bonne information préopératoire du couple sur les résultats et d'une bonne technique de pose par un urologue habitué à ce type de chirurgie.

La mise en place d'une prothèse ne modifie ni la sensibilité pénienne, ni l'éjaculation, ni l'orgasme s'ils étaient encore présents au moment de l'implantation.

Les complications mécaniques sont exceptionnelles. Le principal risque, comme pour toute prothèse, est infectieux, mais demeure rare (3 %) en dehors des patients diabétiques (8 %).^[7]

Ils sont également indiqués dans le traitement des dysfonctions érectiles associées aux courbures acquises de verge (maladie de La Peyronie).

CONCLUSION

Le traitement des dysfonctions érectiles comporte de multiples facettes. Il importe de toujours évoquer la possibilité d'une cause pouvant relever d'un traitement spécifique. Les traitements symptomatiques ont une efficacité et une simplicité grandissantes qui permettent leur utilisation de plus en plus facile. L'avenir repose sur l'amélioration de l'efficacité et la réduction des contre-indications et des effets secondaires des médicaments, et sur la meilleure connaissance de la physiologie de l'endothélium et de la cellule musculaire lisse du corps caverneux.

F. Staerman (Professeur des Universités, chef de service)

Adresse e-mail: fstaerman@chu-reims.fr

Département d'urologie-andrologie, hôpital Robert Debré, CHU Reims, avenue du général Koenig, 51092 Reims cedex, France.

D. Malgrange (Praticien hospitalier)

Service de diabétologie, maladies métaboliques et médecine interne, Hôpital Robert Debré, CHU REIMS, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : F. Staerman, D. Malgrange. Traitement de l'impuissance.

Encycl Méd Chir (Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Traité de Médecine Akos, 5-0695, 2004, 3 p

RÉFÉRENCES

[1] Feldman HA, Golstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61

[2] Buvat J, Arvis G, Buvat-herbaut M. Les perturbations iatrogènes de la sexualité. In: Arvis G, ed. *Andrologie*. Paris: Maloine, 1991

[3] Porto R. Dysfonctions érectiles : cherchez la femme ! *Sexologos* 2002; 14: 8

[4] Romeo JH, Seftel AD, Madhun ZT, Aron DC. Sexual function in men with diabetes type 2: association with glycemic control. *J Urol* 2000; 163: 788-791

[5] Staerman F, Veilhan LA, Guiraud PH, Coeurdacier P, Cipolla B, Lobel B. Adaptation de la dose lors de l'apprentissage des auto-injections intracaverneuses de prostaglandine E1. *Prog Urol* 1996; 6: 564-568

[6] Vrijhof HJ, Delaere KP. Vacuum constriction devices in erectile dysfunction: acceptance and effectiveness in patients with impotence of organic or mixed aetiology. *Br J Urol* 1994; 74: 102-105

[7] Schoepen Y, Staerman F. Prothèses péniennes et infection. *Prog Urol* 2002; 12: 377-383

TUMEURS DU REIN

JM HERVÉ

La tomodensitométrie est l'examen de choix pour le diagnostic et pour la stadification préthérapeutique des cancers du rein.

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

Les tumeurs du rein regroupent un ensemble de situations histologiques variées, allant du kyste parfaitement bénin au cancer extrêmement agressif. Le cancer du rein, avec 5 000 nouveaux cas chaque année, représente le troisième cancer urologique par ordre de fréquence. Toute la démarche diagnostique est donc conditionnée par le fait que toute tumeur rénale doit être considérée comme maligne jusqu'à preuve du contraire, d'autant que 10 % seulement des tumeurs solides du rein s'avèrent bénignes, le diagnostic de certitude n'étant le plus souvent apporté que par l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse.

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

La démarche diagnostique, orientée par les points d'appel clinique que nous verrons dans leur particularité en fonction du type de tumeur, est actuellement conditionnée par l'apport de l'échographie, de la tomodensitométrie (TDM) et de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (fig 1).

CLASSIFICATION PATHOLOGIQUE

Elle est résumée dans le tableau I.

TUMEURS MALIGNES

● Carcinome à cellules rénales

Épidémiologie

Il représente 3 % de tous les cancers, ce qui en fait une tumeur relativement rare. Il touche deux hommes pour une femme, entre 40 et 60 ans. Le risque en est multiplié par deux par le tabagisme. L'incidence est plus élevée dans la maladie de von Hippel-Lindau et en cas de maladie polykystique rénale. Enfin, il existe des formes familiales.

Histologie

On peut distinguer quatre types histologiques différents :

– carcinome à cellules claires : 60 à 80 % des cancers du rein, caractérisé par la délétion du bras court du chromosome 3 (3p). Il est constitué de

Tableau I. – Classification des tumeurs.

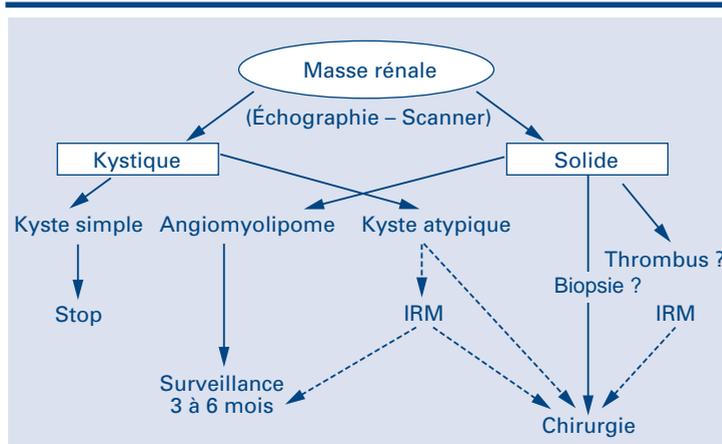
Tumeurs bénignes
Kyste Oncocytome Angiomyolipome Autres tumeurs bénignes (léiomyome, hémangiome, fibrome)
Pseudotumeurs
Anévrisme artère rénale Malformations artérioveineuses
Tumeurs malignes
Carcinome à cellules rénales Lymphome Léiomyosarcome Liposarcome Rhabdomyosarcome Histiofibrosarcome Métastases Atteinte par contiguïté Tumeur de Wilms
Tumeurs inflammatoires
Abcès Tuberculose Néphrite xanthogranulomateuse

contingents de cellules claires, éosinophiles ou fusiformes. Le grade nucléaire de Fuhrmann distingue quatre types de signification histopronostique indépendante de la stadification morphologique ;

– carcinome tubulopapillaire : 10 à 15 % des cancers du rein, caractérisé par l'existence de la trisomie 7, 16 et 17, translocation des chromosomes 1 et X, et délétion du chromosome Y. Son pronostic est plus favorable que le carcinome à cellules claires ;

– carcinome à cellules chromophobes : 4 à 7 % des tumeurs du rein, de pronostic peut-être plus favorable que celui du carcinome à cellules claires ;

– carcinome des tubes collecteurs de Bellini : 1 à 6 % des cancers du rein, de pronostic très sombre.



1 Démarche diagnostique devant une masse rénale.

Symptomatologie

Les symptômes rencontrés dans le cancer du rein sont soit liés au développement local de la tumeur, soit à celui des métastases, soit enfin à la production excessive et non régulée de substances dont le rein est physiologiquement producteur ou non, et alors responsable de syndromes paranéoplasiques.

La **douleur** du flanc et l'**hématurie** sont les symptômes le plus fréquemment rencontrés, constituant la triade classique quand est retrouvée une masse du flanc. Ne sont pas rares la perte de poids, la fièvre, la sudation nocturne, l'apparition récente d'une varicocèle. L'hypertension artérielle peut être secondaire à l'occlusion par la tumeur d'une branche de l'artère rénale, ou à la production par la tumeur d'une substance rénine-like.

Parmi les **syndromes paranéoplasiques**, sont connus :

- l'hypercalcémie qui peut être liée à une production tumorale interférant avec le métabolisme de la vitamine D ou au développement de métastases osseuses ;

- la polyglobulie liée à la production anormale d'érythropoïétine ;

- le syndrome de Stauffer, associant hépatomégalie, fièvre, leucopénie, augmentation des phosphatases alcalines, zones de nécroses hépatiques sans métastases ;

- des productions tumorales de substances variées (glucagon, parathormone, bêta-human chorionic gonadotrophin [hCG], insulin-like growth [IGF]) ont été également décrites.

Tous ces syndromes peuvent régresser après néphrectomie, leur persistance ou réapparition témoignant alors d'une reprise évolutive de la maladie.

Enfin, les atteintes métastatiques peuvent séier au poumon, au foie, à l'os, à l'encéphale, pour les plus communes.

Diagnostic radiologique

Le diagnostic des tumeurs du rein a été radicalement transformé par l'apport de l'échographie et de la TDM. On considère que deux tiers des tumeurs rénales de développement limité sont découvertes fortuitement, et donc à un stade plus précoce et asymptomatique, améliorant ainsi le pronostic.

L'**échographie** permet de distinguer les tumeurs liquidiennes kystiques des tumeurs solides tissulaires.

Le diagnostic de kyste simple bénin est posé de façon définitive par l'échographie, pour autant que **tous** les critères de bénignité soient rassemblés : l'absence d'échogénéicité du contenu du kyste, une paroi kystique fine et régulière, une forme arrondie régulière, le renforcement échogénique postérieur par la paroi du kyste. **Tout kyste qui ne regroupe pas l'ensemble de ces critères est considéré comme atypique et nécessite un complément d'exploration, a priori par scanner.**

Les **tumeurs solides** du rein ont une échogénéicité variable, soit en plus, soit en moins par rapport au tissu rénal, leur forme peut être irrégulière avec des

contours peu nets, sauf dans le cas de petites tumeurs qui retentissent rarement sur les cavités rénales.

La TDM est l'examen de choix pour le diagnostic et pour la stadification préthérapeutique des cancers du rein. La seule limitation à son utilisation est l'insuffisance rénale qui peut être majorée par l'injection d'iode.

Le diagnostic de kyste simple répond là encore à des critères très stricts concernant la bénignité : la densité hydrique, l'absence de paroi kystique visible, l'absence de modification de ces éléments après injection de produit de contraste, les contours réguliers, l'absence de tissu, de sang ou de calcification intrakystique. Si tous les critères ne sont pas réunis, le kyste est alors considéré comme atypique et le diagnostic de malignité évoqué.

L'intérêt du scanner dans les cancers du rein est double :

- le **diagnostic** est souvent évident devant une tumeur parenchymateuse plus ou moins volumineuse et irrégulière, plus ou moins hétérogène, déformant les contours du rein, pouvant retentir sur la voie excrétrice ;

- la **stadification** : le degré d'extension locale (capsule et graisse périrénale) l'état du rein controlatéral (fonction, tumeur bilatérale), l'atteinte ganglionnaire (avec néanmoins des faux positifs), l'atteinte veineuse (thrombus dans la veine rénale, dans la veine cave), l'extension métastatique par contiguïté (péritoine, paroi musculovertébrale postérieure, tractus digestif) ou à distance (hépatique, pulmonaire, cérébrale, osseuse).

■ Examens de deuxième rang

Dans la grande majorité des cas, la TDM permet de poser le diagnostic de cancer du rein et d'en faire la stadification. Il existe néanmoins un certain nombre de situations où il est nécessaire de modifier ou de compléter le bilan.

En cas d'insuffisance rénale, où l'injection d'iode est déconseillée, l'IRM avec injection de gadolinium apporte une précision comparable à celle du scanner, sauf en cas de petites lésions (moins de 3 cm de diamètre).

En cas de kyste atypique, dans les cas où l'IRM n'apporte pas la solution, il est discuté la ponction-aspiration du liquide kystique en vue d'une analyse cytologique. Néanmoins, seule la présence de cellules malignes dans le liquide établit le diagnostic, et leur absence ne l'exclut pas. L'exploration chirurgicale est alors justifiée pour confirmation ou infirmation histologique. Une solution intermédiaire peut également être proposée, qui est la recherche d'un argument d'évolutivité, par la réalisation d'un scanner comparatif 3 à 6 mois plus tard.

En cas de thrombus dans la veine cave, l'IRM permet une excellente visualisation de l'extrémité supérieure du thrombus, et notamment ses rapports avec les veines sus-hépatiques et l'oreillette droite, qui conditionnent la voie d'abord chirurgical. La cavographie est virtuellement inutile depuis l'IRM.

L'artériographie rénale sélective n'a plus guère d'indication de nos jours, sauf dans le cadre d'un bilan anatomique préopératoire dans des

indications de cancer sur rein unique ou de tumeurs bilatérales pour lesquels une néphrectomie partielle est discutée.

Classifications

La classification de Robson est historiquement la plus connue, mais doit être abandonnée au profit de la classification TNM (*tumor, nodes, metastasis*) qui reflète mieux la situation pronostique (*tableau II*).

Facteurs pronostiques

- La taille : les tumeurs de plus de 10 cm de diamètre ont un très mauvais pronostic, comparativement aux tumeurs de moins de 5 cm, elles-mêmes de meilleur pronostic que les tumeurs de 5 à 10 cm.

- Le grade nucléaire de Fuhrmann est un bon prédicteur de la survie quel que soit le stade.

- L'existence d'un thrombus tumoral dans la veine rénale, voire dans la veine cave inférieure, ne semble pas affecter le pronostic, pour autant que son exérèse ait pu être complète (survie à 5 ans de 50 à 70 % en l'absence d'autres signes d'extension métastatique).

- L'envahissement ganglionnaire est en revanche de très mauvais pronostic (survie à 5 ans de 0 à 30 %).

- L'extension locorégionale au-delà du fascia de Gerota (qui limite la loge rénale) est de mauvais pronostic (survie à 5 ans de 45 %), plus encore en cas d'atteinte d'organes de voisinage (survie à 5 ans : 0 %).

Traitement du cancer du rein localisé

■ Néphrectomie élargie

Le traitement du cancer localisé repose sur l'exérèse de toute la tumeur passant en tissu sain. L'intervention de référence est la néphrectomie élargie, emportant la loge rénale dans les limites du fascia de Gerota et son contenu : rein, surrénale et ganglions lymphatiques du pédicule rénal. Le curage ganglionnaire ne semble pas avoir de vertu curative, mais son utilité dans le cadre de la stadification pronostique est évidente. La voie d'abord antérieure transpéritonéale, permet une ligature première de l'artère et de la veine sans manipulation du rein et de la tumeur. Elle autorise de plus un contrôle direct de la veine cave inférieure en cas de thrombus tumoral

Tableau II. – Classification TNM (tumor, nodes, metastasis) 1997.

T1	Tumeur intracapsulaire ≤ 7 cm
T2	Tumeur intracapsulaire > 7 cm
T3a	Atteinte surrénale et/ou graisse périrénale
T3b	Thrombus veine rénale et/ou cave sous-diaphragmatique
T3c	Thrombus veine cave sus-diaphragmatique
T4	Envahissement organes de voisinage
N0	Pas de métastase ganglionnaire
N1	Métastase ganglionnaire unique
N2	Métastases ganglionnaires multiples
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastase à distance

rénal ou cave. Les autres voies sont la lombotomie sur la 11^e côte, d'abord latéral et la voie thoracoabdominale. La voie coelioscopique en est à ses balbutiements.

Il est parfois utile, en cas de volumineuse tumeur hypervascularisée ou en cas de thrombus dans la veine cave, afin de réduire le risque hémorragique veineux lié à la vascularisation collatérale, de pratiquer une embolisation sélective préopératoire de l'artère rénale.

En cas de thrombus cave remontant au-delà du diaphragme (jusque dans l'oreillette droite), il est nécessaire de faire une voie thoracique associée afin de contrôler l'extrémité supérieure du thrombus, voire d'utiliser les techniques de circulation extracorporelle.

Globalement, les résultats de la néphrectomie élargie en terme de survie à 5 ans sont, dans les stades T1, de 95 % ; dans les stades T2, T3a, T3b, N0, M0, de 60 à 80 % ; dans les stades T3c, T4, N +, M + : de 0 à 35 %.

En cas de tumeur résiduelle, l'adjonction d'une radiothérapie pré- ou postopératoire n'a pas d'influence sur la survie, mais pourrait retarder la récurrence locale.

Néphrectomie partielle

Développée initialement dans le contexte des tumeurs bilatérales ou sur rein unique, avec d'excellents résultats en terme de survie à 5 ans, l'intérêt pour cette technique s'est accru devant la découverte fortuite de petites tumeurs asymptomatiques grâce à l'échographie. En effet, le taux de récurrences locales est de 6 à 10 %, et serait en fait lié à la multiplicité de certaines lésions. Cette technique de préservation rénale serait valable pour des tumeurs ne dépassant pas 4 cm de diamètre, en fonction également de leur situation au sein du parenchyme rénal, rendant faisable ou non l'exérèse en tissu sain avec une marge de sécurité suffisante.

Traitement du cancer rénal métastatique

■ Chimiothérapie

Le cancer du rein est chimiorésistant, avec des taux de réponse ne dépassant 6 %. L'association 5-fluorouracil, interleukine (IL) 2 et interféron alpha permettrait d'atteindre 15 % de réponse objective.

■ Hormonothérapie

La sensibilité du cancer du rein aux traitements antiestrogéniques ne s'est pas confirmée dans la pratique clinique.

■ Immunothérapie

L'interféron alpha (lymphokine) a une efficacité limitée, de l'ordre de 15 %, et n'aurait d'intérêt que dans le cas de métastases peu nombreuses, essentiellement pulmonaires ; il ne semble pas améliorer le pronostic vital.

L'IL 2, modulateur de lymphocytes T (*lymphokine activated killer cells* [LAK]) et des *natural killer cells* (NK) obtient des réponses de l'ordre de 15 %, avec des reculs impressionnants en cas de réponse complète, mais au prix d'effets secondaires n'autorisant son utilisation que chez des patients en bon état général.

L'association IL 2-interféron alpha permettrait de réduire la toxicité, en modulant les administrations intraveineuses et sous-cutanées, avec des taux de réponse comparables.

L'utilisation des *tumor infiltrating lymphocytes* (TILs) utilisant les lymphocytes T intratumoraux, activés in vitro par de l'IL 2 et réinstillés au patient, a pour but d'augmenter l'activité antitumorale naturellement développée par les défenses du patient. Différents protocoles sont en cours, en association avec de l'interféron, du cyclophosphamide, les CD8 purifiés et de l'IL 2.

La thérapie génique en est encore à ses balbutiements.

En pratique clinique, l'amélioration du pronostic en cas de cancer métastatique ou localement avancé n'est actuellement que très succincte par les différents traitements adjuvants existants, et reste limitée dans l'attente de nouvelles molécules et de nouveaux protocoles d'immunothérapie.

■ Néphrectomie palliative

La néphrectomie peut être justifiée dans certaines indications limitées, chez le patient métastatique :

- en cas de symptômes sévères comme les syndromes hémorragiques majeurs, les douleurs mal contrôlées, les syndromes paranéoplasiques, la compression des viscères voisins, pour autant que l'état général le permette ;

- en cas de métastases uniques ou paucipolaires (pulmonaires) extirpables, là encore en fonction de l'état général ;

- dans le cadre de protocoles d'immunothérapie où la néphrectomie est nécessaire pour la récupération et la sélection des TILs, ou à visée de réduction tumorale.

L'extrême rareté des régressions spontanées de sites métastatiques après néphrectomie, toujours mythiquement évoquées, ne peut en soi justifier l'indication opératoire.

● Autres tumeurs malignes du rein

Sarcomes

Ils représentent 1 à 3 % des tumeurs solides du rein, leur fréquence augmentant avec l'âge. Cliniquement, il s'agit souvent d'une volumineuse masse du flanc, parfois associée aux symptômes classiques du cancer du rein (douleur, hématurie). L'aspect TDM de cette masse souvent volumineuse est peu spécifique, mais l'absence d'adénopathies associées peut être évocatrice.

Les **léiomyosarcomes** représentent 60 % des sarcomes. Le traitement est l'exérèse chirurgicale, avec un pronostic favorable quand elle est complète, voire itérative en cas de récurrence locale. Chimiothérapie et radiothérapie adjuvantes n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

Les **liposarcomes** représentent 20 % des sarcomes. Ils sont facilement confondus avec l'angiomyolipome, et le traitement en est l'exérèse chirurgicale associée, en cas de maladie résiduelle, à la radiothérapie postopératoire et à la chimiothérapie.

Les **sarcomes ostéogènes** et les **rhabdomyosarcomes** sont très rares, et de pronostic très sombre du fait d'un potentiel métastatique important.

Les **histiofibrocytomes malins** surviennent fréquemment dans l'espace rétropéritonéal. En cas d'atteinte rénale, l'exérèse chirurgicale peut être complétée par l'irradiation, du fait de récurrence locale facile.

Les **hémangiopéricytomes** sont des tumeurs habituellement bénignes, avec néanmoins un potentiel métastatique dans 15 % des cas. L'exérèse chirurgicale peut être rendue difficile par leur caractère hypervascularisé.

Lymphomes

Le diagnostic de lymphome, en dehors des cas de manifestation rénale de la maladie systémique déjà connue, peut se poser devant une masse rénale isolée en diagnostic différentiel du carcinome à cellules rénales. L'aspect TDM peut faire évoquer le diagnostic devant des nodules intraparenchymateux multiples, une infiltration diffuse du parenchyme rénal, l'association à des adénopathies aortocaves. La biopsie sous scanner de la masse ganglionnaire ou du rein apporte alors le diagnostic. Le traitement est bien évidemment celui du lymphome par la chimiothérapie adaptée, la néphrectomie ne s'envisageant qu'en cas de symptômes sévères, telle une hémorragie incontrôlable.

Métastases

Le rein est un site fréquent de métastases, plus particulièrement en cas de cancer du poumon. Elles sont rarement symptomatiques. Leur aspect TDM ne les distingue guère de lésions primitives, et la question peut se poser en cas de lésion pulmonaire associée de cancer primitif pulmonaire avec métastase rénale, ou de cancer rénal avec métastase pulmonaire. La biopsie sous scanner de la masse rénale, ou transbronchique, de la lésion pulmonaire permet de trancher.

TUMEURS BÉNIGNES

● Oncocytome rénal

Il représente 10 à 15 % des tumeurs solides du rein. Les circonstances de découverte sont la plupart du temps fortuites, du fait d'un caractère longtemps asymptomatique, et c'est souvent à l'occasion d'une échographie demandée pour une autre raison que la tumeur est révélée. Le diagnostic peut être évoqué en préopératoire sur l'aspect TDM de tumeur bien encapsulée, avec un centre plus dense, des travées centrifuges en « rayons de roue », sans que ces caractéristiques soient suffisamment spécifiques et n'excluent un carcinome à cellules rénales. La confirmation de la bénignité n'est apportée que par l'analyse histologique définitive, dans le cadre d'une chirurgie si possible conservatrice qui se discute en cas de tumeur de moins de 4 cm ou de biopsies préopératoires.

● Angiomyolipome rénal

C'est une tumeur bénigne représentant 3 % des tumeurs solides du rein. Il peut survenir de façon isolée, mais également dans le cadre de la sclérose tubéreuse

de Bourneville. Près de 50 % des patients porteurs d'angiomyolipome ont également au moins un stigmat de sclérose tubéreuse, ce qui implique un dépistage rigoureux à la recherche d'angiomyolipome en cas de sclérose tubéreuse, et réciproquement.

Le mode de révélation est variable :

- souvent de découverte fortuite à l'occasion d'une échographie demandée pour d'autres raisons, ou dans le cadre de l'exploration d'une sclérose tubéreuse ;

- devant des symptômes abdominaux à type de gêne ou de retentissement digestif ;

- enfin, en cas de rupture hémorragique de la tumeur. Le tableau associe douleur violente du flanc et hypotension, selon l'intensité de l'hémorragie.

En dehors de ce tableau hémorragique, l'aspect radiologique est le reflet des composants de la tumeur qui en tire son nom : à l'échographie, la tumeur est très hyperéchogène du fait de la

présence de graisse et, au scanner, la présence de graisse est quasi pathognomonique. Il existe des formes bilatérales, voire multiples, notamment dans la sclérose tubéreuse.

Sur le plan thérapeutique, les indications varient selon la taille et l'évolutivité de l'angiomyolipome. En effet, le risque évolutif spécifique de cette tumeur est la rupture hémorragique. On peut donc proposer le schéma thérapeutique suivant :

- en cas d'angiomyolipome de moins de 4 cm asymptomatique, la surveillance échographique annuelle paraît suffisante en l'absence d'augmentation de volume, semestrielle en cas de tumeur de plus de 4 cm ;

- si la tumeur grossit, ou en cas de tumeur volumineuse, ou s'accompagnant de symptômes sévères, on peut alors proposer une embolisation sélective si elle est réalisable ou une exérèse chirurgicale préservant le reste du parenchyme rénal ;

- en cas de rupture hémorragique, l'embolisation de première intention est de règle, suivie d'exérèse chirurgicale si possible conservatrice en cas de tumeur volumineuse.

CONCLUSION

Le diagnostic des tumeurs du rein est dominé dans la grande majorité des cas par le cancer rénal. L'exérèse chirurgicale par la néphrectomie élargie en est actuellement le seul traitement potentiellement curatif, avec un pronostic excellent en cas de tumeur localisée. Le nombre croissant de tumeurs découvertes fortuitement par l'échographie à un stade asymptomatique rend cette situation heureusement plus fréquente.

Jean-Marie Hervé : Ancien interne des hôpitaux de Paris, ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris, assistant dans le service d'urologie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : JM Hervé. Tumeurs du rein. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0620, 1999, 4 p

R É F É R E N C E S

[1] Campbell's urology. 7th edition. 1998 : vol 3 ; 76 : 2283-2326

[2] Symposium du comité de cancérologie de l'association française d'urologie, octobre 1990, septembre 1996. *Prog Urol* 1998 ; 8 (suppl 3) : 9-23

TUMEURS VÉSICALES

T LEBRET

Les tumeurs de vessie sont des tumeurs de l'urothélium qui peuvent s'associer à des lésions tumorales de toute la voie excrétrice.

Toute hématurie macroscopique, survenant même sous traitement anticoagulant, doit faire la preuve de son origine.

Toute impériosité mictionnelle de survenue récente chez un homme fumeur doit faire évoquer une tumeur viscérale.

Seule l'endoscopie peut affirmer le diagnostic de tumeur vésicale.

© 1999, Elsevier, Paris.

INTRODUCTION

La pathologie tumorale de la vessie regroupe des entités histologiques très hétérogènes. En pratique, il peut s'agir de polypes totalement bénins ou bien au contraire de tumeurs hautement malignes. Ces lésions vésicales sont presque toujours des pathologies de l'urothélium et peuvent être superficielles ou, au contraire, infiltrer les plans profonds (muscle puis séreuse). C'est l'association de ces deux critères (différenciation histologique et degré d'infiltration), ajoutée au statut ganglionnaire et métastatique qui déterminent le pronostic de la tumeur vésicale.

Le plus souvent découverte par une hématurie, elle nécessite toujours un premier temps de résection endoscopique qui permet le diagnostic histologique précis. En fonction de ces résultats anatomopathologiques, le traitement sera adapté. En cas de tumeur superficielle, la surveillance doit être la règle afin de guetter la récurrence ou l'infiltration, qui malheureusement sont fréquentes. En cas de tumeur infiltrant le muscle vésical, l'évolution vers les métastases est à craindre, le traitement par cystectomie totale reste le traitement de référence.

Lorsque la tumeur vésicale est prouvée, il est impératif de rechercher d'autres localisations tumorales, car cette pathologie de vessie est une véritable « maladie de l'urothélium ». Les polypes peuvent ainsi se propager sur l'ensemble des voies urinaires, des calices rénaux au méat urétral.

ÉPIDÉMIOLOGIE

● Quelques chiffres

Le cancer de vessie arrive au deuxième rang des tumeurs urologiques après le cancer de la prostate, et représente près de 4 % des décès par cancer en France. Il représente 5,5 % de tous les cancers diagnostiqués.

Il est trois fois plus fréquent chez l'homme (quatrième cancer le plus fréquent après la prostate, le poumon et le cancer colorectal), que chez la femme (représente 2,3 % de l'ensemble des cancers féminins et occupe le huitième rang). Il est responsable de 2,6 % de décès chez l'homme et de 1,4 % chez la femme.

Le cancer de vessie est approximativement deux fois plus fréquent dans la race blanche que dans la race noire, il semble que le taux de tumeurs superficielles soit plus important dans la race blanche. Cette dernière constatation est probablement due à des facteurs socioéconomiques liés à l'accès aux soins et au diagnostic précoce.

Le cancer de la vessie atteint l'homme en seconde partie de vie ; l'âge moyen de découverte est actuellement de 65 ans. Il récidive très fréquemment mais n'est pas obligatoirement à l'origine du décès du patient. Ceci explique qu'il occupe la quatrième place en incidence dans la population américaine, mais en revanche la deuxième place pour la prévalence chez les sujets de plus de 50 ans.

Depuis les années 1950, l'incidence du cancer de la vessie a progressé approximativement de 50 %, alors que sur la même période, le taux de mortalité pour cancer de la vessie a décliné approximativement de 33 %. Cette réduction de la mortalité touche essentiellement l'homme. Contrairement à beaucoup d'autres cancers urologiques (prostate, rein), dans les séries autopsiques, il est très rarement retrouvé incidemment.

● Facteurs de risque

L'intoxication tabagique est le principal facteur de risque retrouvé. Le nombre de cigarettes fumées, le nombre de cigarettes inhalées, et l'ancienneté de l'intoxication sont des facteurs corrélés à la survenue des tumeurs vésicales. À partir de 15 paquets-années, ce risque persiste jusqu'à 20 ans après l'arrêt de l'intoxication tabagique. Il faut y associer les facteurs de risque professionnel : certains dérivés des produits industriels, notamment les dérivés utilisés

dans la fabrication du caoutchouc, de la peinture et des colorants, dont notamment l'aniline.

L'ingestion fréquente de café et l'usage répété d'analgésiques locaux ont été incriminés dans la genèse du carcinome urothélial. La présence de calculs dans la vessie ou d'infections répétées peuvent être à l'origine d'une agression de la muqueuse et conduire à des dysplasies. D'autres produits ont été incriminés dans la carcinogenèse des tumeurs de vessie, comme la phénacétine ou bien les sucres artificiels comme la saccharine ou le cyclamate. Leur rôle exact n'a pas encore été démontré.

La genèse du carcinome de vessie est en fait due, comme beaucoup d'autres cancers, à des mutations génétiques. Une des mutations génétiques les plus fréquemment retrouvées en cancérologie est la mutation du gène *p53* porté sur le chromosome 17. La protéine *p53*, qui naturellement protège de l'excès de mitoses en bloquant les cellules anormales, est alors mutée et ne permet plus l'apoptose cellulaire. Son rôle exact dans la pathologie tumorale de vessie n'est pas encore parfaitement connu, mais avec d'autres mutations génétiques, elle participe très probablement à l'oncogenèse.

Aucun facteur héréditaire n'a été mis en évidence comme facteur de risque des tumeurs de vessie.

ANATOMOPATHOLOGIE

● Histologie de la tumeur

Rappel sur l'urothélium normal

L'urothélium de la vessie est un épithélium transitionnel comprenant de trois à sept couches cellulaires. Cet urothélium repose sur une couche de cellules basales sous laquelle se trouve une sous-muqueuse également appelée chorion. Les couches plus profondes sont représentées par deux couches musculaires, puis ensuite la séreuse qui limite la vessie de la graisse pérvésicale.

Lésions histologiques de l'urothélium

L'**hyperplasie épithéliale** est une anomalie histologique où l'on peut voir une augmentation du nombre de couches cellulaires sans anomalie du noyau ni de l'architecture. Ces lésions sont parfaitement bénignes et ne récidivent que rarement.

La **métaplasie urothéliale** désigne la présence d'un épithélium non urothélial au sein de la vessie. Il peut être soit épidermoïde (métaplasie squameuse), soit glandulaire (métaplasie adénomateuse). Il peut s'agir alors de lésions précancéreuses.

Les **tumeurs urothéliales** représentent plus de 90 % des tumeurs vésicales. Il s'agit de carcinomes épithéliaux vésicaux à cellules transitionnelles. Les tumeurs épidermoïdes sont plus rares, faisant suite souvent à une bilharziose vésicale. Les sarcomes ou les tumeurs métastatiques sont encore beaucoup plus rares.

Le **carcinome à cellules transitionnelles** se différencie de l'urothélium normal par le nombre accru de couches de cellules épithéliales, avec des aspects papillaires de la muqueuse, une perte de la polarité cellulaire, et une maturation cellulaire (de la basale aux cellules superficielles) anormale, des cellules géantes, des irrégularités nucléaires, une augmentation de l'index nucléocytoplasmique, une augmentation de la taille des nucléoles et enfin, surtout, un nombre accru de mitoses.

Les autres types de cancers urothéliaux sont représentés par le **carcinome à cellules squameuses**. Il fait suite très souvent à la bilharziose. En Égypte, par exemple, 80 % des carcinomes à cellules squameuses font suite ou sont associés à l'infection par le *Shistosoma haematobium*. Les autres causes de carcinomes à cellules squameuses sont les irritations chroniques de vessie, les calculs urinaires ou les sondes à demeure, les infections chroniques et les diverticules de vessie. Ce cancer est redoutable car très souvent le diagnostic est fait alors que la maladie est déjà évoluée.

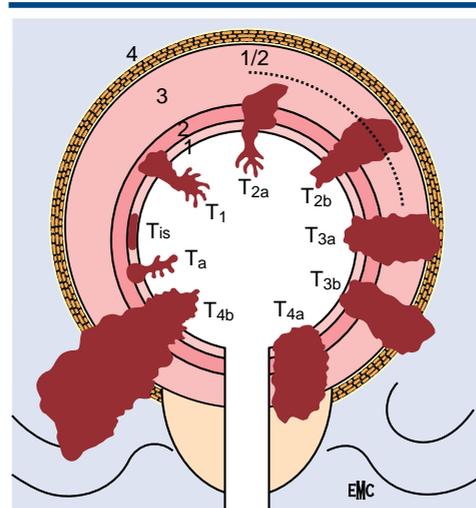
L'**adénocarcinome de vessie** représente 2 % de tous les cancers de vessie. C'est le cancer le plus fréquent après extrophie vésicale. Il fait suite à une irritation ou une inflammation chronique de la vessie, mais peut être également associé à la bilharziose.

Classification

Les tumeurs de vessie sont classées en fonction de leur grade et de leur stade histologiques. Ces deux paramètres sont identifiés sur les copeaux de résection de la tumeur ou sur les fragments de biopsies vésicales.

Grade cellulaire

Le grade histologique correspond à la différenciation cellulaire. Il est extrêmement utile pour classer la tumeur et envisager le traitement de celle-ci. Il représente le « potentiel agressif » de la tumeur. La classification de Mostofi est la plus utilisée. Les cellules normales de l'urothélium représentent le grade 0, les cellules bien différenciées mais anormales le grade I, les cellules moyennement



1 T : profondeur de pénétration de la tumeur dans la paroi vésicale. 1. Muqueuse ; 2. chorion ; 3. muscle ; 4. graisse périvésicale.

différenciées le grade II, et les cellules peu ou pas différenciées le grade III.

Contrairement à bon nombre d'autres tumeurs d'organe, il existe une corrélation entre le grade et le stade tumoral. Plus la tumeur est indifférenciée, plus elle a une chance d'avoir une infiltration profonde. Lorsque sur la même tumeur il existe des grades différents, il est admis de considérer le grade le plus fort.

Stade tumoral

Le stade tumoral est défini par la classification T du TNM (tumeur, nodes, métastase) de l'Union internationale contre le cancer (UICC). Le T correspond à la profondeur de pénétration de la tumeur dans la paroi vésicale (fig 1). Le stade pathologique pTa correspond à une tumeur limitée à la muqueuse vésicale, ne franchissant pas la

membrane basale. La tumeur pT1 représente une tumeur infiltrant le chorion (tissu conjonctif sous-épithélial), pT2 infiltrant le muscle (2a moitié interne et 2b moitié externe), pT3 envahissant les tissus périvésicaux (3a microscopique et 3b macroscopique) et enfin, pT4 signe l'extension extravésicale aux organes de voisinage.

Le carcinome in situ est une lésion rare à part. Il s'agit d'un carcinome transitionnel faiblement différencié localisé à l'urothélium. Il est souvent associé à des tumeurs de haut grade. Il peut être considéré comme un facteur de gravité surajouté.

Les tumeurs de vessie superficielles pTa ou pT1 peuvent être traitées localement, alors que les tumeurs infiltrantes (pT2 à pT4) nécessitent un geste agressif comme la cystectomie radicale (fig 2).

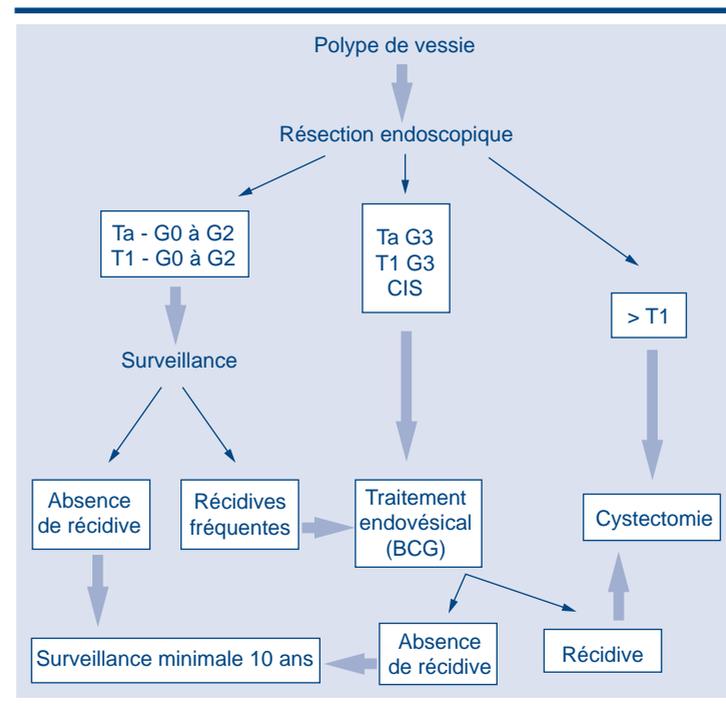
Extension et dissémination

Elles peuvent se faire par voies lymphatique, sanguine ou urinaire.

L'extension carcinomateuse ganglionnaire est souvent corrélée à l'importance de l'infiltration du muscle. Pour les tumeurs supérieures à pT3, elle correspond à plus de 50 %. Cette infiltration lymphatique touche d'abord les ganglions iliaques externes, puis hypogastriques, avant d'atteindre les ganglions lombo-aortiques.

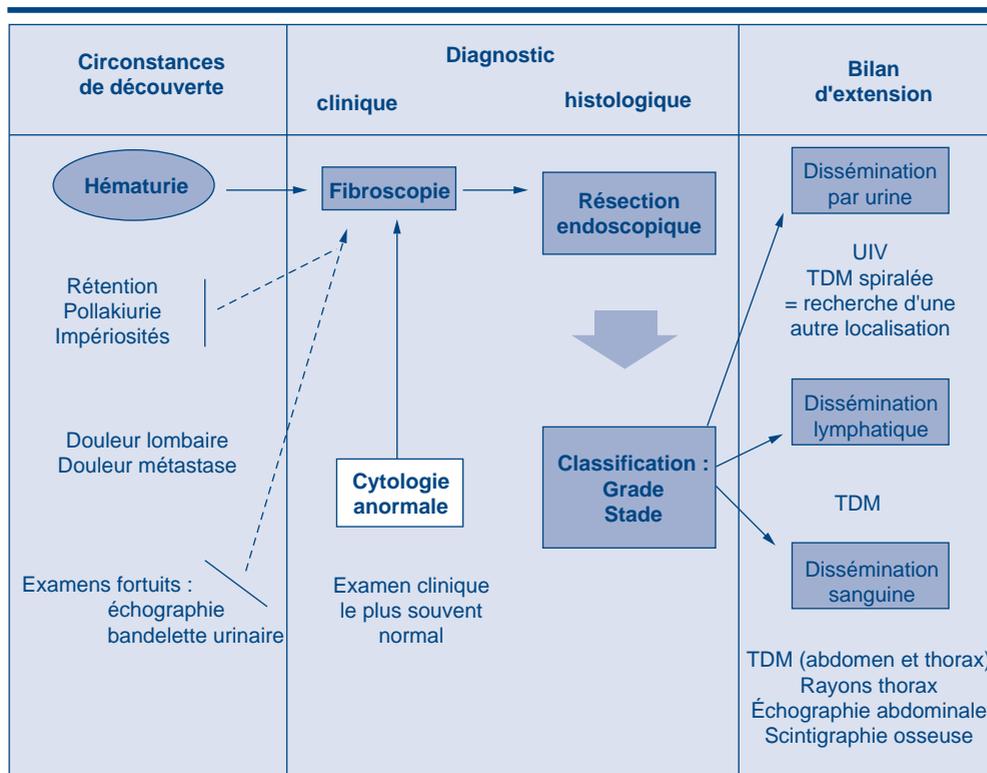
La dissémination métastatique est fréquente. Elle est également corrélée à l'infiltration de la lésion primitive. Elle atteint essentiellement l'os, le poumon et le foie, mais peut également gagner la peau ou le péritoine.

La diffusion du carcinome urothélial peut aussi se faire par contiguïté ou dissémination par voie urinaire. Il s'agit d'une greffe tumorale qui peut alors atteindre n'importe quelle zone d'urothélium (du rein à l'urètre). **Cette dissémination « urinaire » est spécifique des tumeurs urothéliales.**



2 Attitude thérapeutique en fonction du stade et du grade tumoraux.

BCG : immunothérapie endovésicale par le bacille Calmette-Guérin.



3 Bilan d'une tumeur de vessie.

UIV : urographie intraveineuse ; TDM : tomodensitométrie ; Rx : radiographie.

DIAGNOSTIC (FIG 3)

● Clinique

Circonstances de découverte

L'hématurie est très souvent le premier signe révélateur d'une tumeur de vessie. Cette hématurie est classiquement terminale, mais le plus souvent elle est totale car abondante. Elle peut même parfois conduire à la formation de caillots intravésicaux. L'accumulation de caillots peut entraîner une rétention aiguë d'urines. L'hématurie peut être fluctuante dans le temps. Elle disparaît généralement spontanément avec l'augmentation de l'apport hydrique et donc de la diurèse.

Il faut rappeler que toute hématurie macroscopique, même survenant sous traitement anticoagulant, doit faire la preuve de son origine, et en particulier, il est indispensable de rechercher une tumeur urothéliale.

D'autres modes de révélation peuvent conduire à évoquer le diagnostic de tumeur de vessie : les troubles mictionnels sont souvent présents et signalent l'irritation vésicale. Ils se manifestent le plus souvent par des pollakiuries diurnes et parfois nocturnes, des impériosités mictionnelles, et parfois des brûlures mictionnelles alors que les urines sont stériles. Ces troubles ne sont pas spécifiques d'une pathologie vésicale et peuvent laisser penser qu'il existe une anomalie prostatique. Il faut rappeler que

toute impériosité mictionnelle de survenue récente chez un homme fumeur doit faire évoquer une tumeur vésicale.

Parfois, les circonstances de découverte sont plus tardives, signant une tumeur plus évoluée : il peut s'agir alors de douleurs lombaires dues à un obstacle au niveau du méat urétéral où siège la tumeur. Parfois, il peut s'agir également de découverte au stade de métastases. Des métastases osseuses ou pulmonaires peuvent faire découvrir la tumeur vésicale primitive jusqu'alors asymptomatique ou négligée.

Cette négligence est fréquente car les tumeurs vésicales surviennent souvent dans une population alcoolotabagique défavorisée où l'accès aux soins n'est pas toujours une évidence.

Parfois, la découverte d'un polype de vessie peut se faire au cours d'examen systématiques ou pratiqués pour une raison extra-urologique. L'échographie abdominale peut ainsi découvrir des polypes intravésicaux lorsque la vessie est en réplétion. Une hématurie microscopique diagnostiquée au cours des examens de médecine du travail (bandelette urinaire réactive) peut également être à l'origine du diagnostic.

De nouveaux tests diagnostiques des tumeurs de l'urothélium sont actuellement en cours d'évaluation. Ces examens (tests urinaires) auront pour but de dépister les tumeurs de l'urothélium asymptomatique. Si un de ces tests s'avère fiable, il devrait trouver sa place dans le dépistage dans les populations à risque.

Examen clinique

Il est très souvent normal. En cas de lésion importante, l'infiltration tumorale en profondeur peut être palpée, soit par l'examen abdominal en cas de lésions de la face antérieure de la vessie, soit par les touchers pelviens s'il existe une extension en arrière ou latéralement à la vessie. Dans le premier cas, vessie pleine et vessie vide, le palper abdominal peut retrouver une induration sus-pubienne. Au niveau du toucher rectal (au-dessus de la prostate) ou vaginal (en avant de l'utérus), il est possible, lors d'une extension importante, de palper une induration qui signe l'envahissement extravésical, voire le blindage pelvien. Il s'agit alors de tumeurs très évoluées, en général au-delà de ressources thérapeutiques curatives.

Examens complémentaires

Ils auront deux buts : le premier de confirmer le diagnostic, le deuxième de faire un bilan d'extension.

Confirmation du diagnostic

■ Endoscopie : examen clef du diagnostic

Un examen endoscopique doit être réalisé en cas de suspicion de polypes vésicaux ou de tumeurs vésicales. Celui-ci peut être pratiqué avec un cystoscope (rigide) ou mieux un fibroscope (souple). Cet examen est réalisé en consultation, après avoir vérifié que les urines sont strictement stériles. Il est quasi indolore et nécessite 5 à 10 minutes pour sa réalisation. Il permet de visualiser une lésion endovésicale qui peut être soit une plaque inflammatoire suspecte, soit un polype vésical. Celui-ci peut être pédiculé ou sessile. Lors de l'examen, il est difficile de savoir la nature exacte du polype, mais très souvent il est possible d'avoir une orientation sur le caractère infiltrant ou non de ce polype. Le polype superficiel est en général pédiculé à implantation vésicale étroite ; frangé, il prend l'aspect d'algues qui flottent dans les urines. Au contraire, la tumeur infiltrante est plus sessile, à large implantation, parfois nécrotique, bourgeonnante, inflammatoire ou blanchâtre. Un aspect tout à fait à part est celui de carcinome in situ (CIS) qui se traduit en général par des zones inflammatoires hyperhémiques, parfois légèrement granuleuses.

Le diagnostic de certitude des tumeurs de vessie est histologique. Le premier temps de la prise en charge d'une lésion endovésicale est donc toujours la résection endoscopique de la tumeur (ou au minimum des biopsies). Elle requiert des urines stériles. Cette résection se fait sous anesthésie locorégionale (rachianesthésie) ou générale, et permet de retirer des copeaux de vessie qui seront analysés après fixation et coloration. Cette résection endoscopique doit s'efforcer de retirer l'ensemble des polypes. Elle a donc un rôle diagnostique mais aussi thérapeutique (si la résection tumorale est complète). Cette résection complète est possible lorsqu'il s'agit de polypes superficiels. En cas de polypes plus profonds, la résection peut ne pas être totale. Seul l'examen histologique pourra répondre avec certitude s'il s'agit de polypes superficiels ou si, au contraire, la tumeur a atteint les plans plus profonds.

■ Cytologie urinaire

C'est un examen simple qui consiste à étudier le sédiment d'échantillon d'urines. Ce sédiment permet d'examiner la desquamation de l'urothélium et de déceler des cellules tumorales. Auparavant, les cytologies étaient classées selon la classification de Papanicolaou (de type I à type IV). Maintenant, il est le plus souvent utilisé une classification en trois grades (plus CIS). Cette cytologie urinaire permet le plus souvent d'évoquer le diagnostic sans avoir de certitude. Cet examen peut être répété et peut donc être utile pour suivre l'évolution après traitement du premier polype. Elle est relativement spécifique mais sa sensibilité n'est pas très forte. Plus la lésion est de grade élevé, plus elle desquame, et plus la cytologie sera facilement positive. Au contraire, en cas de lésion de bas grade, la cytologie est d'interprétation très difficile. Une cytologie négative n'écarte absolument pas une lésion vésicale tumorale. À l'opposé, la présence d'une cytologie positive doit faire rechercher une lésion du haut appareil urinaire en cas de cystoscopie négative.

■ Échographie vésicale

C'est un examen non invasif qui peut mettre en évidence des polypes de vessie. À l'occasion d'un examen abdominal, il n'est pas rare de faire le diagnostic de lésion endovésicale. Il est alors bien sûr indispensable de réaliser une endoscopie. Cet examen, qui est souvent pratiqué pour des raisons extra-urologiques, permet parfois de faire un diagnostic de tumeur de vessie non suspectée jusqu'alors.

■ Urographie intraveineuse

L'urographie intraveineuse (UIV) est un examen qui n'est ni très spécifique ni sensible des tumeurs de vessie. Elle permet parfois de découvrir une lacune (siège de la tumeur), ou une hydronéphrose (conséquence d'une obstruction tumorale au niveau d'un méat, urétéral par exemple).

Bilan d'extension

Lorsqu'il s'agit d'un polype vésical pour lequel, à l'histologie, il n'y a pas d'infiltration, il n'est pas nécessaire de faire de bilan supplémentaire à la recherche de métastase. En effet, en cas de tumeur superficielle, seule une deuxième localisation doit être redoutée, et un scanner (spiralé) peut être demandé si l'UIV n'est pas assez contributive.

En revanche, si l'atteinte est plus profonde, c'est-à-dire s'il s'agit d'un polype atteignant la musculature, un traitement plus agressif doit être envisagé et, avant de le discuter, il est indispensable de faire un bilan complémentaire. Celui-ci comprend un scanner abdominopelvien qui permet de rechercher :

- une extension extravésicale, c'est-à-dire une atteinte locorégionale ;
- la présence d'adénopathies au niveau ilio-obturateur ; ces adénopathies sont pathologiques lorsqu'elles sont supérieures à 1 cm, et surtout lorsqu'il existe une asymétrie entre les deux lames ilio-obturatrices ;
- la présence de dilatation sus-jacente à type d'urétérohydronéphrose ;
- des métastases hépatiques ou abdominales.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) n'apporte pas plus de renseignements que le scanner, et son utilisation ne se justifie actuellement que pour avoir une représentation tridimensionnelle du petit bassin ou lorsqu'une métastase osseuse de contiguïté (os du bassin) est suspectée.

La radiographie de thorax et le scanner thoracique permettent de rechercher une localisation pulmonaire secondaire. En cas de douleurs osseuses, la scintigraphie osseuse peut être utile pour conduire au diagnostic de métastases osseuses.

Une UIV ou une tomodensitométrie (TDM) spiralée, doit être systématiquement pratiquée afin de rechercher une autre localisation. En effet, les tumeurs vésicales sont des tumeurs de l'urothélium et donc tout polype peut avoir disséminé par voie urinaire. Cette greffe tumorale peut se situer sur n'importe quelle zone d'urothélium, des calices rénaux jusqu'au méat urétral. Ces deux examens visualisent l'ensemble des cavités urinaires supérieures. Une lacune au niveau du bassinet ou de l'uretère doit faire suspecter une deuxième localisation tumorale.

TRAITEMENT

Le traitement des tumeurs de vessie diffère totalement en fonction du stade histologique. S'il s'agit d'une tumeur superficielle (qui n'envahit pas le muscle), c'est-à-dire Ta ou T1, le traitement essentiel est la résection endoscopique. Si en revanche il s'agit d'une tumeur infiltrant le muscle, c'est-à-dire T2 à T4, le traitement sera beaucoup plus agressif : le plus souvent il sera nécessaire d'effectuer une cystectomie.

● Tumeur superficielle de la vessie

Traitement initial

Le traitement essentiel consiste à retirer en totalité le ou les polypes visibles en endoscopie. Cette résection doit être complète. Après analyse histologique, s'il n'existe pas d'envahissement musculaire (définition de la tumeur superficielle), en fonction du grade, il est possible de classer ces tumeurs superficielles selon les risques :

- risques faibles : Ta G1 unique, Ta G1 G2 non récidivant à 3 mois ;
- risques intermédiaires : Ta G2 multifocal, Ta multirécidivant, T1 G2 ;
- risques majeurs : Ta G3, T1 G3, CIS diffus, T1 multifocal et T1 récidivant dans les 6 mois.

Pour les tumeurs superficielles de risques faibles ou de risques intermédiaires, la résection endoscopique est suffisante. Parfois, en cas de récurrences fréquentes, il est possible d'utiliser des traitements endovésicaux tels que la mitomycine C.

Pour les tumeurs de vessie à risques majeurs, il est indispensable de réaliser des instillations endovésicales de bacille Calmette-Guérin (BCG). Il s'agit d'une immunothérapie qui permet de traiter les lésions non visibles en endoscopie, d'éviter l'infiltration tumorale et de retarder la récurrence. Ce

traitement est réalisé de manière hebdomadaire, pendant 6 semaines. À la fin de cette cure de BCG thérapeutique, le patient doit être réévalué sur le plan endoscopique, afin d'être sûr qu'il n'existe pas de récurrence précoce. Ces instillations de BCG entraînent très fréquemment des signes fonctionnels urinaires (dysurie, pollakiurie, hématurie), plus rarement des symptômes généraux (fièvre, arthralgie, rash cutané) qui peuvent parfois être sévères. Dans ces cas (fièvre persistante supérieure à 39 °C, sepsis, pneumonie), il doit être suspecté une BCG-ite généralisée qui impose une hospitalisation en urgence pour débiter une triple antibiothérapie.

Surveillance

Pour les tumeurs superficielles, après le traitement initial, une surveillance stricte est obligatoire. En effet, les tumeurs superficielles de vessie ont un risque majeur de récurrence (près de 60 % des cas) à plus ou moins long terme. Le deuxième risque est celui de progression ; celle-ci s'effectue dans les plans plus profonds et transforme cette tumeur superficielle en tumeur infiltrante nécessitant une thérapeutique beaucoup plus agressive.

Pour les tumeurs superficielles à risques faibles, une cystoscopie est recommandée à 3 mois et, en cas de normalité, à 6 mois puis à 12 mois. Le suivi ultérieur s'effectuera par les mêmes examens pratiqués annuellement pendant 5 ans. Une surveillance annuelle par échographie est ensuite souhaitable pendant encore 5 ans.

Pour les tumeurs à risques intermédiaires, la cystoscopie et la cytologie urinaire doivent se pratiquer de la même manière pendant au moins 15 ans. Une UIV peut être souhaitable à chaque fois qu'apparaît une récurrence ou lorsqu'il existe un doute sur une lésion associée du haut appareil urinaire.

Pour les tumeurs à hauts risques, la cystoscopie et la cytologie urinaire doivent être pratiquées tous les 3 mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois la deuxième année, puis enfin une fois par an pendant 15 ans, avec une UIV réalisée au moins une fois tous les 2 ans.

Conseils aux patients

Il est impératif de bien expliquer au patient que la surveillance est indispensable car le risque majeur de ces polypes de vessie superficiels est la récurrence. Il faut bien sûr conseiller fermement l'arrêt de l'intoxication tabagique. L'adhésion du patient à la surveillance et au traitement endovésical sont deux critères extrêmement importants pour éviter la récurrence et la progression.

● Tumeur infiltrante

Cystectomie

Pour les tumeurs infiltrantes de vessie, la cystectomie est le traitement de référence.

Au cours de l'intervention, il est réalisé une lymphadénectomie ilio-obturatrice afin de connaître

le statut histologique ganglionnaire. Cet examen est en général pratiqué en extemporané. En cas d'envahissement microscopique bilatéral ou d'envahissement unilatéral des ganglions ilio-obturateurs, la cystectomie reste justifiée, elle sera alors associée la plupart du temps à une chimiothérapie adjuvante. En cas d'envahissement ganglionnaire macroscopique bilatéral, la cystectomie ne se justifie qu'en cas de volumineuse tumeur symptomatique, dans le but d'une chirurgie de confort (évite les hématuries itératives incoercibles et l'infiltration tumorale locale très alique).

Après cystoprostectomie chez l'homme, les lésions nerveuses et artérielles entraînent le plus souvent une insuffisance érectile majeure qui nécessite une prise en charge andrologique postopératoire. Les injections intracaverneuses de drogues vasoactives (prostaglandines E₁) permettent de restituer une érection.

Une fois la vessie retirée, il est possible de dériver les urines de plusieurs manières.

■ Entérocystoplastie

Elle consiste à remplacer la vessie par un segment d'iléon. Ce segment d'iléon est détubulisé afin de réaliser une poche. Cette poche sera anastomosée en bas à l'urètre, puis les deux uretères seront implantés au niveau des cornes droites et gauches de cette entéro-iléoplastie. Cette entérocystoplastie peut être réalisée chez près de 90 % des patients après cystectomie. Les contre-indications restent l'envahissement tumoral important, l'âge supérieur à 80 ans, et la non-adhésion du patient à un traitement nécessitant un minimum de compréhension. Considérée pendant longtemps comme contre-indiquée chez la femme, elle est maintenant, grâce aux progrès chirurgicaux, tout à fait réalisable.

■ Urétérostomie transiléale type Bricker

Si l'entérocystoplastie n'est pas possible, il est souhaitable de réaliser une dérivation cutanée transiléale type Bricker. Elle consiste à prélever un segment iléal de 10 à 15 cm qui est abouché directement à la peau en iléostomie. Les deux uretères sont reliés à ce segment précédemment fermé à son extrémité interne. La dérivation ainsi

obtenue permet l'écoulement des urines en continu au niveau de la stomie. Le patient sera donc appareillé avec une poche collectrice collée au niveau de la stomie.

■ Autres dérivations

Ces deux dérivations (entérocystoplastie et Bricker) couvrent aux alentours de 95 % des dérivations urinaires après cystectomie. En cas d'impossibilité de réaliser l'une ou l'autre de ces deux dérivations, il est possible d'avoir recours à un branchement des uretères au niveau du sigmoïde. Les urines se drainent alors directement au contact des selles et s'évacuent lors de la défécation. Cette technique (Coffey) comporte un risque d'infection urinaire à répétition, de pyélonéphrite et de lithiase des cavités urinaires supérieures.

Enfin, parfois le chirurgien peut avoir recours à la dérivation cutanée directe (urétérostomie cutanée). Cette intervention consiste à aboucher directement les deux uretères à la peau. Elle est très simple mais nécessite néanmoins le port à demeure de sondes urétrales qui sont changées tous les mois. Le risque important de pyélonéphrite et d'infection urinaire patente limite beaucoup son utilisation.

Certaines équipes utilisent également des dérivations urinaires continentes. Il s'agit de poches confectionnées avec un segment de tube digestif et reliées à la peau avec un mécanisme de valve qui assure la continence (par invagination intestinale au niveau de la stomie). Les deux uretères s'abouchent dans cette poche iléale qui se remplit donc progressivement par la diurèse. Lorsque la poche est pleine, le patient se sonde (autosondage) par la stomie et vide donc le réservoir. Les principales poches continentes sont celles de Kock et celles de Mainz (réservoir iléocœcal).

Autres traitements de la tumeur

La radiothérapie et la chimiothérapie préopératoires ou postopératoires systématiques n'ont pas montré une efficacité réelle. Actuellement, des protocoles sont en cours d'évaluation sur les traitements conservateurs des tumeurs de vessie utilisant une association radiochimiothérapie. Les premiers résultats de ces protocoles montrent qu'il existerait peut-être une place pour cette association

radiochimiothérapie dans les tumeurs isolées T2 strictes de vessie. Les premiers résultats semblent être encourageants, mais n'atteignent pas les résultats objectifs de la cystectomie. La surveillance après radiochimiothérapie reste difficile, et la chirurgie lors de l'absence de réponse est délicate.

Traitements adjuvants

■ Chimiothérapie

En cas d'atteinte ganglionnaire ou métastatique, ou en cas d'infiltration supérieure ou égale à T3, une chimiothérapie type M-VAC (méthotrexate, vinblastine, adriamycine et cisplatine) permet d'espérer 25 % de rémission. D'autres associations comportant le cisplatine peuvent également être proposées.

En cas de métastase, quel que soit le traitement choisi, la survie à 5 ans est toujours inférieure à 15 %.

■ Radiothérapie

En cas de métastase osseuse douloureuse isolée, il est possible de proposer une irradiation externe, à visée antalgique. Sur le plan régional extraosseux, la radiothérapie n'a pas, par ailleurs, fait la preuve de son efficacité.

CONCLUSION

Les tumeurs de vessie sont fréquentes, et près d'un tiers des patients consultent pour la première fois avec un cancer déjà infiltrant ou métastasé. Le diagnostic repose sur l'endoscopie, puis sur la résection.

Les tumeurs de vessie sont des « maladies » de l'urothélium et peuvent donc être associées à des tumeurs urothéliales de toute la voie excrétrice.

Complétée par le scanner, l'histologie oriente vers une option thérapeutique. En cas de tumeur superficielle, un traitement adjuvant par instillations endovésicales peut être nécessaire, après la résection endoscopique qui doit être complète. En cas de lésions infiltrantes, la cystectomie reste le traitement de référence.

Thierry Lebret : Ancien interne, ancien chef de clinique-assistant des hôpitaux de Paris, assistant, service d'urologie, hôpital Foch, 40, rue Worth, 92151 Suresnes, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : T Lebret. Tumeurs vésicales. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), AKOS Encyclopédie Pratique de Médecine, 5-0610, 1999, 5 p

RÉFÉRENCES

[1] Recommandations 1998 du comité de cancérologie de L'AFU. *Prog Urol* 1998 ; 8 (suppl 3) : 25-50

[2] Blandy J. The technique of resecting tumours of the bladder. In : *Transurethral resection*. Melbourne : Pitman Medical, 1978 : 113-136

[3] Lebret T, Gaudez F, Hervé JM, Barré P, Lugagne PM, Botto H. Low-dose BCG instillations in the treatment of stage T1 grade 3 bladder tumours: recurrence, progression and success. In : *Eur Urol* 1998 ; 34 : 67-72

[4] Messig EM, Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. In : *Campbell's urology*. Philadelphia : WB Saunders, 1997 : 2327-2410

[5] Saliou P, Lebret T, Chopin D, Desgrandchaps F, Boccon-Gibod L, Benoit G et al. Mise au point sur la BCG thérapie endovésicale dans les tumeurs superficielles de la vessie. *Prog Urol* 1998 ; 8 (suppl 2) : 1-32