

# Séminaires d'Uro-Néphrologie

PITIÉ-SALPÊTRIÈRE

Publiés sous la direction  
de François Richard & Gilbert Deray

**“Les Séminaires d’Uro-Néphrologie ont été fondés  
par René Küss et Marcel Legrain  
et ont été publiés sous la direction  
de Christian Chatelain et Claude Jacobs jusqu’en 1998”**

*Tous droits de traduction, d’adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.  
Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le  
présent ouvrage, faite sans autorisation de l’éditeur, est illicite et constitue une contrefaçon.  
Seules sont autorisées, d’une part les reproductions strictement réservées à l’usage privé du copiste et non destinées à  
une utilisation collective, et d’autre part, les courtes citations justifiées par les caractère scientifique ou d’information de  
l’œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).*

---

*Editeur : Association Uro-Néphrologie de la Pitié-Salpêtrière - 83, boulevard de l’Hôpital, 75013 PARIS  
Réalisation : Accent Aigu, Paris - Janvier 2007*

*Dépôt légal : Janvier 2007 - ISBN 2-9526026-1-1*

# Sommaire

---

## Chapitre 1 Mises au point

---

<b>Quelles clefs pour un usage optimal des solutions verrous ? Citrate ou antibiotiques ?</b>	
L. Labriola, M. Jadoul .....	8
<b>Contrôle de la soustraction de l'eau et du sodium en dialyse péritonéale (du sodium bas à l'ultrafiltration bimodale)</b>	
P. Freida, B. Issad .....	15

## Chapitre 2 Dialysance ionique : un nouveau regard sur la séance d'hémodialyse

---

<b>Le concept de dialysance ionique</b>	
Th. Petitclerc .....	26
<b>Dialysance ionique en hémodiafiltration en ligne : de la théorie à la pratique</b>	
B. Canaud, L. Chenine, D. Henriot, J.Y. Bosc, H. Leray-Moragues, L. Chalabi, A. Maierhofer, M. Grosse .....	29
<b>Dialysance ionique et dose de dialyse</b>	
B. Coevoet, M. Albadawy, J. Mustel, W. Jaber, B. Chlih .....	35
<b>Dialysance ionique : assurance qualité pour le patient hors-centre</b>	
P. Chauveau, C. Desvergnès, N. Larroumet .....	39
<b>Analyse de la courbe de volume plasmatique par mesure optique pour détecter la recirculation</b>	
L. Mercadal, B. Coevoet, M. Albadawy, S. Hacini, B. Béné, G. Deray, T. Petitclerc .....	41
<b>Dialysance ionique et surveillance de l'abord vasculaire</b>	
F. Le Roy, M. Hanoy, O. Drouineau, M. Godin .....	44

## Chapitre 3 Transplantation

---

<b>Règlementation et éthique cœur arrêté</b>	
A. Tenailon .....	48
<b>Donneurs à cœur arrêté (DCA)</b>	
D. Paredes, M. Manyalich, A. Ruiz, C. Rodriguez-Villar, J. Villardell .....	52
<b>Cancer de la prostate chez le dialysé et le transplanté</b>	
M. Mouzin .....	58

## Chapitre 4 **Cinq nouveautés cliniques ou thérapeutiques présentées à l'ASN 2006**

---

- **Anémie et insuffisance rénale chronique : "le mieux l'ennemi du bien ?"**
  - **Faut-il arrêter les IEC et les ARA2 avant injection de produits de contraste iodés ?**
  - **Emboles de cholestérol : et la corticothérapie ?**
  - **Mort subite en dialyse : mieux vaut prévenir que guérir !**
  - **Amélioration de la survie en dialyse : quoi de plus simple que la vitamine D ?...**
- C. Isnard Bagnis ..... 64

## Chapitre 5 **Infections urinaires : quoi de neuf ?**

---

- Infection urinaire chez le patient porteur de vessie neurologique**
- J. Salomon, L. Bernard ..... 72

## Chapitre 6 **Une autre approche du risque vasculaire et rénal**

---

- Apport de l'imagerie dans l'appréciation de la fonctionnalité du rein en aval d'une sténose de l'artère rénale**
- N. Grenier ..... 76
- Approches thérapeutiques des sténoses athéroscléreuses des artères rénales**
- A. Chédid, P. Rossignol, P.F. Plouin ..... 80
- Embolies rénales de cholestérol**
- A. Meyrier ..... 89

## Chapitre 7 **Vignettes**

---

- Fibrose systémique néphrogénique**
- P. Senet, C. Francès ..... 94
- Nouvelle terminologie de l'ostéodystrophie rénale**
- T. B. Drüeke, S. M. Moe ..... 97
- Prise en charge urologique de la lithiase de la femme enceinte**
- P. Conort ..... 100
- Anti-aldostérone : quoi de neuf pour le néphrologue ?**
- O. Imhoff, B. Moulin ..... 103
- Quelle cible de protéinurie pour obtenir une néphroprotection optimale ?**
- M. Laville ..... 108

<b>Quels antiagrégants plaquettaires et à quelles doses chez le patient insuffisant rénal chronique coronarien ?</b>	
J.P. Collet, G. Montalescot .....	112
<b>Maniement des bisphosphonates chez le patient insuffisant rénal</b>	
V. Launay-Vacher, N. Janus, S. Karie, G. Deray .....	116
<b>Devenir à long terme de la fonction rénale après une insuffisance rénale aiguë</b>	
P. Simon, R. Boulahrouz, L. Kaba, M. Moudachirou, C. Stanescu, F. Léonetti, P. Le Cacheux, C. Charasse, K.S. Ang .....	122

## Chapitre 8 **L'urologie en pratique**

---

<b>Trucs et astuces en urétéro-réno-scopie souple</b>	
O. Traxer .....	128
<b>Chirurgie urologique chez le patient sous anticoagulants</b>	
G. Corsia, T. Culty .....	138
<b>Nouveautés anatomopathologiques dans le cancer de la vessie</b>	
E. Compérat .....	144

## Chapitre 9 **Cancer de prostate**

---

<b>Le diagnostic précoce du cancer de la prostate n'a pas encore modifié le profil du PSA des patients se présentant pour biopsies ; étude de 5816 séries de biopsies sur 5 institutions</b>	
A. de la Taille, C. Ballereau, A. Ruffion, F.R. Desfemmes, S. Dominique, Y. Khaled, P. Perrin, V. Ravery, A. Villers, J. Biserte, C. Abbou, A. Houlgatte .....	152
<b>Cartographie du cancer de prostate par analyse 3D de la distribution des biopsies échoguidée et fusion IRM</b>	
P. Mozer .....	154
<b>Place de la spectroscopie IRM dans le cancer prostatique</b>	
R. Renard-Penna .....	158
<b>Utilité clinique de la TEP à la fluorocholine-(18F) dans les cancers de la prostate</b>	
V. Huchet, F. Gutman, K. Kerrou, D. Grahek, F. Montravers, J.N.Talbot .....	159
<b>Envahissement du col vésical et prostatectomie radicale : y-a-t-il plusieurs types de pT4 ?</b>	
M. Dahan, F. Montillo, Y. Allory, C.C. Abbou, L. Salomon .....	162
<b>Prostatectomies radicales rétropubiennes, coelioscopiques et robot-assistées ; comparaison des suites post-opératoires et des résultats anatomopathologiques ; à propos de 86 prostatectomies</b>	
X. Durand, C. Vaessen, M.O. Bitker .....	165

## Chapitre 10 **Pédiatrie, lithiase**

---

<b>Prise en charge du reflux vésico-urétéral de l'enfant</b>	
G. Audry .....	170
<b>Le bilan métabolique des patients lithiasiques : quand, comment et pourquoi ?</b>	
O. Traxer .....	173
<b>Cystinurie</b>	
P. Conort, I. Tostivint .....	178

## Chapitre 11 **Cancérologie**

---

<b>Bilan de 5 ans d'had en onco-urologie et enquête de satisfaction auprès des patients</b>	
M. Dahan, B. Paule, D. Vordos, S. Larré, L. Salomon, R. Yiou, A. Hoznek, C. Abbou, A. de la Taille .....	184
<b>Cancer sur rein unique : jusqu'où peut-on pousser les indications de la chirurgie conservatrice ?</b>	
G. Pignot, D. Hajage, M.O. Bitker, E. Chartier-Kastler, R. Renard-Penna, M. Galiano, F. Pasqui, F. Richard .....	186
<b>Tumeur de vessie pTa : suivi à long terme d'une cohorte de 193 patients</b>	
G. Martinache, M. Peyromaure, M. Zerbib .....	193
<b>La résection bipolaire</b>	
P. Conort .....	194

## Chapitre 12 **Incontinence - Statique pelvienne**

---

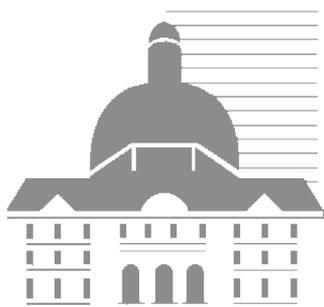
<b>Résection des bandelettes sous-urétrales. Quand ? Comment ? Pour quel résultat ?</b>	
V. Boubilil, L. Boccon-Gibod .....	198
<b>Instantané mictionnel chez la femme</b>	
F. Valentini, G. Robain, D. Hennebelle, B. Marti .....	202

## Chapitre 13 **Atelier pratique**

---

<b>Quelles mesures pratiques permettent au clinicien d'améliorer l'équilibre de la balance hydrosodée chez un patient traité en dialyse péritonéale ?</b>	
P. Freida .....	208

<b>Index</b> .....	213
--------------------	-----



Chapitre 1

# Mises au point

# Quelles clefs pour un usage optimal des solutions verrous ? Citrate ou antibiotiques ?

**Docteur Laura Labriola et Professeur Michel Jadoul**

Service de Néphrologie  
Cliniques Universitaires Saint-Luc  
Université Catholique de Louvain  
Avenue Hippocrate 10  
B-1200 Bruxelles

## Introduction

Depuis leur introduction il y a 20 ans, l'utilisation des cathéters tunnellisés d'hémodialyse n'a cessé de croître, parallèlement à l'augmentation de l'âge moyen des patients et de leur comorbidité. Les principaux facteurs limitant la survie des cathéters sont soit un mauvais fonctionnement, le plus souvent lié à des phénomènes thrombotiques, soit une bactériémie à point de départ du cathéter. Les bactériémies peuvent être à l'origine de complications graves (endocardite, arthrite, etc.). Une incidence moyenne de bactériémie liée aux cathéters tunnellisés d'hémodialyse de l'ordre de 2 à 3 épisodes par 1000 jours-cathéter est considérée comme "acceptable" voire faible (1; 2), la plupart des études rapportant des taux de 4 à 6 épisodes par 1000 jours-cathéter (3; 4; 5).

Trois stratégies sont envisageables pour traiter les bactériémies associées à un cathéter tunnellisé d'hémodialyse. Le traitement par antibiotiques seuls, par voie systémique, avec sauvegarde du cathéter est le traitement le plus souvent utilisé chez le patient stable et afébrile 48 heures après le début des antibiotiques, puisqu'il permet d'épargner les sites d'abord vasculaire (habituellement limités chez le patient dialysé par un cathéter tunnellisé) et réduit le recours à des procédures plus complexes. Cependant cette approche ne permet la guérison de l'infection que chez 32 à 37% des cas (3; 5). Sur 249 cathéters de Tesio, Develter et coll. ont montré que 95% des cathéters ont dû être ôtés en cas de bactériémie (2). Dans la plupart des cas, les essais de sauvegarde du cathéter sont associés à la récurrence de la bactériémie à l'arrêt des

antibiotiques. Mokrzycki et coll. constatent que, dans une série de 272 cathéters, l'essai de sauvegarde du cathéter et les bactériémies à *S. aureus* sont prédictifs de l'échec du traitement (récidive de la bactériémie, décès lié au sepsis) (6). Le retrait du cathéter infecté (avec transcathétérisation immédiate ou retardée, après défervescence) est plus efficace, mais plus complexe et impose souvent le placement d'un cathéter temporaire.

Les mauvais résultats de l'antibiothérapie systémique avec essai de sauvegarde du cathéter s'expliquent par la persistance du biofilm bactérien sur la surface interne du cathéter. Cette surface favorise le dépôt de fibrine qui facilite l'adhérence et la colonisation par les bactéries baignant dans une matrice composée de glycoconjugés bactériens : le biofilm. Le biofilm se constitue déjà 24 heures après la pose du cathéter et constitue une source permanente de bactériémie, ainsi qu'un facteur clé favorisant la résistance bactérienne (7). La formation de ces communautés sessiles permet aux microbes de survivre dans un environnement hostile. En cas de biofilm les antibiotiques systémiques ne sont pas très efficaces, et ce pour plusieurs raisons : ils pénètrent mal dans le biofilm, leur concentration peut être négligeable à l'intérieur du cathéter malgré une concentration sérique optimale (8) et la croissance lente des bactéries du biofilm les rend peu vulnérables à l'action des antibiotiques.

Pour remédier à ces problèmes, on peut instiller, pendant la période interdialytique, dans les lumières des cathéters une solution verrou associant des antibiotiques aux anticoagulants. De cette

façon la concentration des antibiotiques dans le cathéter devient suffisante pour éradiquer les bactéries du biofilm, ce qui a été démontré *in vitro* dans plusieurs études. Ce concept a été développé par Messing en 1988, dans le but de sauvegarder l'abord vasculaire en cas de nutrition parentérale à long terme (9). Ultérieurement, les verrous contenant des antibiotiques ont été proposés, en association avec l'antibiothérapie systémique, pour le traitement des bactériémies non compliquées chez des patients stables porteurs d'un cathéter tunnalisé d'hémodialyse.

### Les solutions verrous

La solution verrou traditionnelle contient de l'héparine, à raison de 5000-10000 UI/ml. Le citrate trisodique a été proposé récemment comme solution verrou en raison de ses propriétés antimicrobiennes puissantes, sans risque de résistance. Cette activité antimicrobienne ne découle pas de l'osmolarité élevée de la solution (en effet des solutions iso-osmolaires de NaCl ne possèdent pas le même pouvoir bactéricide) mais plus probablement de la chélation de calcium et magnésium, deux éléments clés pour la formation des glycolipides et l'intégrité de la paroi bactérienne, respectivement (10). La chélation du calcium constitue, par ailleurs, la base de son action anticoagulante.

Plusieurs concentrations de citrate, comprises entre 0,25 et 47%, ont été étudiées. Weijmer et al. ont comparé *in vitro* 4 concentrations de citrate (2,2%, 7,5%, 15% et 30%) et ont constaté que le pouvoir bactéricide est directement proportionnel à la concentration de la solution. Seule la solution à 30% a été capable de tuer *E. coli* et *P. aeruginosa*, et d'inhiber la croissance de *C. albicans* (10). Les concentrations > 0,5-4% préviennent *in vitro* la formation du biofilm par *S. aureus*, mais ne détruisent pas les biofilms pré-existants (11). La croissance de *S. aureus* a été inhibée à des concentrations allant de 1 à 4%, mais en-dessous de ces concentrations, la formation de biofilm est accrue, par un mécanisme peu clair (11).

Les propriétés antibactériennes du citrate peuvent être accrues par l'adjonction d'autres substances, comme la gentamycine, la vancomycine, la ceftazidime ou la taurolidine, avec quelques résultats encourageants en ce qui concerne la prophylaxie

et le traitement des bactériémies liées à un cathéter de dialyse (voir ci-dessous).

Inversement, en ce qui concerne l'effet anticoagulant du citrate, la plupart des études ne montrent pas d'avantage par rapport à l'héparine, que ce soit à des concentrations de 3,13% (12), 4% (1) ou 30% (13). Selon Weijmer et coll., les concentrations allant jusqu'à 30% peuvent être considérées comme sûres, à condition que le volume injecté soit strictement celui qui est indiqué sur les branches du cathéter, et que le verrou soit aspiré avant le début de la séance (13). Le seul effet secondaire observé lorsque ces précautions sont observées a été une dysgueusie transitoire, signalée par quelques patients après l'instillation de citrate (14). Pourtant la FDA a interdit en 2000 les concentrations de citrate dépassant 4% en raison d'un arrêt cardiaque survenu après instillation d'une solution verrou contenant du citrate à 46,7%, dans un cathéter tunnalisé qui venait d'être placé (15). Les solutions à plus de 7% étant plus denses que le sang, elles ont tendance à sortir du cathéter (16), ce qui peut être très dangereux : à titre d'exemple, si 15% du volume d'un verrou contenant du citrate à 47% passe dans la circulation systémique, la calcémie ionisée est réduite à moins de 0,25 mmol/l (17). La proximité entre l'extrémité distale du cathéter veineux central et le cœur majore bien entendu le risque associé.

La taurolidine, un dérivé de la taurine (un acide aminé) a d'abord été utilisée comme verrou dans la prophylaxie de la bactériémie chez des patients traités par nutrition parentérale totale à domicile (18). La taurolidine a un spectre antimicrobien très large, bactéricide et fongicide, attribué à sa capacité de prévenir l'adhésion des germes. Cette substance est dépourvue de toxicité, puisqu'elle est rapidement métabolisée en taurine, CO<sub>2</sub> et eau. A la différence des verrous contenant des antibiotiques, l'utilisation de taurolidine ne sera pas influencée par le profil de résistance du germe. La taurolidine est active contre le MRSA, le MRSE et les germes producteurs de  $\beta$ -lactamases. En outre, son utilisation ne provoque pas de résistance accrue. Elle existe en solution à 1,35%, en combinaison avec du citrate à 4% (Taurolock®), en flacons de 5 ml.

## Les verrous dans le traitement des bactériémies liées aux cathéters d'hémodialyse

L'utilisation interdialytique d'une solution verrou contenant des antibiotiques, en association avec l'antibiothérapie systémique, peut permettre de garder le cathéter en place, pour autant qu'on ait exclu les indications claires de retrait du cathéter (signes de sepsis, tunnellite concomitante, persistance de la fièvre ou hémocultures toujours positives 48 à 72 heures après l'initiation d'une antibiothérapie adéquate). Trois études ont été consacrées à ce sujet (4; 19 ; 20). Les deux premières (et la troisième) sont prospectives, monocentriques et non randomisées (= études de cohortes), et comparent l'usage des verrous contenant des antibiotiques associés à l'héparine (vancomycine 2,5 mg/ml- gentamycine 4 mg/ml et vancomycine 2,5 mg/ml- ceftazidime 5 mg/ml, respectivement) au remplacement du cathéter (transcathétérisation ou remplacement retardé). Tous les patients (au nombre de 131 et 137 respectivement) ont reçu une antibiothérapie systémique à large spectre pendant trois semaines. Le succès du protocole utilisant le verrou antibiotique (disparition de la fièvre endéans les 48 heures et hémocultures négatives une semaine après la fin du traitement) a été constaté dans 64,5 et 70% des cas, respecti-

vement. Vardhan et coll. emploient chez 26 patients une solution verrou associant vancomycine, gentamycine et héparine, outre le traitement antibiotique systémique, et obtiennent l'éradication de l'infection dans 62% des cas et sauvegardent ainsi la majorité des cathéters (20). Ces trois études obtiennent donc un taux de succès d'environ deux tiers avec les verrous antibiotiques, similaire au taux atteint avec le changement du cathéter. Mieux, le risque d'infection à distance n'est pas accru chez les patients ne répondant pas au verrou, malgré le retard dans le retrait du cathéter. Comme observé par Allon et coll. (21), les protocoles avec verrou antibiotique et ceux avec changement du cathéter offrent une survie du cathéter sans infection à 45 jours similaire et bien supérieure à celle avec l'antibiothérapie seule et maintien du cathéter (Tableau 1). Par ailleurs les verrous sont faciles à utiliser et ne nécessitent pas de geste interventionnel complexe, avec un impact favorable sur le coût. Malheureusement aucune de ces études n'est randomisée, et, comme le montrent Poole et coll., le taux de succès dépend fortement du type de germe (87, 75 et 40% de succès selon qu'il s'agit d'un Gram négatif, de *S. epidermidis* ou de *S. aureus*, respectivement). Des différences dans l'épidémiologie bactérienne des infections de cathéter de dialyse peuvent donc influencer fortement le taux de succès des protocoles utilisant des verrous.

Tableau 1 : Etudes comparant différentes stratégies de traitement de la bactériémie liée à un cathéter d'hémodialyse.

Référence	Dessin	Intervention	Contrôle	Survie sans infection à 45 jours		Succès du verrou AB
				Intervention	Contrôle	
Marr et coll. 1997 (3)	Non random - Contrôlée	AB seuls (38)	Retrait du cathéter (24)	32	83*	
Saad 1999 (5)	Non random - Contrôlée	AB seuls (30)	Remplacement du cathéter (43)	37	81*	
Krishnasami et coll. 2002 (4)	Non random - Contrôlée	Verrou AB (62)	Remplacement du cathéter (69)	68	66	64,50%
Poole et coll. 2004 (19)	Non random - Contrôlée	Verrou AB (68)	Remplacement du cathéter (69)	75*	66	70%
Vardhan et coll. 2002 (20)	Non random - Non contrôlée	Verrou AB (26)	-	-	-	62%

Légende : Random : randomisé ; AB : antibiotiques ; Succès du verrou antibiotique : = disparition de la fièvre endéans les 48 heures après le début du traitement et hémocultures négatives une semaine après l'arrêt du traitement ; (\*) : différence significative ; les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de cathéters dans chaque groupe ; la survie du cathéter à 45 jours est exprimée en pourcentage.

## Quelles clefs pour un usage optimal des solutions verrous ? Citrate ou antibiotiques ?

Enfin, en ce qui concerne l'usage de thrombolytiques en tant qu'adjuvants des antibiotiques, la seule étude randomisée disponible, réalisée chez 41 enfants cancéreux porteurs d'un cathéter de Hickman avec une bactériémie sur cathéter, n'a pas montré de bénéfice de l'adjonction d'urokinase dans le verrou par rapport à l'antibiotique systémique seul, malgré le rôle connu de la gaine de fibrine et des microthrombi à l'intérieur du cathéter qui favorisent la formation du biofilm (22). Cependant les auteurs n'ont réalisé que deux verrous à base d'urokinase, avec un temps de stagnation d'une heure seulement.

### Les verrous dans la prophylaxie des bactériémies sur cathéter de dialyse

Il existe plusieurs stratégies :

i- la prévention de l'infection de l'orifice de sortie du cathéter moyennant l'application locale de mupi-

rocine après chaque séance. Ceci s'est avéré efficace dans une étude australienne randomisée (25). Pourtant les auteurs n'y avaient pas inclus de cathéters "prévalents" (déjà colonisés par un biofilm). Comprends pas quand j'y pense. L'exclusion des prévalents devrait augmenter les chances de succès, non ? Il existe toutefois deux inconvénients à cette technique: le risque de résistance à la mupirocine et la sélection de germes Gram négatif ;  
 ii- l'éradication du portage nasal de *S. aureus* : bénéfique selon certains, inefficace selon d'autres ;  
 iii- les différentes solutions verrous, contenant des antibiotiques et/ou des antiseptiques. Plusieurs études randomisées et contrôlées montrent un effet bénéfique de ces dernières, avec une réduction de l'incidence des bactériémies (Tableau 2). Cependant ces études diffèrent tant pour les critères d'inclusion (anciens/nouveaux cathéters, cathéters tunnelliés/non tunnelliés, définition de la bactériémie liée au cathéter) que pour l'utilisation concomitante d'autres moyens de prévention de

Tableau 2 : Etudes comparant différentes stratégies de prophylaxie de la bactériémie liée aux cathéters d'hémodialyse. Légende: (\*) :  $p < 0,05$

Référence	Dessin	Groupes (nombre de cathéters)	Cathéters	Incidence d'infection (par 1000 jours-cathéter)
<b><i>AB sur l'orifice de Sortie</i></b>				
Johnson et coll. 2002 (23)	Randomisé	Mupirocine in loco vs. contrôle (27/23)	Tunnelliés ; nouveaux	1,6 vs. 10,5*
<b><i>Solutions verrous</i></b>				
Dogra et coll. 2002 (12)	Randomisé Double aveugle	Gentamycine/citrate vs. héparine (53/55)	Tunnelliés ; nouveaux	0,3 vs. 4,2*
Allon et coll. 2003 (25)	Non randomisé	Taurolidine/citrate vs. héparine (23/30)	Tunnelliés ; nouveaux et anciens	0,6 vs. 5,6*
McIntyre et coll. 2004 (24)	Randomisé	Gentamycine/héparine vs. héparine (25/25)	Tunnelliés ; nouveaux	0,3 vs. 4,0*
Beetjes et coll. 2004 (1)	Randomisé	Taurolidine/citrate vs. héparine (37/39)	Tunnelliés et non tunnelliés ; nouveaux	0 vs. 2,1*
Weijmer et coll. 2005 (13)	Randomisé Double aveugle	Citrate 30% vs. héparine (148 vs. 143)	Tunnelliés et non tunnelliés ; nouveaux	1,1 vs. 4,1*
Saxena et coll. 2006 (26)	Randomisé Double aveugle	Céfotaxime/héparine vs. héparine N de cathés	Tunnelliés ; nouveaux	1,56 vs. 3,68*
Kim et coll. 2006 (27)	Randomisé	Céfazoline/gentamycine/héparine vs. héparine (60/60)	Non tunnelliés ; nouveaux	0,44 vs. 3,12*
Nori et coll. 2006 (16)	Randomisé	Gentamycine/citrate vs. minocycline/EDTA vs. héparine (20/21/20)	Tunnelliés ; nouveaux et anciens	0 vs. 0,4 vs. 4,0*

la bactériémie et la répartition des cathéters (jugulaires/sous-claviers/fémoraux).

Dogra et al. ont observé, dans la première étude randomisée en double aveugle publiée sur le sujet, que l'instillation d'une solution de gentamycine très concentrée (40 mg/ml) associée à du citrate (3,13%) réduit l'incidence de bactériémie de > 90% par rapport au verrou avec de l'héparine seule (12). Les auteurs n'ont inclus que des nouveaux cathéters. Malheureusement, ils détectent de la gentamycine dans la circulation systémique, ce qui pose le problème de l'ototoxicité et de la perte de la fonction rénale résiduelle en cas d'utilisation prolongée. Avec des concentrations beaucoup plus basses de gentamycine (5 mg/ml) McIntyre et coll. obtiennent une réduction similaire du taux d'infection (de 4,0 à 0,3/1000 jours-cathéter) chez 50 patients porteurs d'un nouveau cathéter. L'utilisation du verrou antibiotique a en outre été associée à une hémoglobine plasmatique supérieure de 0,9 g/dl malgré une dose d'EPO plus basse (-16%) (24). Beetjes et al. ont constaté, chez 58 patients porteurs de 76 cathéters tunnelliés, 4 épisodes de bactériémie dans le groupe recevant un verrou avec de l'héparine seule, et aucun chez les patients recevant un verrou taurolidine 1,35% - citrate 4% ( $p < 0,05$ ). Ceci a été observé malgré une incidence de colonisation des cathéters (hémocultures de routine positives sans symptômes) et d'infections de l'orifice de sortie similaires dans les deux groupes. La proportion de cathéters non tunnelliés était élevée, et celle des cathéters jugulaires/sous-claviers n'a pas été précisée (1). Dans le même sens, Allon et al. ont observé, en comparant les mêmes verrous, une incidence de bactériémie significativement plus basse avec le verrou taurolidine-citrate (0,6 vs. 5,6/1000 jours-cathéter) Ils ont inclus des cathéters nouveaux et anciens. Malheureusement leur étude n'est pas randomisée, et les mesures d'hygiène de base qui ont été appliquées ne sont pas précisées (25).

Chez des patients diabétiques porteurs d'un nouveau cathéter, le verrou ceftazidime 10 mg/ml - héparine réduit significativement ( $p = 0,0001$ ) l'incidence de bactériémie (de 3,68 à 1,56 / 1000 jours-cathéter) par rapport au verrou contenant de l'héparine seule (26). La même tendance est observée pour la mortalité liée au sepsis (9,8% vs. 23,4%;  $p = 0,015$ ).

Une étude randomisée, en double aveugle et multicentrique, a comparé l'évolution de 148 cathéters chez des patients traités par un verrou citrate à 30% à celle de 143 patients sous verrou hépariné (13). Cette étude, qui a inclus 66 % de cathéters non tunnelliés, a été arrêtée prématurément en raison d'une réduction drastique de l'incidence de bactériémie dans le groupe citrate (1,1 vs. 4,1/1000 jours-cathéter), et ce aussi bien pour les cathéters tunnelliés (0,8 vs. 4,2/1000 jours-cathéter) que pour ceux non tunnelliés (1,4 vs. 3,9/1000 jours-cathéter). L'incidence des infections de l'orifice de sortie, des hospitalisations pour sepsis et la mortalité liée au sepsis se sont avérées également plus basses dans le groupe citrate. Il n'y a pas eu de différence de débit moyen ou d'incidence de thrombose des cathéters. Par contre les complications hémorragiques à l'orifice de sortie du cathéter ont été plus fréquentes avec l'héparine. Malgré la concentration élevée du citrate, il n'y pas a eu d'effet secondaire majeur attribuable à celui-ci.

La seule étude randomisée portant sur des cathéters non tunnelliés a comparé la combinaison céfazoline (10 mg/ml) - gentamycine (5 mg/ml) - héparine à l'héparine seule. Bien que la réduction de l'incidence de bactériémie ait été franche dans le groupe recevant le verrou antibiotique ( $p = 0,031$ ), l'augmentation de la survie du cathéter sans bactériémie a été minime (55 vs. 59 jours), peut-être parce que beaucoup de cathéters ont été retirés dès la maturation des fistules artério-veineuses. Tout récemment Nori et al. ont observé dans une étude randomisée multicentrique incluant des cathéters nouveaux et anciens une efficacité supérieure des verrous gentamycine (4 mg/ml) - citrate (3,13%), et minocycline (3 mg/ml) - EDTA (30 mg/ml) par rapport à l'héparine seule ( $p = 0,008$  et  $0,02$ , respectivement). Cette efficacité a été indépendante de l'ancienneté du cathéter (15). Les auteurs disent employer couramment le verrou à la gentamycine en raison de son prix 4 fois moins élevé que celui de l'association minocycline-EDTA.

### **Les verrous dans la prévention de la dysfonction du cathéter**

Il va de soi qu'une solution verrou doit permettre, grâce à ses propriétés anticoagulantes, de maintenir un bon fonctionnement du cathéter. Dans la plupart des études mentionnées ci-dessus, il n'y a

pas eu de différence entre l'héparine et les verrous testés en termes de fonction du cathéter (1; 12; 13; 24). La dysfonction du cathéter est définie dans toutes les études par un débit sanguin inférieur à 200 ml/min et/ou le besoin de thrombolytiques in loco. L'incidence d'hypodébit a été plus importante dans le groupe taurolidine-citrate que dans le groupe héparine dans l'étude d'Allon (25), mais pas dans celle de Betjes (1). A l'inverse, l'étude randomisée de Saxena révèle une survie du cathéter sans thrombose significativement plus longue pour le verrou ceftazidime-héparine que pour l'héparine seule ( $p = 0,023$ ) (26).

## Conclusion

Dans l'attente d'études randomisées à grande échelle comparant les différentes stratégies de traitement de la bactériémie associée aux cathéters tunnelisés, Allon et coll. recommandent l'utilisation de verrous antibiotiques pendant la période interdialytique, associés à l'antibiothérapie systémique, en réservant le changement du cathéter aux échecs de cette stratégie (fièvre et/ou hémocultures positives 48 heures après l'initiation du traitement, hémocultures positives une semaine après la fin du traitement) (21). Cette recommandation est reprise par les guidelines de la NKF/K-DOQI de 2005, qui proposent même de répéter la procédure en cas de récurrence de la bactériémie (28).

En ce qui concerne la prophylaxie des bactériémies, le rôle exact des solutions verrous reste mal défini, malgré leur utilisation de plus en plus répandue. Le respect strict des normes d'hygiène peut en effet lui aussi réduire l'incidence des bactériémies de façon spectaculaire (29). Les solutions verrous apportent-elles dès lors vraiment un plus ? Par rapport à l'application de mupirocine sur l'orifice de sortie du cathéter, le verrou associant taurolidine et citrate est séduisant en raison de son large spectre antibactérien et de l'absence de risque de résistance. L'utilisation de solutions verrous à visée antimicrobienne est bien entendu d'autant plus séduisante que l'incidence habituelle de bactériémie associée est élevée dans l'unité qui envisage de les utiliser. Néanmoins, même si les premiers résultats sont prometteurs, il n'y a pas encore de données à long terme sur l'effet des solutions verrous. Leur composition et dose optimale n'ont pas encore été précisées. Il paraît judicieux actuellement de se

concentrer sur le respect strict et régulier des règles d'hygiène préconisées pour les soins de cathéters en attendant des études randomisées en double aveugle, de grande taille et la disponibilité de données à long terme.

## Références

- 1- Betjes MG, van Agteren M. Prevention of dialysis catheter-related sepsis with a citrate-taurolidine-containing lock solution. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1546-1551
- 2- Develter W, De Cubber A, Van Biesen W et al. Survival and complications of indwelling venous catheters for permanent use in hemodialysis patients. *Artif Organs* 2005; 29: 399-405
- 3- Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ et al. Catheter-related bacteriemia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 275-280
- 4- Krishnasami Z, Carlton D, Bimbo L et al. Management of hemodialysis catheter-related bacteraemia with an adjunctive antibiotic lock solution. *Kidney Int* 2002; 61: 1136-1142
- 5- Saad TF. Bacteriemia associated with tunnelled, cuffed hemodialysis catheters. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1114-1124
- 6- Mokrzycki MH, Zhang M, Cohen H et al. Tunnelled hemodialysis catheter bacteraemia: risk factors for bacteraemia recurrence, infectious complications and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1024-1031
- 7- Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiologic process. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1387-1392
- 8- Bastani B, Minton J, Islam S. Insufficient penetration of systemic vancomycin into the PermCath lumen. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1035-1037
- 9- Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A et al. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1988; 12: 185-9.
- 10- Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, van de Vondervoort FJ et al. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2189-2195
- 11- Shanks RM, Sargent JL, Martinez RM et al. Catheter lock solutions influence staphylococcal biofilm formation on abiotic surfaces. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2247-2255

- 12- Dogra GK, Herson H, Hutchison B et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: a randomized controlled study. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2133-2139
- 13- Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2769-2777
- 14- Stas KJ, Vanwalleghem J, De Moor B et al. Trisodium citrate 30% vs. heparin 5% as catheter lock in the interdialytic period in twin- or double-lumen dialysis catheters for intermittent hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1521-1522
- 15- US Food and Drug Administration. FDA Issues warning on tricitrasol dialysis catheter anticoagulant. FDA Talk Paper TOO-16; April 14 2000, <http://www.fda.gov/bbs/topics/answers/ANS01009.html>(accès le 21/11/2006)
- 16- Nori US, Manoharan A, Yee J et al. Comparison of a low-dose gentamicin with minocycline as catheter lock solutions in the prevention of catheter-related bacteraemia. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 596-605
- 17- Polaschegg HD, Sodemann K. Risks related to catheter locking solutions containing concentrated citrate. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2688-2689
- 18- Jurewitsch B, Lee T, Park J et al. Taurolidine 2% as an antimicrobial lock solution for prevention of recurrent catheter-related bloodstream infections. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 242-244
- 19- Poole CV, Carlton D, Bimbo L et al. Treatment of catheter-related bacteraemia with an antibiotic lock protocol: effect of bacterial pathogen. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1237-1244
- 20- Vardhan A, Davies J, Daryanani I et al. Treatment of hemodialysis catheter-related infections. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1149-1150
- 21- Allon M. Dialysis catheter-related bacteraemia: treatment and prophylaxis. *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 779-791
- 22- Atkinson JB, Chamberlin K, Boody BA. A prospective randomized trial of urokinase as an adjuvant in the treatment of proven Hickman catheter sepsis. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 714-716
- 23- Johnson DW, MacGinley R, Kay TD et al. A randomized controlled trial of topical exit site mupirocin application in patients with tunneled, cuffed hemodialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1802-1807
- 24- McIntyre CW, Hulme LJ, Taal M et al. Locking of tunneled hemodialysis catheters with gentamicin and heparin. *Kidney Int* 2004; 66: 801-805
- 25- Allon M. Prophylaxis against dialysis catheter-related bacteraemia with a novel antimicrobial solution. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1539-1544
- 26- Saxena AK, Panhotra BR, Sundaram DS et al. Tunneled catheters' outcome optimization among diabetics on dialysis through antibiotic-lock placement. *Kidney Int* 2006; 70: 1629-1635
- 27- Kim SH, Song KI, Chang JW et al. Prevention of uncuffed hemodialysis catheter-related bacteraemia using an antibiotic lock technique: a prospective, randomized clinical trial. *Kidney Int* 2006; 69: 161-164
- 28- National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates : Hemodialysis Adequacy , Peritoneal Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 (suppl. 1) : S1-S322
- 29- Beathard GA. Catheter management protocol for catheter-related bacteraemia prophylaxis. *Semin Dial* 2003; 16: 403-405

# Contrôle de la soustraction de l'eau et du sodium en dialyse péritonéale (du sodium bas à l'ultrafiltration bimodale)

Philippe Freida\* & Belkacem Issad\*\*

\*Service de Néphrologie du Centre Hospitalier Louis Pasteur, Cherbourg

\*\*Service de Néphrologie du CHU Pitié-Salpêtrière, Paris

**Résumé :** Les limites des capacités d'ultrafiltration de la Dialyse Péritonéale sont fréquemment à l'origine d'une hypervolémie dont résulte une morbidité cardio-vasculaire d'incidence pronostique péjorative. Le maintien des patients en euvoémie assujéti au contrôle de la balance hydro-sodée devient une cible thérapeutique d'importance majeure lorsque la diurèse résiduelle décline. Plus que l'insuffisance d'épuration des solutés urémiques, la perte de capacité d'ultrafiltration est une circonstance limitante de la prescription de la Dialyse Péritonéale au stade de l'anurie chez 50 à 60% des patients qui présentent une surface péritonéale effective supérieure à la moyenne et/ou un débit élevé de résorption du dialysat. Dans cette population le recours aux mesures drastiques de restriction des apports hydro-sodés qui s'imposent, va retentir sur la qualité de vie et générer une diminution préjudiciable des apports alimentaires. La représentation physiopathologique actuelle des mouvements de l'eau et du sodium en DPCA et en DPA est à l'origine de stratégies d'ultrafiltration évolutives intégrant la pratique plus fréquente de la DPA et la prescription de polymères du glucose au cours des stases de longue durée. Au cours des dernières années, l'efficacité en terme d'extraction sodée de solutions de DP à basse concentration en sodium a été confirmée, mais seuls de récents travaux concernant l'association des deux principes osmotiques (osmose cristalloïde et colloïde) gouvernant la diffusion de l'eau et du sodium au travers de la membrane péritonéale semblent ouvrir de nouvelles perspectives de progrès dans le contrôle de la volhémie par la Dialyse Péritonéale.

## Importance pronostique du contrôle de la volhémie chez les patients pris en charge en dialyse péritonéale (DPCA/DPA)

Le contrôle de la volhémie dépendant de l'équilibre de la balance hydro-sodée est un objectif thérapeutique souvent difficile à atteindre en Dialyse Péritonéale. Les nombreux paramètres déterminant la volhémie et les difficultés rencontrées dans la maîtrise des facteurs gouvernant l'homéostasie de l'eau et du sodium contribuent à ce challenge. Les lourdes contraintes thérapeutiques et les difficultés de compliance aux recommandations diététiques sont les principales causes d'échec dans la recherche d'une normovolémie. Par ailleurs, la perte progressive de la fonction rénale résiduelle et les limites de l'efficacité des diurétiques viennent après 3 à 4 ans de traitement compromettre le contrôle de la volhémie. La place centrale d'un bilan hydro-sodé maintenu à l'équilibre comme modulateur du pronostic est mise en exergue par l'incidence de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque dans la population des patients présentant une perte de capacité d'ultrafiltration ou plus généralement une ultrafiltration quantitativement ou qualitativement inadaptée au statut cardio-vasculaire (2,3). En dépit de la capacité de la Dialyse Péritonéale à préserver plus longtemps que l'Hémodialyse la diurèse et la natriurèse, la plupart des patients traités par Dialyse Péritonéale parviendront au stade de l'anurie après 36 mois de traitement en moyenne et éprouveront alors de grandes difficultés à prévenir la survenue d'une surcharge hydro-sodée (13). Un contrôle inadéquate de la volhémie est à l'origine d'une mortalité

accrue dans cette population comme chez l'hémodialysé. Ates et al. (1) établissent que l'élimination combinée (rein et ultrafiltration péritonéale) d'eau mais aussi de sodium sont des indicateurs indépendants de la survie de patients traités en DP et soumis à un monitoring rigoureux pendant 3 ans. Medcalf, Harris et Walls (4) ont observé une diminution de 30% de la diurèse et de la natriurèse au cours de la première années de prise en charge en DP. Une étude rétrospective de Tzamaloukas et al. (2) met en exergue le rôle déterminant de la non compliance aux restrictions diététiques et aux prescriptions dialytiques dans la survenue des épisodes de surcharge volhémique. Enfin, l'EAPO Study au cours de laquelle 178 anuriques traités en DPA ont été suivis pendant 2 ans a confirmé la prépondérance de l'incidence pronostique des cibles d'ultrafiltration sur des critères qualifiant la dose de dialyse comme la clairance de la créatinine. Sans remettre en question l'importance de procurer aux patients anuriques une qualité d'épuration optimale fondée sur le choix de cibles dialytiques récemment redéfinies, cette étude établit que le fait d'atteindre ou non une cible d'ultrafiltration pourtant très modeste (750 ml/24h) détermine la survie dans cette population d'anuriques quand à l'opposé la réalisation d'une clairance cible de la créatinine n'influence pas significativement les chances de survie à 2 ans (5). L'EAPO Study confirme par ailleurs que les patients présentant des caractéristiques de transport membranaire supérieur à la moyenne sont les principaux bénéficiaires des nouvelles stratégies d'optimisation de l'ultrafiltration, qu'il s'agisse de la multiplication de cycles de courtes durée au cours de la DPA ou du recours à l'osmose colloïde (polymères du glucose) pour les stases de longues durée.

### **Physiopathologie de l'ultrafiltration en dialyse péritonéale**

Le terme d'ultrafiltration utilisé pour caractériser le bilan négatif de liquide résultant d'un échange de durée variable en Dialyse Péritonéale est impropre à un double titre :

1) l'ultrafiltration ainsi caractérisée est en fait un phénomène complexe résultant d'un mouvement bidirectionnel associant un flux transcapillaire dirigé de la lumière vasculaire splanchnique vers la cavité péritonéale (ultrafiltration transcapillaire) et

un mouvement rétrograde de liquide péritonéal en partie réabsorbé principalement via le capillaire splanchnique sous l'influence des forces de STARLING et de manière beaucoup moins importante en empruntant la voie lymphatique (9). Le bilan net volumétrique du dialysat occupant la cavité péritonéale au décours d'une stase résulte de la somme algébrique de ces deux flux. Chez un patient donné, le flux d'ultrafiltration transcapillaire est gouverné par les deux principaux gradients osmotiques (cristalloïde et colloïde) eux-mêmes déterminés par la composition de la solution dialytique (ex : solution de Glucose hypertonique à 3,86%, solution d'un polymère du Glucose l'icodextrine à une concentration de 7,5%) auquel s'ajoute un gradient de pression hydrostatique de bien moindre importance et surtout peu affecté par les paramètres de prescription en dehors du volume de dialysat infusé à chaque cycle dont dépend partiellement la pression intra-péritonéale. En réponse à une augmentation de la pression intrapéritonéale (PIP), le débit de résorption du dialysat va subir une augmentation dont la relation avec la PIP est de type linéaire. La densité vasculaire de la membrane péritonéale ainsi que la distribution des capillaires qui rendent compte de la surface péritonéale fonctionnellement viable pour les transferts d'eau et de solutés sont des caractéristiques considérées comme spécifiques d'un patient donné. Ils sont toutefois soumis à de nombreux facteurs de variabilité (composition du dialysat, modalité de distribution, longueur des cycles, volume d'infusion, position, hémodynamique...). En ce qui concerne l'exploration de la capacité d'ultrafiltration, les tests de fonctions péritonéales (improprement appelés tests de perméabilité ou d'équilibration) ne sont que peu informatifs sur le plan physiologique mais contribuent toutefois sur le plan clinique à documenter le phénomène résultant de tous les facteurs déterminant du volume net d'ultrafiltration résultant d'un échange standardisé dans sa durée ainsi que dans la composition du dialysat. Ils contribuent par ailleurs à objectiver la cinétique du sodium selon la durée de stase et le type de l'agent osmotique.

2) A l'opposé du processus de l'ultrafiltration glomérulaire, l'ultrafiltration en DP ne peut être considérée comme un flux hydrique véhiculant sans distinction tous les composants du plasma séparés de l'albumine. Au contraire, il existe un effet de tamisage de chacun de ces solutés dont l'intensité

est exprimé par un coefficient dépendant de la taille et de la polarité de chaque ion ou de chaque molécule. Le tamisage caractéristique du transfert de chaque soluté ionique ou moléculaire revêt une importance singulière pour l'ion sodium dont la cinétique est différente d'un patient à l'autre en raison des caractéristiques de la membrane péritonéale c'est à dire de sa densité capillaire, de sa concentration dans le dialysat, de la nature de l'agent osmotique (glucose ou icodextrine par exemple), de la tonicité (soluté isotonique ou hypertonique) du dialysat et de la durée d'un échange.

3) La représentation physiologique actuelle de la membrane péritonéale est issue :

a) de la confrontation d'études cinétiques démontrant la place des gradients osmotiques, de leur résorption temporelle ainsi que la réalité du phénomène de tamisage du sodium (19),

b) de travaux de modélisation mathématique (modèle des 3 pores de B. RIPPE) (20) et

c) d'études de biologie moléculaire objectivant la structure des canaux hydriques (ultra small pores représentés par l'aquaporine 1) et leur implication dans le phénomène de dissociation des mouvements de l'eau et du sodium en DP lorsque la force osmotique mise en jeu est un gradient de nature cristalloïde (glucose, acides aminés). C'est le même modèle mathématique qui permet de comprendre l'ultrafiltration "paradoxalement durable" due à l'icodextrine au cours de stases de très longue durée chez les patients présentant une perte de capacité d'ultrafiltration avec des solutions à base de glucose : dans ce cas la grande densité des pores de taille intermédiaire (small pores) au niveau des cellules de l'endothélium du capillaire splanchnique due à leur riche répartition sur la membrane péritonéale est responsable d'une résorption rapide du gradient osmotique de nature glucidique tandis que ces mêmes structures ne peuvent laisser diffuser les plus gros composants moléculaires de l'icodextrine devenant ainsi capable d'exercer un gradient durable de nature "pseudo-colloïdale" à l'origine d'une ultrafiltration prolongée dans le temps (12 à 15 heures) en dépit du caractère iso-osmolaire de ce type de solution.

### **Les paradoxes de l'ultrafiltration en dialyse péritonéale**

Le caractère paradoxal de l'ultrafiltration en Dialyse

Péritonéale trouve son origine dans la physiologie des transports de l'eau et du sodium au travers de la membrane péritonéale en accord avec le modèle des trois pores et les paramètres influençant la résorption du dialysat. Ainsi les substances osmotiquement actives, de taille inférieure au diamètre des "small pores" (rayon de 40-50 Å) comme le glucose, seront de médiocres agents susceptibles de générer un flux liquidien au travers de ces structures puisqu'alors la diffusion rapide de ces molécules au travers des espaces intercellulaires conduira à un équilibre précoce de leur concentration de part et d'autre de l'endothélium du capillaire. Le gradient osmotique développé par contre entre les deux versants de la paroi du capillaire en regard des "ultra-small pores" souvent caractérisés comme représentant la "voie transcellulaire" (rayon de 3-5 Å) gouverne un flux d'eau libre caractéristique de l'osmose cristalloïde dont la singularité est de dissocier le flux hydrique du transfert du sodium : c'est le phénomène de tamisage du sodium (9). Cette forme d'ultrafiltration mobilisant très peu de sodium et privilégiant le transfert d'eau libre est observée au cours des premières minutes d'un échange avec d'autant plus magnitude que la concentration de l'agent osmotique est élevée (glucose hypertonique par exemple) : en clinique elle sera typiquement mise en jeu et objectivable au cours de la DPA caractérisée par des cycles de courte durée préservant le gradient d'agent osmotique d'une résorption rapide. Lorsque la stase se prolonge jusqu'à 3 ou 4 heures et d'autant plus que la surface péritonéale effective (assimilée à la vascularité de la membrane péritonéale ou surface des capillaires disponibles pour les échanges) est importante, le gradient osmotique se résorbe ce qui compromet l'ultrafiltration. L'osmose cristalloïde est ainsi inadaptée à la recherche d'une cible d'ultrafiltration optimale chez les patients traités en DPCA et présentant les caractéristiques d'un transport rapide (19). Si la DPA permet d'optimiser les gradients et ainsi l'ultrafiltration grâce à la prescription de cycles courts, elle rencontrera en revanche et pour les raisons évoquées plus haut (tamisage du sodium) d'importantes limites en ce qui concerne la réalisation d'un bilan sodé satisfaisant. Pour toutes ces raisons, l'évolution des stratégies d'ultrafiltration en DP a conduit à ouvrir une place non négligeable à la contribution de la longue stase nocturne en DPCA, diurne en DPA fondée sur des solutés opérant en regard des pores de petit calibre peu résorbables comme l'icodextrine. L'un des

challenges de la Dialyse Péritonéale en cas de perte de capacité d'ultrafiltration consiste à résoudre un double paradoxe :

1) celui de la DPCA qui génère une meilleure extraction sodée par volume d'ultrafiltration que la DPA (10) mais subit l'impact de la résorption de l'agent osmotique cristalloïde limitant le volume net de l'UF et

2) celui de la DPA, méthode d'optimisation de l'ultrafiltration transcapillaire grâce à la préservation des gradients osmotiques au prix d'une dissociation des mouvements de l'eau et du sodium responsable d'une faible extraction sodée dialytique. La résolution de ces deux paradoxes repose sur des stratégie d'ultrafiltration combinant l'augmentation de l'extraction hydro-sodée au cours des stases diurnes et nocturnes de très longue durée respectivement en DPA et en DPCA et l'augmentation du gradient péritonéo-plasmatique du sodium pour en compenser l'effet de tamisage lorsque l'ultrafiltration est fondée sur les principes de l'osmose cristalloïde (glucose en DPA par exemple).

### **Quelles sont les mesures permettant d'augmenter la soustraction d'eau et de sodium en dialyse péritonéale ?**

#### **1) La DPA associée à l'osmose colloïde (ICODEX-TRINE) au cours des stases de longue durée**

Les stratégies d'optimisation de l'extraction hydro-sodée par Dialyse Péritonéale reflètent les paradoxes inhérent aux mécanismes physiopathologiques qui ont été décrits et légitiment la mise au point de nouvelles stratégies fondées sur une évolution des solutions osmotiquement actives. De fait, après avoir été régulièrement informés de la nécessité de réduire leurs apports hydro-sodés, la plupart des patients anuriques et ceux dont l'UF et le bilan sodé sont inadaptés au statut cardiovasculaire doivent être orientés vers des stratégies thérapeutiques destinées à améliorer le contrôle de leur volhémie. L'augmentation de la tonicité du dialysat en DPCA va générer un préjudice irréversible pour la membrane péritonéale source d'un important renoncement à la DP et de transfert en HD en ouvrant un cercle vicieux qui va conduire progressivement à un accroissement de la densité vasculaire de la membrane péritonéale à l'origine d'une augmentation de la surface effective d'échange. C'était, au cours des dernières années,

une des raisons de préférer les stratégies en cycles courts comme la DPA chez les patients présentant un transfert rapide du glucose, c'est-à-dire ceux dont la surface péritonéale vasculaire effective est importante, mais il a été établi que la DPA rencontre plus de limites que la DPCA en ce qui concerne la soustraction de sodium (10). Des progrès ont toutefois été réalisés en DPA grâce à une distribution du dialysat au cours de la phase nocturne fondé sur une augmentation relative du nombre de cycles avec des volumes d'infusion moins élevés (11). On a bien souvent, en particulier outre-atlantique, proposé de poursuivre le traitement en mode intermittent, c'est-à-dire de renoncer à une longue stase diurne mais cette stratégie ne devrait jamais être recommandée en l'absence de fonction rénale résiduelle car elle réduit non seulement les clairances des solutés de petite dimension mais compromet de plus sévèrement l'épuration des moyennes molécules et du phosphore. Finalement, l'élargissement des indications de la prescription d'ICODEXTRINE est une mesure qui a considérablement amélioré le contrôle volhémique et la prescription d'Icodextrine au cours des stases longues en DPA comme en DPCA devrait être recommandée systématiquement en l'absence de manifestation d'intolérance dès lors que le bilan hydro-sodé au cours de ces échanges de longue durée s'avère excédentaire (11, 18).

#### **2) L'augmentation du gradient plasma → dialysat du sodium (formulation à Na bas)**

La plupart des guide-lines de Dialyse Péritonéale assimilent, à tort, la réalisation d'une balance hydro-sodée à l'équilibre à la mise en adéquation du volume d'ultrafiltration avec une cible volhémique représentant un contrôle adéquat de l'équilibre de l'eau et du sodium chez un patient donné. Pourtant, si l'élimination d'eau représente un objectif important de tout programme de DP lorsque le volume de la diurèse diminue, c'est bien l'ion sodium qui détermine primitivement la volhémie extracellulaire et ce sont les fluctuations du capital sodé total de l'organisme qui en déterminent les variations avec leur cortège de conséquences morbides (oedèmes, HTA, insuffisance cardiaque). A moins de disposer de nouvelles stratégies et/ou de nouvelles formulations du dialysat la seule cible dialytique à atteindre consiste à adapter la diète hydro-sodée au monitoring séquentiel de l'élimination combinée (diurèse et dialyse) de l'eau et du sodium (3).

Le choix d'une teneur en sodium voisine de 132 mmol/l appliquée aux solutions de Dialyse Péritonéale pour l'usage clinique résulte d'un "consensus" datant de l'année 1976. Il était principalement fondé sur le bon sens des pionniers de la médecine d'épuration extra-rénale mais n'a jamais fait l'objet d'un véritable examen critique pendant les 20 premières années d'expérience de la DP. La grande majorité des patients actuellement traités en DPCA/DPA a recours aux principales solutions actuellement disponibles titrant de 132 à 134 mmol/l de Sodium. Cette formulation uniforme ne tient aucun compte de la grande dispersion des capacités d'élimination de sodium dans cette population alors que l'extraction sodée dialytique en DP varie considérablement selon la tonicité du dialysat, des temps de stase prescrits et des caractéristiques du transport membranaire. C'est ainsi qu'à l'opposé des patients présentant un transfert rapide, une minorité d'hypo-perméable (10% de la population de la DP) et 25 à 30% des patients de perméabilité moyennement basse ne seront qu'exceptionnellement confrontés aux situations de perte de capacité d'ultrafiltration en dehors du cas très spécifique de la sclérose péritonéale. Au cours de la DPCA, le recours à une formulation standard en Na pour atteindre une cible d'extraction sodée dialytique individuelle de l'ordre de 6 à 7 g par 24 heures impose de prévoir un volume d'ultrafiltration de l'ordre de 1000 ml qui va s'accompagner d'une soustraction de 90 à 100 mmol de Na par convection chez un patient de profil moyen car le seul transport diffusif n'assurera en l'absence d'UF qu'une extraction sodée de l'ordre de 25 mmol après équilibre avec un sodium plasmatique de 136 mmol/l. En cas d'hyponatrémie modérée, le transfert diffusif du sodium du dialysat vers le plasma sera même à l'origine d'une augmentation du capital sodé du patient.

Ainsi, il est apparu raisonnable de poser l'hypothèse qu'une plus faible teneur en sodium pourrait compenser partiellement l'impact du tamisage de cet ion au cours des échanges dialytiques en solutés hypertoniques et que cet effet aura d'autant plus d'incidence que les cycles prescrits seront de courte durée (DPA) et/ou que le patient sera anurique. Le recours à la diminution de la teneur en sodium du dialysat pour en favoriser le transport diffusif a été à l'origine des travaux princeps de NAKAYAMA (15), IMHOLZ (16) et LEYPOLD (17) en ce domaine pour la DPCA tandis que seules deux études de formules à "low sodium" ont été conduites en DPA (14). Le

panel de concentration sodée qui a fait l'objet d'études cliniques en DPCA s'étendait de 98 à 125 mmol/l (13), tandis que les deux études en "aigu" et de plus long terme conduites en DPA étaient fondées sur des formulations à 120 et 126 mmol/l. Une hyponatrémie symptomatique ou non, persistant après plusieurs semaines d'exposition au traitement a été rapportée au cours d'une grande majorité d'études de formules "Low Sodium" (14, 15, 16, 17). En l'absence, d'augmentation de la tonicité glucidique du dialysat au cours des essais en DPCA l'ultrafiltration était toujours inférieure à l'ultrafiltration de la période contrôle. Lors des deux études conduites en DPA, l'ultrafiltration n'était pas significativement différentes selon que la formulation en sodium atteignait 120, 126 ou 132 mmol/l avec une solution Dialytique à 2,27% de Dextrose. La seule étude conduite chez l'anurique à l'aide d'une formulation à 126 mmol/l en DPA par les auteurs de cette mise au point a montré que 80% des patients normalisaient leur profil tensionnel après retrait de tous les traitements pharmacologiques de l'HTA mais développaient une hyponatrémie exprimant l'augmentation du rapport H<sub>2</sub>O Totale/(Na +K) Total. Actuellement, il paraît nécessaire de diminuer la teneur en sodium du dialysat pour en accroître le transport diffusif. Cette mesure sera à même de favoriser un meilleur bilan sodé chez les patients présentant une diurèse résiduelle associée à une natriurèse inférieure à 3 à 4 g/24h mais sera, isolément, insuffisante pour atteindre cet objectif chez un patient anurique en DPA comme en DPCA en cas de perte de capacité d'ultrafiltration (transport rapide).

### 3) L'ultrafiltration bimodale en DP : études cliniques

1) Dès les années 1996-97, les laboratoires M.L. promoteur du premier polymère du glucose l'icodextrine ont engagé des investigations visant à évaluer le pouvoir d'ultrafiltration d'une solution dialytique mixte associant glucose et polymère du glucose en DPCA. Peers et al. (3) ont alors comparé les performances de trois solutions associant respectivement 75% d'icodextrine à 0.35% de glucose, 2% d'icodextrin à 0.68% de glucose ou 2.5% d'icodextrine à 0.68% glucose. L'objectif de cette étude était principalement de promouvoir la bio-compatibilité de la dialyse péritonéale grâce à une réduction de l'exposition de la membrane péritonéale au glucose plutôt que la recherche d'une optimisation de l'ultrafiltration.

2) Jenkins et al. (4) ont plus récemment conduit une étude très précise (marquage du volume intra-péritonéal par RISA) d'une association de glucose à 1.36% et d' icodextrine 7.5% dont les performances en terme d'extraction hydro-sodée étaient suggérées par une simulation à partir de la théorie des 3 pores de Rippe (20). Les auteurs ont limité le temps de stase à 7 heures au cours de ce protocole ce qui malheureusement s'écarte largement de la durée des échanges diurnes et nocturnes respectivement en DPA et DPCA. Par ailleurs la population étudiée était composée d'une majorité de patients présentant des caractéristiques de transport péritonéal de type "Low" et "Low Average" peu exposés à un risque de perte de capacité d'ultrafiltration. En dépit de la supériorité en terme d'ultrafiltration de la solution "contrôle" de Glucose hypertonique (3.86%) dans cette population "d'hypo-perméables", cette étude démontrait le bénéfice de la solution mixte comparée à chacun des composants utilisés séparément (Glucose 1.36% et Icodextrine 7.5%). Une extension de cet essai au cours d'un protocole en cross-over durant 4 semaines confirmera que la solution bimodale (fondée sur une concentration de Glucose à 1.36% associée à 7.5% d'icodextrine) comparée à l'icodextrine 7.5% génère une augmentation de 33% du volume net d'ultrafiltration au cours de la stase de longue durée et de 29% de l'ultrafiltration des 24 heures.

3) Plus récemment une étude prospective de "simple échange de dialysat" a été conduite par Ph. Freida et al. (ISPD congress in Amsterdam 2004) pour démontrer l'impact d'une solution bimodale de dialyse péritonéale fondée sur l'association d'icodextrine à 7.5% et de Glucose à 2.6%. Ce protocole a inclus 7 patients présentant une surface péritonéale effective supérieure à la moyenne (D/P créatinine à 4 heures = 0.74) c'est-à-dire une population exposée à un risque majeure d'UF insuffisante lorsque la diurèse s'amenuise. Le protocole compare ici le volume net d'ultrafiltration drainé (pas de marqueur de volume) et le bilan net de sodium au cours d'un échange de 15 heures à l'aide des trois solutions suivantes : GLUCOSE 3.86%, ICODEXTRINE 7.5% et solution mixte, dite BIMODALE dont la composition est présentée dans le tableau n° 1. La solution expérimentale est préparée en associant 200 ml de sérum glucosé à 30% et 2100 ml de solution d'icodextrine à 7,5%. Le processus de reconstitution de cette solution mixte est à l'origine d'une diminution de la formulation en sodium qui atteint 121 mmol/l. (Tableau 1). Au cours

Concentration Glucose [%]	2.61
Concentration Icodextrine [%]	6.8
Concentration Sodium [mmol/L]	121
Osmolarité [mOsm/L]	412

Tableau 1 : Composition de la solution mixte "Bimodale"

de l'échange dont la durée à été standardisée à 15 heures la cavité péritonéale est séquentiellement drainée à 0, 2, 4, 8, 12 et 15 heures. L'effluent est pesé et échantillonné à chaque drainage avant d'être réinfusé jusqu'au prochain drainage. Les paramètres de premier ordre étudiés sont l'ultrafiltration nette drainée (Fig 1) et l'extraction nette de sodium (Fig 2).

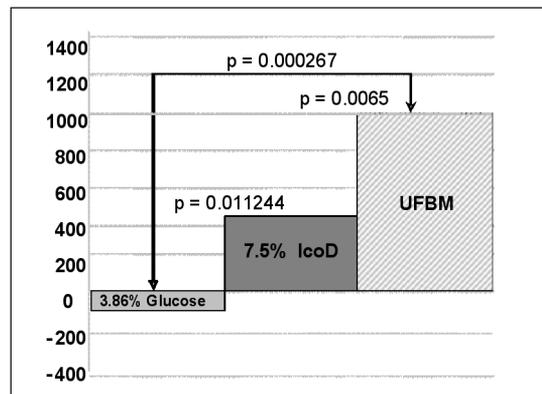


Fig 1. Volume Net d' Ultrafiltration drainé après 15 h de stase à l'aide des 3 solutions (significatif si  $p < 0.01$ )

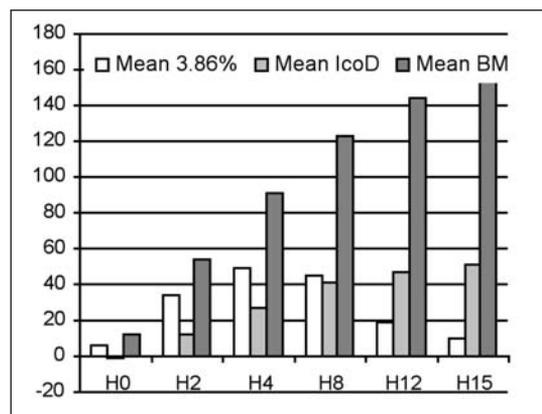


Fig 2. Extraction dialytique Nette de Na au cours d'une de stase de 15 h à l'aide des 3 solutions : UF Bimodale > 3.86% et > IcoD 7.5% de H4 à H15 (significatif si  $p < 0.01$ )

Les résultats (Tableau 2) de cette étude établissent l'impact très important de la solution bimodale sur l'extraction hydro-sodée en DPA dans une population de patient présentant des caractéristiques de transport péritonéal supérieures à la moyenne (surface péritonéale effective élevée).

4) Les résultats préliminaires découlant de cette étude de "simples échanges dialytiques" en DPCA a motivé la mise en œuvre d'une étude multicentrique randomisée en deux bras parallèles comparant au cours de quatre mois d'observation les performances d'une solutions osmotiquement mixte ("Bimodale") à la solution d'icodextrine 75% chez 23 patients présentant un transport péritonéal rapide soumis à un programme de DPA comportant des stases diurnes d'une durée moyenne de 15 heures. Cette étude multicentrique conduite par Ph.Freida et al. vient de confirmer que la solution combinée était à l'origine d'une extraction sodée égale à 2,7 fois celle obtenue par l'icodextrine 75% et génèrait un volume net d'ultrafiltration 2,3 fois plus élevé que celui produit par le polymère du glucose.

### Quelle place pour la diminution de la formulation en sodium des solutions de DP ?

Le recours de plus en plus fréquent à la DPA offre une possibilité d'optimisation des clairances dialytiques et permet d'atteindre des objectifs d'épuration adéquate chez une majorité de patients à l'exception de ceux présentant des caractéristiques de transport péritonéal de type lent. Le bénéfice de la DPA en terme de qualité de vie et d'insertion socio-professionnelle a par ailleurs été souligné et contribue largement au succès de cette modalité de traitement. Néanmoins, les spécificités de la cinétique de l'eau et du sodium au cours des échanges de courte durée ainsi que la longueur de la stase diurne (14 à 16 heures) propre

		3.86% Glucose*	75% Icodextrin**	Bimodal PD Fluid***
Vol Net d' UF [ml]	Moyenne	-85	462	990
	Ecart	-660 à 300	-70 à 945	300 à 1270
Extraction Sodée [mmol]	Moyenne	16	49	158
	Ecart	-58 à 73	-32 à 114	60 à 213

Tableau 2 : Volume net d'ultrafiltration drainée et extraction nette de sodium après 15 heures de stase à l'aide de trois solutions osmotiques : cristalloïde\*, "pseudo-colloïdale"\*\*\* et mixte (UF Bimodale)\*\*

à la DPA sont deux raisons importantes de particulariser le choix des formules dialytiques. La contribution à la création d'un bilan hydro-sodé négatif de l'osmose colloïde au cours de la stase longue justifie la prescription d'ICODEXTRINE dès que l'ultrafiltration des 24 heures est négative et/ou que le monitoring du bilan sodé révèle un excédent et cela, si possible, avant d'en voir apparaître les conséquences cliniques. Chez les patients qui présentent une faible extraction sodée sous une formulation standard (132 à 134 mmol/l), la prescription d'un dialysat à plus faible teneur en sodium est une mesure à même de rétablir l'équilibre de la balance sodée sans pour autant démontrer le moindre impact sur l'ultrafiltration elle-même. Dans cette mesure, on peut prédire qu'un dialysat titrant 125 à 127 mmol/l de sodium serait capable de prévenir la constitution d'un bilan sodé positif préfigurant l'apparition d'une hypervolémie extracellulaire chez des patients en DPCA mais surtout en DPA avant le stade de l'anurie. Il a été démontré en DPA (Tableau 3) que la prescrip-

Schedule Formulation (mmol/l)	Pre Study (132)	Base-Line (132)	Low NaD (126)	Follow-up (132)	p
Na Removal (mmol/day)	37.4	47.3	148.6	43.6	< 0.001
Natremia (mmol/l)	136.4	38.2	132.8	137.5	< 0.003
Net 24 h UF (ml/day)	1012	1060	1045	1120	NS
Weight (Kg)	76.2	75.9	75.6	76.7	NS

Tableau 3 : Impact d'une formulation dialytique en Na+ à 126 mmol/l versus 132 mmol/l au cours d'une période expérimentale de 2 mois chez 9 patients en DPA.

tion d'une telle formule avait la capacité de multiplier par 2 à 3 fois l'extraction sodée dialytique (14). En l'absence de diurèse résiduelle et/ou d'un volume minimum d'ultrafiltration toutefois de telles formules pourraient favoriser l'apparition d'une hyponatrémie rarement symptomatique. Finalement, ce type de prescription ne devrait procéder que d'un monitoring séquentiel rigoureux des bilans combinés de l'eau et du sodium et pourrait contribuer à la prévention de la majorité des formes d'HTA et d'insuffisances cardiaques observées chez les dialysés. Seule la maîtrise rigoureuse du bilan hydrique pourrait alors prévenir l'apparition d'une hyponatrémie, principal effet adverse actuellement reconnu de cette stratégie.

### **Perspectives d'avenir pour l'ultrafiltration bimodale**

L'utilisation de plus en plus fréquente de l'Icodextrine 75% au cours des stases de longue durée en DPCA/DPA a généré d'importants progrès dans la maîtrise de la volémie et ouvert une ère nouvelle de prévention du risque cardio-vasculaire. Les études disponibles comparant le volume net d'ultrafiltration lors de stases de 14 à 16 heures chez des patients présentant un transport péritonéal rapide (11-18) démontrent que le recours aux solutions glucidiques à 40 g/L n'a aucun impact sur le bilan hydrosodé des 24 heures (ultrafiltration neutre) si ce n'est de prévenir la constitution d'un bilan positif résultant d'une résorption nette de dialysat avec les solutés de moindre tonicité. En générant un bilan négatif d'eau et de sodium, l'Icodextrine permet de diminuer l'exposition au glucose hypertonique au cours des cycles diurnes de la DPCA ou des cycles nocturnes de la DPA. En dépit de ces avancées, toutefois, les limites des performances de l'Icodextrine ne permettent pas d'atteindre les cibles d'ultrafiltration requises chez un anurique recevant une alimentation diversifiée et suffisante sans recours à une proportion notable de dialysat hypertonique. De nouvelles générations de solutions colloïdales de nature polyglucidique ou polypeptidique viendront certainement dans un proche avenir confirmer l'importance de la longue stase dans la recherche de l'euvolémie en DP. L'originalité du mode d'action des solutions bimodales permet toutefois de prédire leur intérêt thérapeutique en réalisant 80 à 100% des besoins quotidien d'élimination d'eau et de sodium chez

une majorité de patients répondeurs. La limitation de l'exposition du péritoine au glucose hypertonique est un atout majeur de cette stratégie. La cinétique de l'eau et du sodium au cours d'un échange de longue durée à l'aide d'une solution mixte confirme que l'ultrafiltrat généré est isotonique par rapport au plasma et rapproche ainsi les performances de cette stratégie originale d'ultrafiltration de celles de l'hémodialyse quotidienne. Enfin, la maîtrise de la fabrication de poches de DP "bi ou tri compartimentales" par les laboratoires d'organes artificiels devrait permettre la stérilisation à la chaleur du composant dextrosique de la solution en pH acide afin de réduire la production de GDP mais également la mise au point d'un composant cristalloïde mixte (dextrose et aminoacides) associé au colloïde (Icodextrine) réduisant encore l'exposition péritonéale au glucose tout en contribuant à améliorer le statut nutritionnel des patients.

### **Remerciements :**

Au Dr Jose DIVINO-FILHO (Directeur Médical des Laboratoires Baxter Health Care Europe et Amérique Latine) pour le soutien sans faille qu'il apporte à nos travaux depuis plusieurs années.

Aux Professeurs Bengt LINDHOLM (Karolinska Institute, Université d'Huddinge Suède) et Andrzej WERYNSKI (Directeur de l'Institut de Bio-cybernétique et Bio-Engineering de Varsovie, Pologne) ainsi qu'au Docteur Magda GALACH pour leur soutien scientifique et leur collaboration à l'analyse des résultats de nos études sur l'Ultrafiltration Bimodale.

Au Docteur Belkacem ISSAD pour sa fidèle amitié et sa participation très active à l'étude multicentrique sur l'Ultrafiltration Bimodale .

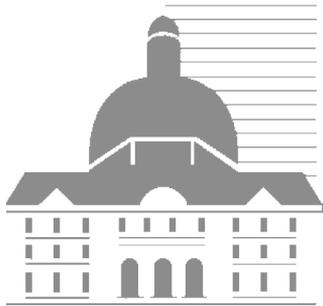
Aux Docteurs Max DRATWA et Thierry LOBBEDEV pour leur participation à l'étude multicentrique sur l'Ultrafiltration Bimodale.

Aux laboratoires Baxter Health Care (Mac Gaw Park USA) pour le soutien financier à cette étude et à Mr Damien BAILLY (Directeur de la Division Thérapies Rénales Baxter France) pour sa confiance et son soutien logistique.

## Références

1. Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Erturk S, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001;60:767-76.
2. Tzamaloukas AH, Sessler MC, Murata GH, et al. Symptomatic fluid retention in patients on continuous peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 6: 198-206,1995.
3. Tzamaloukas AH. Risk of extracellular volume expansion in long-term peritoneal dialysis. *Advances in Peritoneal Dialysis*, Vol.21, 2005; 106-111.
4. Medcalf JF, Harris KP, Walls J. Role of diuretics in the preservation of residual renal function in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 59: 1128-1133, 2001.
5. Brown EA, Davies SJ, Rutherford P, Meeus F, Borrás M, Riegel W, et al. Survival of functionally anuric patients on automated peritoneal dialysis: The European APD Outcome Study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2948-57.
6. Peers E. Icodextrin plus glucose combinations for use in CAPD. *Perit Dial Int* 1997; 17(Suppl.2):S68-9.
7. Jenkins SB, Wilkie ME. An exploratory study of a novel peritoneal combination dialysate (1.36% glucose / 7.5% icodextrin) demonstrating improved ultrafiltration compared to either component studied alone. *Perit Dial Int* 2003;23:475-80.
8. Dallas F, Jenkins SB, Wilkie ME. Enhanced ultrafiltration using 7.5% icodextrin / 1.36% glucose combination dialysate: a pilot study. *Perit Dial Int* 2004;24:542-46.
9. Krediet R., Lindholm B., Rippe B. *Perit Dial Int* 2000;20(suppl.4).
10. Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M. Sodium removal in patients undergoing CAPD and automated peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2002 ; 22:705-13.
11. Freida Ph. Optimal fluid and sodium removal during long dwell exchange in peritoneal dialysis using bimodal ultrafiltration based on mixed crystalloid and colloid osmosis with a low sodium formulation. *Perit Dial Int* 2005; 17(Suppl.5) S15
12. Krishnan M, Lakopoulos V, Passadakis P, Oreopoulos D. Low ultrafiltration with Icodextrin after prolonged dwells (14-16 hours), with significant intra and inter-patient variation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:481A.
13. Khandelwal M, Kothari J, Krishnan M, Liakopoulos V, Tziviskou E, Sahu K, Chatalasingh C, Bargman J, Oreopoulos D. Volume expansion and sodium balance in peritoneal dialysis patients. Part II: Newer insights in management. *Adv in Perit Dial* 2003; 19:44-52.
14. Freida Ph, Issad B, Mallergue M.C, Lemaitre C. Impact of a low sodium dialysate on usual parameters of cardiovascular outcome in anuric patients during APD. *Perit Dial Int* 1999; 19(Suppl.1) S15.
15. Nakayama M, Yokoyama K, Kubo H, et al. The effect of a ultra-low sodium dialysate in CAPD. A kinetic and clinical analysis. *Clin Nephrol* 1996;45: 188-93.
16. Imholz AL, Koomen GC, Struijk DG, Arisz L, Krediet RT. Fluid and solute transport in CAPD patients using ultra-low sodium dialysate. *Kidney Int* 1994;46:333-40.
17. Leypold JK, Charney DI, Cheung AK, Naprestek CL, Akin BH, Shockley TR. Ultrafiltration and solute kinetics using low sodium peritoneal dialysate. *Kidney Int* 1995;48: 1959-66.
18. Finkelstein F, Healy H, Abu-Alfa A, Ahmad S, Brown F, Gehr T, Nash K, Sorkin M, Mujais S, and on behalf of the Icodextrin High Transporter Trial. Superiority of Icodextrin compared with 4.25% dextrose for peritoneal ultrafiltration. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (Suppl 2): 546-54.
19. Wang T, Waniewski J, Heimbürger O, Werynski A, Lindholm B. A quantitative analysis of sodium transport and removal during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1997;52: 1609-16.
20. Rippe B. A three pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 1993; 13(Suppl.1):S35-8.





## Chapitre 2

# **Dialysance ionique : un nouveau regard sur la séance d'hémodialyse**

# Le concept de dialysance ionique

**Thierry Petitclerc**

AURA et Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, PARIS

Le concept de dialysance ionique et de sa mesure à partir d'une variation imposée de la conductivité du dialysat a été proposé dès 1991 par GOUREAU et MAN [1]. Ce n'est cependant qu'en 1993 qu'une justification théorique détaillée en a été apportée par deux équipes indépendantes [2,3]. La première application de la dialysance ionique est de permettre la quantification en temps réel de la dose de dialyse effectivement délivrée au patient [4], mais il en existe bien d'autres [5]. Le but de cet article est de présenter de façon succincte le concept de dialysance ionique, ses applications cliniques faisant l'objet des articles suivant immédiatement celui-ci dans cet ouvrage.

## I- Dialysance versus clairance

La clairance d'une substance mesure l'efficacité de l'épuration du patient vis-à-vis de cette substance. Elle représente le volume de sang totalement épuré de cette substance par unité de temps (figure). Ce volume comprend le volume ultrafiltré, car l'urée contenue dans ce dernier a été totalement épurée de l'organisme [6].

L'urée est habituellement choisie comme témoin de l'accumulation des toxines urémiques et sert de substance de référence pour quantifier l'épuration. Plusieurs types de clairance de l'urée peuvent être définis en fonction de la nature de la solution à épurer :

- la clairance du dialyseur vis-à-vis de l'urée représente le volume de sang entrant dans le dialyseur totalement épuré d'urée par unité de temps ;
- la clairance effective de l'urée représente le volume de sang du patient totalement épuré par unité de temps ;

- la clairance dialytique corporelle de l'urée est le volume d'une solution virtuelle (dont la concentration en urée est égale à la concentration moyenne de l'urée dans l'organisme du patient) totalement épuré par unité de temps.

Du fait de la recirculation (recirculation de l'accès vasculaire et/ou recirculation cardiopulmonaire), la concentration en urée du sang entrant dans le dialyseur est plus faible que la concentration en urée du sang mesuré dans la circulation systémique du patient : en conséquence, la clairance effective de l'urée, qui prend en compte l'effet de la recirculation, est plus faible que la clairance du dialyseur à l'urée. En raison de la compartimentalisation de l'urée, à l'origine du phénomène du rebond de sa concentration observé dans les dizaines de minutes qui suivent immédiatement la fin de la séance d'hémodialyse, la concentration de l'urée dans le sang du patient est plus faible que sa concentration moyenne dans l'organisme. En conséquence, la clairance dialytique corporelle de l'urée, qui prend en compte l'effet de cette compartimentalisation, est plus faible que la clairance effective de l'urée.

La notion de dialysance sert quant à elle à mesurer la facilité avec laquelle un système d'hémodialyse transfère un soluté du sang vers le dialysat. Il est donc possible de définir cette notion pour les techniques d'hémodialyse utilisant un dialysat (hémodialyse ou hémofiltration), mais pas pour l'hémofiltration. La dialysance représente le volume de sang totalement équilibré par unité de temps avec le dialysat délivré à l'entrée du dialyseur (figure). Comme dans le cas de la clairance, ce

volume comprend le volume ultrafiltré et il existe plusieurs types de dialysance [6] :

- la dialysance du dialyseur vis-à-vis d'un soluté représente le volume de sang (par unité de temps) entrant dans le dialyseur totalement équilibré, en ce qui concerne ce soluté, avec le dialysat ;
- la dialysance effective d'un soluté représente le volume de sang du patient totalement équilibré (par unité de temps) avec le dialysat.

Pour un soluté absent du dialysat délivré à l'entrée du dialyseur, tel l'urée, la dialysance représente alors le volume de sang totalement épuré par unité de temps : elle est donc égale à la clairance de ce soluté.

## II- Mesure de la dialysance

La mesure de la dialysance d'un soluté nécessite a priori la mesure de son transfert à travers la membrane du dialyseur et celle de sa concentration dans le dialysat, mais aussi celle de sa concentration dans le sang. La dialysance d'un soluté étant indépendante de ses concentrations dans le sang et dans le dialysat, on peut cependant éviter la mesure de sa concentration dans le sang en effectuant deux mesures du transfert pour deux valeurs différentes de sa concentration dans le dialysat (valeur habituellement prescrite et valeur transitoirement modifiée).

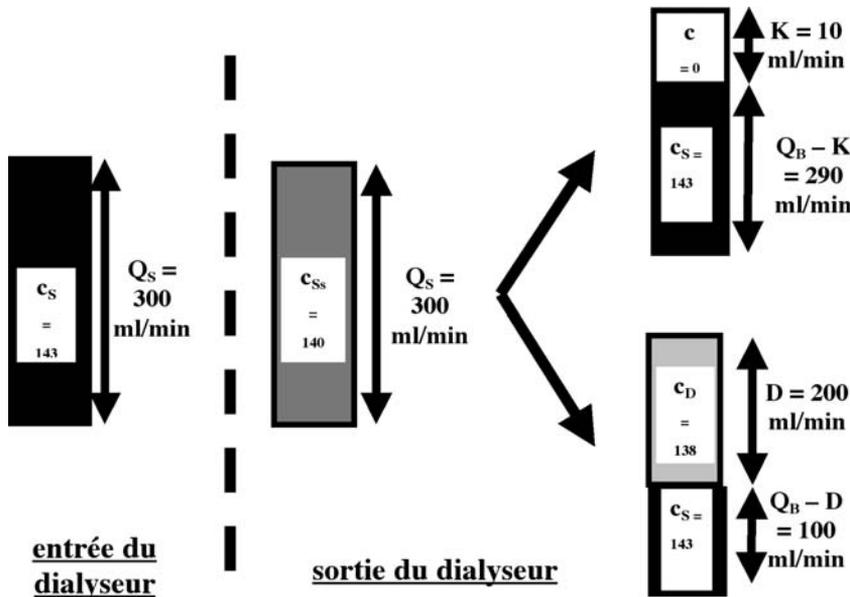
Figure : clairance vs dialysance

La clairance  $K$  représente le volume de sang totalement épuré par unité de temps.

La dialysance  $D$  représente le volume de sang totalement équilibré avec le dialysat par unité de temps.

- Légendes :
- $Q_S$  : débit sanguin à l'entrée du dialyseur (dans cet exemple : 300 ml/min)
  - $c_S$  : concentration sanguine à l'entrée du dialyseur (143 mmol/l)
  - $c_{Ss}$  : concentration sanguine à la sortie du dialyseur (140 mmol/l)
  - $c_D$  : concentration du dialysat à l'entrée du dialyseur (138 mmol/l)

La quantité de soluté (dans cet exemple le sodium) contenue dans 300 ml de sang prélevé à la sortie du dialyseur (concentration 140 mmol/l) est la même que celle contenue dans le mélange de 290 ml de sang à une concentration en sodium identique à celle mesurée à l'entrée du dialyseur (143 mmol/l) et de 10 ml de sang dépourvu de sodium, et est également la même que celle contenue dans le mélange de 100 ml de sang à



une concentration en sodium identique à celle mesurée dans le sang à l'entrée du dialyseur (143 mmol/l) et de 200 ml de sang à une concentration en sodium identique à celle mesurée dans le dialysat à l'entrée du dialyseur (138 mmol/l). Dans cet exemple, la clairance du sodium est donc égale à 10 ml/min et la dialysance du sodium à 200 ml/min.

La mesure de la dialysance de l'urée nécessiterait d'ajouter de l'urée dans le dialysat, ce qui n'est pas commode. Sous l'hypothèse théoriquement vraisemblable que la facilité des échanges entre le sang et le dialysat est identique pour l'urée et pour les petits ions diffusibles, tel le sodium, la dialysance du sodium et celle des ions diffusibles en général (dialysance ionique) doivent être égales à la dialysance de l'urée. La mesure de la dialysance du sodium nécessite alors seulement de faire varier la concentration en sodium (ou plus exactement du chlorure de sodium) du dialysat. Cependant, la mesure de la dialysance ionique, obtenue à partir d'une variation transitoire de la conductivité du dialysat, est plus facile que la mesure de la dialysance du sodium parce que :

- la mesure de la conductivité est plus facile que la mesure en ligne de la concentration d'un ion, car cette dernière requiert l'usage d'une électrode spécifique avec la nécessité d'un étalonnage et le risque d'une dérive ;
- la variation de la conductivité du dialysat, obtenue par une variation de la dilution du concentré acide, est plus facile à mettre en œuvre qu'une variation isolée de la concentration du chlorure de sodium.

Les modules développés par l'industrie sur certains générateurs d'hémodialyse (module DIASCAN développé par HOSPAL-GAMBRO, module OCM développé par FRESSENIUS) permettent de mesurer en temps réel et de façon répétée la dialysance ionique pendant chaque séance de dialyse. Ces modules mesurent une valeur prenant en compte la recirculation [2, 3]. Plusieurs études [7-10] ont confirmé que la dialysance ionique est une excellente estimation de la clairance effective de l'urée (clairance de l'urée prenant en compte la recirculation).

### Bibliographie

- [1] Goureau Y, Man NK.  
*On-line measurement of ionic dialysance and evaluation of plasma sodium by manipulation of dialysate conductivity.*  
*J Nephrol* 1991, 4 ; 275-278.
- [2] Polaschegg HD.  
*Automatic, non-invasive intradialytic clearance measurement.*  
*Int J Artif Organs* 1993 ; 16 : 185-191.
- [3] Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Béné B.  
*A model for non-invasive estimation of in vivo dialyzer performances and patient's conductivity during hemodialysis.*  
*Int J Artif Organs* 1993 ; 16 : 585-591.
- [4] Petitclerc T, Coevoet B.  
*Dialysance ionique et contrôle de qualité de l'épuration.*  
*Néphrologie* 2001, 22 ; 191-197.
- [5] Mercadal L, Petitclerc T.  
*La dialysance ionique : applications d'un nouveau concept.*  
*ITBM-RBM* 2001, 22 ; 279-287.
- [6] Petitclerc T.  
*Do dialysate conductivity measurements provide conductivity clearance or ionic dialysance ?*  
*Kidney Int* 2006, 70 ; 1682-1686.
- [7] Lindsay RM, Béné B, Goux N et al.  
*Relationship between effective ionic dialysance and in vivo urea clearance during hemodialysis.*  
*Am J Kidney Dis* 2001 ; 38 : 565-574.
- [8] Mercadal L, du Montcel ST, Jaudon MC et al.  
*Ionic dialysance vs urea clearance in the absence of cardiopulmonary recirculation.*  
*Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 : 106-111.
- [9] Gotch FA, Panlilio FM, Buyaki RA et al.  
*Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance.*  
*Kidney Int* 2004 ; 66 (Suppl 89) : S3-S24.
- [10] Mercadal L, Ridet C, Petitclerc T.  
*Ionic dialysance : principle and review of its clinical relevance for quantification of hemodialysis efficiency.*  
*Hemodial Int* 2005 ; 9 : 111-119.

# Dialysance ionique en hémodiafiltration en ligne : de la théorie à la pratique

**B. Canaud<sup>1,2,3</sup>, L. Chenine<sup>1</sup>, D. Henriet<sup>1</sup>, J.Y. Bosc<sup>1,2,3</sup>, H. Leray-Moragues<sup>1,3</sup>, L. Chalabi<sup>2</sup>, A. Maierhofer<sup>4</sup>, M. Grosse<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Néphrologie, Dialyse et Soins Intensifs. <sup>2</sup>Alder & <sup>3</sup>IRFD. CHU Montpellier, Hôpital Lapeyronie, Montpellier

<sup>4</sup>Fresenius Medical Care Allemagne, Bad Homburg, Allemagne

## Introduction

Le contrôle de qualité est un pré-requis nécessaire chez tout patient dialysé pour assurer l'efficacité de son traitement de suppléance et lui offrir les meilleures chances de survie (1). La mesure de la "dose de dialyse" administrée par séance, plus connue sous le nom d'indice Kt/V urée ou de clairance corporelle normalisée, est un outil de contrôle reconnu, validé et recommandé par les guides de bonne pratique internationaux (2). La mesure de cet indicateur requiert un dosage de l'urée pré et post-dialytique et une formule de calcul validée ou un système de monitoring en-ligne (3). Il est recommandé d'évaluer cette clairance normalisée au minimum une fois par mois dans des conditions standardisées. La dose de dialyse minimale recommandée, pour un programme de trois séances de dialyse par semaine, est de 1,2 avec une formule utilisant un Kt/V à l'équilibre.

A l'heure actuelle, il est établi que la dialysance ionique est superposable à celle de l'urée (4, 5). Dans la mesure où la dialysance ionique peut être déterminée de façon automatique et répétée par le moniteur de dialyse, il est très rapidement apparu que cette mesure offrait une façon simple et non invasive de contrôler régulièrement la dose de dialyse administrée au cours des séances de dialyse (6, 7, 8). Cette approche a été évaluée et validée en hémodyalyse mais pas en hémodiafiltration (9, 10, 11).

L'apport d'importants transferts convectifs en HDF modifie l'équation régissant les clairances de solutés, ce d'autant qu'il existe un effet Donnan plus important dans ce cas. De plus, l'injection d'une solution de substitution électrolytique, en post-dilution, pré-dilution ou mixte, dérivée du dialysat frais

contribue également à rendre encore plus complexe l'équation de transferts de masse.

Ce travail reprend une partie des éléments qui ont permis d'établir la mesure et le calcul de la dialysance ionique dans des conditions de fort débit d'ultrafiltration (HDF post et pré-dilution) et de les valider en pratique clinique (12).

## Patients et méthode

Ce travail comporte trois parties :

1. Définition théorique du modèle mathématique et du calcul de la dialysance ionique en HDF
2. Validation in vivo du modèle dans une étude clinique de courte durée
3. Evaluation de la dose de dialyse par dialysance ionique au long cours dans une cohorte de patients suivis 3 ans.

### 1. Théorie de la modélisation mathématique et mesure de la dialysance ionique en HDF

Le principe de la modélisation des échanges de solutés survenant dans l'hémodiafiltre a été représenté sur la figure 1. Pour simplifier la formulation, les échanges ont été considérés dans leur globalité, c'est-à-dire après ultrafiltration dans l'hémodiafiltre et mélange de la solution de substitution dans le sang retournant au patient. Les conductivités du dialysat affluent et effluent sont mesurées à l'entrée et à la sortie de l'hémodiafiltre par des cellules de conductivités calibrées. Le débit dialysat produit par le générateur d'HDF représente la totalité du liquide électrolytique produit (QT, ml/min). Le débit d'infusat ou de substitution (Qinf pré ou Qinf post) est la partie dérivée du dialysat frais pro-

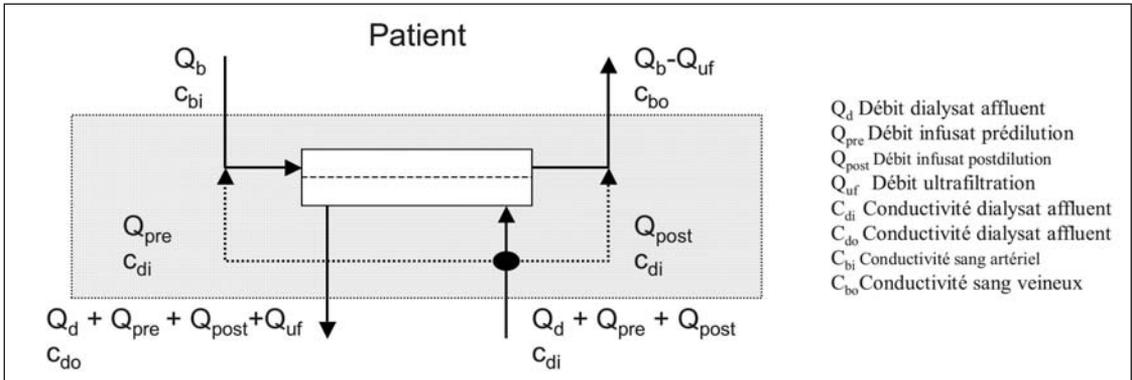


Figure 1 : Principe de la modélisation

duit qui est injectée directement dans le sang du patient dans le piège à bulles veineux (HDF post) ou artériel (HDF pré). Le débit d'ultrafiltration (QUF) représente la somme des débits ultrafiltrés pour l'épuration (clairance convective) et celle requise pour rétablir le volume extracellulaire (perte de poids). Le débit sanguin réel est corrigé par la perte de charge mesurée entre l'entrée et la sortie de la pompe à sang.

La mesure de dialyse ionique fait appel à une variation de conductivité réalisée périodiquement par le générateur d'HDF. Cette mesure est réalisée sur une période d'à peu près 10 minutes et se répète toutes les 30 minutes. Elle consiste à faire varier la conductivité du dialysat affluent en 4 phases schématisée sur la figure 2 : la première phase est une phase d'équilibre basal ; la deuxième comporte une augmentation de la conductivité de 8% pendant 2 minutes ; la troisième phase comporte une baisse de la conductivité de 8% en dessous de son

niveau basal ; la quatrième phase comporte un retour de la conductivité au niveau basal. Les périodes de changement de conductivité permettent d'en évaluer l'impact sur la composition du dialysat effluent. La dialyse ionique est calculée à chacune des phases de variation de composition électrolytique et une valeur moyenne est donnée.

L'équation générale qui régit les transferts de masse (électrolytiques et de solutés) au cours d'un passage dans l'hémodiafiltre et s'exprime sous la forme de la dialyse totale (DT) est la somme de la dialyse diffusive (DD) et de la dialyse convective (DC)

$$DT = DD + DC$$

soit

$$DT = Q_b [(C_{bi} - C_{bo}) / (C_{bi} - C_{di})] + Q_{uf} [(C_{bo} - C_{di}) / (C_{bi} - C_{di})]$$

Si l'on considère les conductivités du dialysat affluent ou d'entrée ( $C_{di}$ ) et effluent ou de sortie ( $C_{do}$ ) et après réarrangement des équations précédentes, permettant de faire disparaître les termes sanguins ( $C_{bi}$  et  $C_{bo}$ ), l'équation définissant la dialyse ionique devient alors :

$$D_{ti} = (Q_{di} + Q_{uf} + Q_{inf}) (1 - \Delta C_{do} / \Delta C_{di})$$

dans cette équation  $\Delta C_d$  représente la différence de conductivité par rapport aux différentes phases par rapport à la conductivité basale.

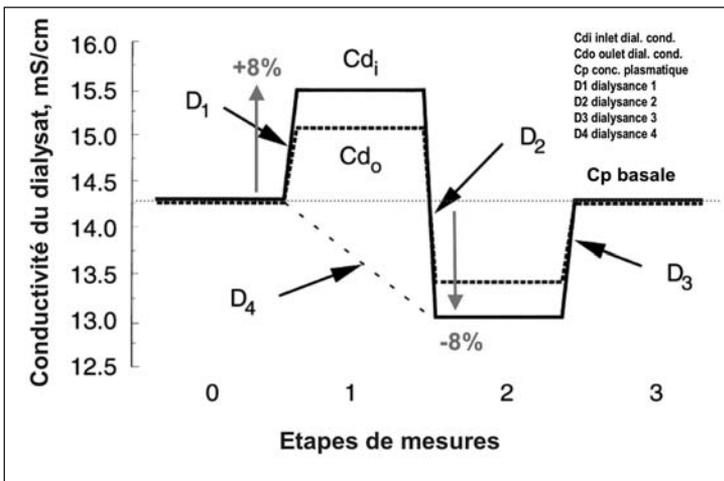


Figure 2 : mesure de dialyse ionique par variation de conductivité en 4 étapes

Pendant l'ensemble de ces mesures les débits sanguins, dialysat, infusats et perte de poids demeurent constants.

La dose de dialyse, représentée par le  $Kt/V$  ionique est calculée en utilisant pour  $K$  la dialyse ionique, pour  $t$  la durée de la séance de dialyse et pour  $V$ , l'eau totale selon la formule de Watson tenant compte du sexe, de l'âge et du poids.

## 2. Validation in vivo du calcul de dialyse ionique dans une étude clinique de courte durée

Douze patients insuffisants rénaux régulièrement traités par HDF ont été inclus dans cette partie de l'étude après avoir obtenu leur consentement éclairé. L'étude a consisté à comparer les données de dialyse ionique rapportée par le moniteur d'HDF avec celles obtenues de façon conventionnelle par prélèvements sanguins à l'entrée et à la sortie de l'hémodiafiltre. Tous les patients furent traités sur un moniteur-générateur d'HDF Fresenius 4008 on-line plus équipé d'un module spécifique de mesure de la dialyse ionique (OCM) et des dialyseurs polysulfone haute perméabilité (HF80S ou FX80). Tous les patients bénéficièrent d'un programme comportant 3 séances de 4 heures. Tous les patients étaient porteurs de fistule artério-veineuse permettant d'atteindre des débits de 350 à 400 ml/min et sans recirculation significative. L'anticoagulation fut réalisée de façon conventionnelle par héparine de bas poids moléculaire injectée sous forme de bolus intraveineux en début de séance.

60 séances d'HDF furent ainsi réalisées et analysées : 37 en mode post-dilution et 23 en mode pré-dilution. Les débits sanguins réels obtenus furent en moyenne de 329 ml/min (300 à 390 ml/min). Le débit dialysat circulant dans le dialyseur fut en moyenne de 674 ml/min (569 à 755 ml/min). Le débit infusats moyen fut de 75,1 ml/min en mode post-dilution et 145,8 ml/min en mode pré-dilution. Les mesures de dialyse ionique et de clairances instantanées de l'urée furent réalisées à 30, 120 et 180 minutes après le début de la séance. Les échantillons sanguins artériels et veineux furent prélevés sur des sites spécifiques des tubulures artérielles et veineuses après mélange homogène avec le liquide de substitution. La mesure de dialyse ionique fut quant à elle réalisée par le moniteur d'HDF immédiatement avant ou après ces mesures. Les résultats comparatifs des clairances de l'urée et des dialysances ioniques ont été portés sur la fi-

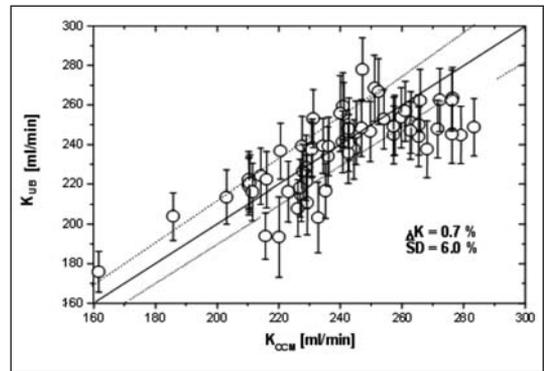


Figure 3 : corrélation des clairances instantanées sanguines  $K_{UB}$  et ioniques  $K_{OCM}$  en HDF

gure 3. La corrélation linéaire obtenue entre ces deux séries de données est hautement significative confirmant le fait que la dialyse ionique est un excellent indicateur de la clairance de l'urée y compris en HDF. L'erreur faite sur l'estimation de la dialyse ionique est de 0,7% et la déviation standard réalisée sur les clairances de l'urée est de 6%. Il n'y a pas de différence significative sur ces mesures que l'HDF soit faite en mode post-dilution ( $\Delta$  0,5%) ou pré-dilution ( $\Delta$  1,0%). L'analyse par la méthode de Bland-Altman objective une différence équivalente entre les deux modalités post-dilution et pré-dilution de l'ordre de 15 ml/min (intervalle de confiance à 95%) pour des valeurs de clairances comprises entre 180 et 280 ml/min.

## 3. Evaluation de la dose de dialyse par dialyse ionique au long cours dans une cohorte de patients traités par HDF.

Dans cette partie de l'étude, une cohorte de 70 patients traités régulièrement dans l'une de nos deux unités, a bénéficié d'un suivi prospectif sur une période de 33 mois, comparant la dose de dialyse établie de façon conventionnelle à partir de l'urée, et celle obtenue par dialyse ionique. Les patients furent maintenus dans leur traitement respectif en hémodialyse (11) ou en hémodiafiltration (60) selon leurs prescriptions habituelles. Tous les mois, au milieu de la première semaine (deuxième séance de la semaine), comme cela est réalisé dans nos unités, fut mesurée la dose de dialyse administrée par voie sanguine utilisant l'urée pré et post-dialyse et celle rapportée par dialyse ionique des moniteurs-générateurs d'HDF. Les prélèvements sanguins de fin de séance sont réalisés après 2 minutes d'arrêt de pompe à sang. Le calcul

de l'indice Kt/V urée est réalisé à partir des formules de Daugirdas de 1<sup>e</sup> et de 2<sup>e</sup> génération ainsi que celle de Tattersall permettant d'obtenir un indice dit à l'équilibre (Kt/V dp).

Les générateurs-moniteurs d'HDF en-ligne furent dans tous les cas des machines HDF on-line plus et les dialyseurs de type haute perméabilité (HF80, FX80, OI-190). Le programme de traitement comporta 3 séances de dialyse par semaine d'une durée de 240 minutes en moyenne. Les accès vasculaires furent des fistules ou des pontages artérioveineux dans 80% des cas et 20% des cathéters ou dispositifs veineux sous-cutanés. Les débits sanguins prescrits sont compris entre 300 et 400 ml/min. Les débits dialysat produits par les générateurs sont compris entre 700 et 800 ml/min, les débits infusés sont en moyenne de 100 ml/min en HDF post-dilutionnelle, de 150 à 200 ml/min en HDF prédilutionnelle et de 150ml/min en HDF mil-dilutionnelle.

2250 séances de dialyse comportant l'ensemble des mesures ont pu être exploitées.

La confrontation de la dose de dialyse obtenue par méthode ionique (Kt/Vi) à celle obtenue par méthode sanglante (Kt/Vdp daugirdas) est représentée sur la figure 4. Comme le montre le graphique, il y a une corrélation linéaire hautement significative entre ces deux paramètres, confirmant ainsi le fait que la dialyse ionique est superposable à celle obtenue de façon conventionnelle par voie sanglante.

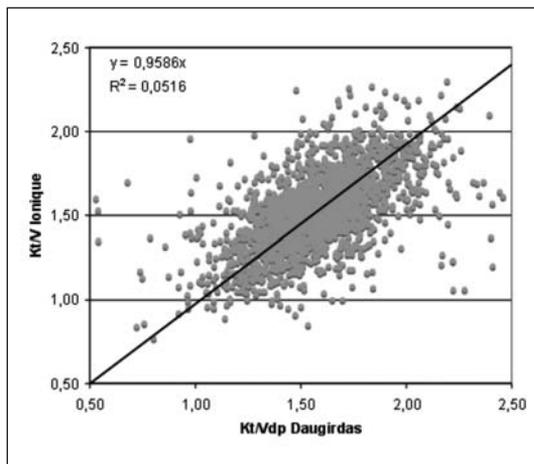


Figure 4 : corrélation du Kt/V ionique et du Kt/V sanglant selon la formule de Daugirdas en HDF

Une analyse par la méthode de Bland-Altman de l'indice Kt/Vi et Kt/Vdp calculé par la formule de Daugirdas est présentée sur la figure 5. L'écart-type obtenu entre ces deux valeurs est minime dans les deux cas de figures est inférieur à 0,4. Il n'y a pas de dérive y compris avec les valeurs les plus élevées de Kt/V. Cette erreur ne se majore pas et demeure constante sur l'ensemble de la plage de valeurs de Kt/V s'étendant de 0,8 à 2,2.

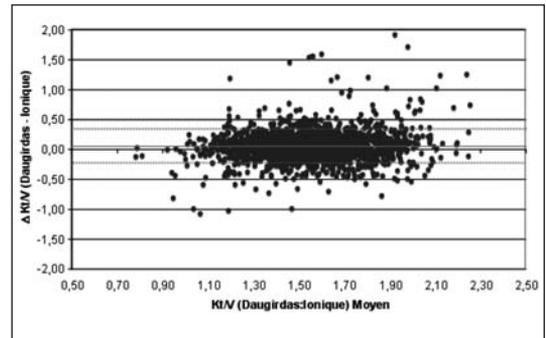


Figure 5 : test de Bland-Altman comparant le Kt/V selon Daugirdas et le Kt/V Ionique en HDF

La dose de dialyse comparative entre les différentes méthodes est rapportée sur la figure 6. L'HDF post-dilutionnelle offre le Kt/V le plus élevé comparativement à l'HD haute perméabilité et les autres variantes d'HDF, mais cette différence n'est pas significative.

Le volume de substitution réalisé en HDF a un impact important sur la dose de dialyse administrée. Il est ainsi montré que les volumes d'échanges com-

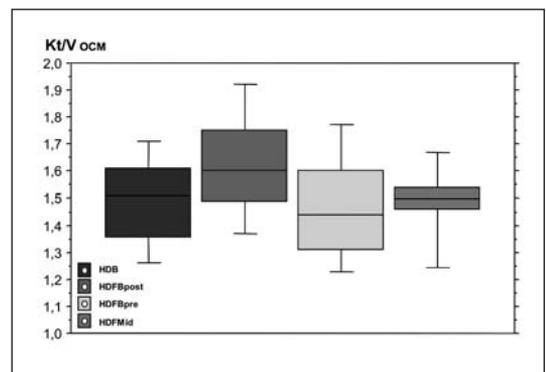


Figure 6 : dose dialyse (Kt/Vocm) comparative obtenue avec les différentes méthodes par dialyse ionique

pris entre 10 et 25 litres par séance (post-dilution) s'accompagnent du  $Kt/V$  le plus élevé. Des volumes plus élevés, compris entre 25 et 50 l/séance, correspondant aux modes pré et mi-dilutionnel n'augmentent pas la dose de dialyse administrée.

La dose de dialyse administrée sur une période de près de 3 ans dans cette cohorte de patients demeure relativement stable avec une valeur moyenne de 1,55. Il est intéressant de constater que la variation mensuelle du  $Kt/V$ , représentée par l'écart-type, est significativement plus importante avec les mesures sanguantes ( $Kt/V_{dp}$ ) qu'avec les mesures ioniques.

### Discussion

Ce travail confirme que la mesure de dialysance ionique est applicable à l'HDF. La modélisation mathématique développée est assez proche de celle de l'HD bien que tenant compte de la part convective de la dialysance. L'intensité des échanges convectifs ne modifie en fait, ni la mesure, ni la validité de la dialysance ionique.

L'étude in vivo de courte durée a permis de démontrer la fiabilité et la reproductibilité de la mesure de dialysance ionique. La corrélation entre ces deux paramètres est excellente et ce quelque soit le mode de substitution de l'HDF. Si l'on considère la clairance de l'urée comme valeur de référence, la dialysance ionique introduit une erreur relative faible et inférieure à 1%. L'erreur absolue observée sur la dialysance ionique est de l'ordre de 15 à 20 ml/min. En pratique clinique, cette erreur peut d'ailleurs être considérée comme négligeable.

La validité et l'intérêt de la dialysance ionique ont été évalués dans un groupe de 70 patients au cours d'une étude prolongée de près de 3 ans. La dose de dialyse ( $Kt/V_i$ ) qui en est dérivée peut être réalisée de façon régulière et sans prélèvements sanguins. Il s'agit là d'une méthode simple et peu onéreuse très facilement maîtrisée par le personnel infirmier. La dose dialyse ionique administrée au cours de la séance devient un objectif de la prescription thérapeutique. Le concept de contrôle continu de l'efficacité de la séance de dialyse est extrêmement bénéfique. Il assure aux patients un traitement de qualité respectant les prescriptions médicales. Il permet de corriger ou prévenir toute perte d'efficacité en cours de séance (pauses per-dialytiques dues à des alarmes par exemple) en s'affranchissant du facteur temps. Il offre au per-

sonnel soignant un outil de contrôle d'efficacité et un surtout un outil pédagogique. La mesure continue de la dose de dialyse donne la possibilité au personnel soignant de juger instantanément l'impact de telle ou telle procédure (réduction de débit sanguin, perte de temps...) sur une perte d'efficacité en cours de séance. Le suivi régulier et continu de l'efficacité des dialyses par dialysance ionique est facile et s'intègre aisément dans l'activité du personnel soignant de dialyse. Il permet de surveiller individuellement les patients et de vérifier qu'au cours du temps, il n'y a pas de dérive ou de perte d'efficacité. Dans un centre, la mesure de la dialysance ionique permet de contrôler la dose de dialyse administrée dans l'unité, mais surtout d'identifier facilement les patients hors des cibles thérapeutiques.

### Conclusion

La dialysance ionique et son substitut, la dose de dialyse ionique ( $Kt/V_i$ ), offrent un outil de contrôle, simple, fiable et peu onéreux qui permet un contrôle régulier en pratique clinique de l'efficacité du programme de dialyse. Ce type de mesure est immédiatement utilisable en HDF comme en HD. C'est une mesure reproductible et simple qui permet de garantir l'efficacité du programme de dialyse et rentre parfaitement dans le cadre des procédures de contrôle continue de qualité. A l'heure actuelle, il est impossible d'affirmer que cette mesure sera en mesure d'améliorer la survie des patients dialysés. Néanmoins, le caractère non-invasif et reproductible de ce type d'outil, devraient nous encourager à en généraliser l'utilisation sur les générateurs de dialyse et lancer des études cliniques pour juger de leur impact sur la morbidité des patients dialysés.

### Références

1. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Feb;20(2):285-96.
2. European Best Practice Guidelines Expert Group on Hemodialysis, European Renal Association. Section II. *Haemodialysis adequacy*. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 7: 16-31.

3. Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petitclerc T, Zucchelli P. Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Jan;20(1):22-33.
4. Mercadal L, Ridel C, Petitclerc T. Ionic dialysance: principle and review of its clinical relevance for quantification of hemodialysis efficiency. *Hemodial Int*. 2005 ; 9 (2): 111-9.
5. Petitclerc T. Do dialysate conductivity measurements provide conductivity clearance or ionic dialysance? *Kidney Int*. 2006 ;70(10): 1682-6.
6. Polaschegg HD. On-line dialyser clearance using conductivity. *Pediatr Nephrol*. 1995;9 Suppl:59-11
7. Polaschegg HD. Automatic, noninvasive intradialytic clearance measurement. *Int J Artif Organs*. 1993; 16 (4): 185-91.
8. Manzoni C, Di Filippo S, Corti M, Locatelli F. Ionic dialysance as a method for the on-line monitoring of delivered dialysis without blood sampling. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11(10):2023-30.
9. Mercadal L, Du Montcel ST, Jaudon MC, Hamani A, Izzedine H, Deray G, Bene B, Petitclerc T. Ionic dialysance vs urea clearance in the absence of cardiopulmonary recirculation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 (1): 106-11.
10. Di Filippo S, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Dell'Oro C, La Milla V, Tentori F, Crepaldi M, Bigli MC, Locatelli F. Ionic dialysance allows an adequate estimate of urea distribution volume in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2004;66(2):786-91.
11. Gotch FA, Panlilio FM, Buyaki RA, Wang EX, Folden TI, Levin NW. Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance. *Kidney Int Suppl*. 2004;(89):S3-S24.
12. M Gross, A Maierhofer, L Senecal, C Tetta, B Canaud. On-line Clearance Measurement In High Efficiency Hemodiafiltration. Submitted 2006.

# Dialysance ionique et dose de dialyse

**Coevoet B., Albadawy M., Mustel J., Jaber W., Chlih B.**

Service de Néphrologie, Centre hospitalier, Saint Quentin

Sous l'angle de son évaluation ou de sa dispensation, la question de la dose de dialyse demeure imparfaitement résolue. Habituellement, la dose de dialyse à "administrer" est représentée par l'index normalisé  $Kt/V$ , dont on attend qu'il soit supérieur à une valeur donnée lorsqu'il est évalué. Cet index a été défini par Gotch, il y a une vingtaine d'années en raison de l'incapacité pratique à mesurer de façon précise et répétée la clearance du système d'épuration. Il s'agit d'un artifice mathématique évaluant le rapport entre le volume réellement épuré et le volume théorique à épurer, défini à partir de la décroissance logarithmique de l'urée durant la séance de dialyse. Cet index permet de s'abstenir de mesurer la clearance du système d'épuration. L'apport du  $Kt/V$  a été indéniable pour progresser dans l'administration d'une dose souhaitée de dialyse. A grande échelle, il a permis des études de morbidité. Néanmoins, un certain nombre d'études montre qu'au niveau individuel près de 20 % des patients n'atteignent pas une dose minimum souhaitable, c'est à dire celle au dessous de laquelle la morbidité augmente (1).

L'utilisation d'un index normalisé comme dose standardisée de dialyse est actuellement remise en cause. Lowrie souligne l'importance d'obtenir un index normalisé plus élevé chez les patients maigres que chez les patients obèses pour rester dans un même risque de morbidité (2). Il souligne aussi l'importance d'augmenter cet index chez les obèses pour améliorer leur morbidité. Il propose plus simplement de prescrire la dose de dialyse en terme de volume à épurer en rapport avec la morphologie du patient.

Les causes de non obtention d'un index normalisé minimum chez les patients sont multiples : variations ou erreurs dans les méthodes de prélèvement, imprécision des dosages biologiques, variation dans l'instant du prélèvement, absence de possibilité d'analyser chacun des paramètres constitutifs des  $Kt/V$ , non prise en compte du rôle précis des intervenants dans la réalisation de la séance, dans les gestes techniques, dans les dosages. Enfin, la mesure du  $Kt/V$  n'est en général exécutée qu'une fois par mois. En terme de démarche analytique et qualitative, l'obtention d'un  $Kt/V$  adéquat ne signifie pas forcément le caractère adéquat de chacun des trois éléments le constituant. A titre d'exemple, il est possible d'obtenir un  $Kt/V$  équilibré supérieur à 1.2 chez une patiente de 40 kg avec un dialyseur de 2m<sub>2</sub> sur 4 heures malgré une recirculation de l'accès vasculaire de 30 à 40 % et donc de passer à coté d'une pathologie significative. Inversement, la notification d'un  $Kt/V$  élevé peut tenter le malade ou le médecin de diminuer le temps de dialyse, effectivement possible en terme d'épuration des petites molécules, mais délétère en terme d'épuration des moyennes molécules (3). Enfin le  $Kt/V$  présente un degré élevé de variabilité lié non seulement aux variations des clearances d'épuration ou à celles du temps réellement effectué mais aussi aux variations du volume d'eau totale du patient (4).

La mesure de la dialysance ionique (D) actuellement disponible en routine sur de nombreux générateurs de dialyse est probablement une réponse aux questions posées par l'évaluation classique de la dose de dialyse.

Il a été montré que la dialysance ionique (D) était le parfait reflet de la clearance de l'urée (5), elle permet donc une mesure directe du paramètre K du Kt/V, paramètre qui avait été abandonné il y a 20 ans, car très variable selon les conditions de la séance et dont les valeurs théoriques in vitro sont très éloignées des valeurs obtenues en pratique in vivo.

Néanmoins la mesure d'un paramètre n'a cependant d'intérêt que si elle peut être comparée à une valeur de référence. Dans une démarche d'utilisation de la dialysance ionique pour pouvoir calculer la dose de dialyse administrée, il est donc nécessaire de définir pour chaque dialyseur utilisé un référentiel dans des conditions idéales et parfaitement définies (débit sang suffisant et précis, absence de recirculation, débit dialysat, sens de circulation du dialysat, conditions rhéologiques standards et anticoagulation efficace).

Ce référentiel peut être établi pour chaque dialyseur à partir d'un pool de valeurs moyennes de dialysance observées pendant un certain nombre de séances, assurées avec un débit sang et dialysat fixes, chez des patients stables avec un taux d'hémoglobine à 11 g/dl et avec un accès vasculaire d'un débit supérieur à 600 ml/min, piqué en double aiguille et sans recirculation. A partir des valeurs moyennes relevées lors de chaque séance, il est possible de calculer le coefficient de perméabilité in vivo de la membrane utilisée ( $K_0A$ ) et d'en déduire une valeur de dialysance attendue selon différents débits sang. Dans notre expérience, les valeurs de référence sont définies à partir de 15 séances réalisées chacune chez trois patients répondant aux conditions basales précédemment définies. Un recueil informatique de multiples séances permet aussi de créer un référentiel.

Pour l'infirmière ou le patient, la comparaison de la valeur observée à un instant T avec la valeur de référence permet de situer cet instant de la séance de dialyse dans une situation de conformité technique si cette valeur est obtenue. Dans le cas contraire, elle permet de rechercher, dès la première heure de séance et à chaque séance, la cause de non conformité technique à partir d'un algorithme de gestion de non conformité. La mise en place d'un seuil d'alarme de la dialysance sur certains générateurs (par exemple - 10 % de la valeur de référence) permet de rendre le système plus performant sans intervention humaine.

Par ordre de fréquence, les non conformités sont d'abord en lien avec des débits insuffisants de l'abord vasculaire avec éventuellement des recirculations sur fistule ou surtout sur cathéters centraux (6,7). Dans ces situations suspectées, la recherche de signes indirects de recirculation sur la courbe de variations du volume plasmatique par méthode colorimétrique (8), la mesure de la recirculation ou du débit de l'accès vasculaire en séance par méthode ultrasonique, thermique ou par la dialysance (9) sont alors particulièrement pertinentes pour les confirmer. Ensuite, viennent les erreurs de programmation des débits sang ou dialysat, les erreurs de positionnement des lignes ou aiguilles, les diminutions de surface effective par coagulation partielle des membranes, les erreurs de dispensation ou de prescription (10). Les modifications rhéologiques induites par une polyglobulie ou une anémie sont aussi à prendre en compte. Un seuil de variation de 10 % semble suffisant dans notre expérience pour détecter et diagnostiquer des anomalies significatives, la baisse physiologique de la dialysance liée à l'ultrafiltration et au colmatage des fibres au cours de la séance étant d'environ 5 %.

Intégrée dans une démarche d'assurance qualité, la mesure de la dialysance réalisée à chaque séance permet aussi un progrès significatif des résultats mais aussi des opérateurs, attirant de façon pédagogique l'attention sur l'ensemble des conditions nécessaires à mettre en œuvre dans la réalisation d'une séance. Dans un centre lourd recevant des patients à haute comorbidité, la dialysance est inférieure à la référence dans 4 à 6 % des séances et traduit une anomalie des conditions optimales et nécessaires à la réalisation de la séance. La mesure de la dialysance devient donc un outil pertinent pour détecter un dysfonctionnement des accès vasculaires et devient un des éléments de leur surveillance. Elle permet peut-être aussi de décider du moment idéal de l'angioplastie dans les sténoses d'accès vasculaire. La dialysance est aussi un excellent outil pour évaluer la préparation des membranes de dialyse et leur anticoagulation (11). Une fois la dialysance mesurée, le produit (Dt) de la dialysance (D) par le temps réel (t) de la séance obtenu aussi à partir du générateur, permet d'évaluer un volume d'eau plasmatique épuré par séance soit un équivalent de la composante Kt du Kt/V. Si le médecin prescrit la dose de dialyse comme une valeur à épurer (V), soit à partir de formules an-

thropométriques (Watson, Humes) ou à partir de la surface corporelle, la comparaison du Kt au volume à épurer permet de déterminer la conformité de prescription de la séance. Avec les systèmes de calcul des générateurs permettant d'anticiper le Dt final à partir des premières mesures, il est facile en prolongeant le temps de la séance, d'obtenir une conformité de prescription, même en cas de non conformité technique, ou malgré elle, et donc de rentrer dans une démarche d'assurance qualité de la dose de dialyse.

L'introduction d'une prescription de volume à épurer est simple d'utilisation et assure une bonne correction des non conformités. Elle permet de lever aisément la problématique des 15 à 20 % de séances où un Kt/V minimum n'est pas obtenu et, s'il ne l'est pas, d'en connaître la cause et le remède par une analyse assez simple.

Le calcul du rapport entre le produit Dt et le volume prescrit permet d'obtenir un index Dt/V qu'il sera intéressant de comparer au Kt/V mesuré de façon traditionnelle afin de s'assurer de la conformité scientifique de la séance. De plus, le rapport entre Dt et le Kt/V permet de définir un volume de distribution qu'il pourrait être intéressant de comparer à un volume de distribution de l'urée mesuré par d'autres méthodes (12).

En prescrivant la dose de dialyse comme un volume à épurer bien défini, la mesure du produit Dt permet de s'affranchir de l'interprétation difficile de la mesure du Kt/V. En effet, le résultat de cette dernière mesure n'est disponible pour l'opérateur qu'après la séance. Il implique en même temps l'analyse de trois paramètres par les trois acteurs de la dialyse (médecin, infirmière, malade), ce qui est de réalisation difficile en pratique. A l'inverse de la mesure du Dt/V disponible pendant la séance, l'analyse très difficile du Kt/V rend probablement compte d'une démarche d'assurance qualité imprécise et donc de la persistance du pourcentage élevé de non conformité de la dose de dialyse.

La prescription d'un volume d'épuration à atteindre et la mesure de la dialysance permettent rapidement d'obtenir une meilleure conformité des séances de dialyse, une correction durant la séance pour obtenir la dose de dialyse prescrite. Il permet surtout de connaître dès son apparition un dysfonctionnement, son étiologie puis sa correction

éventuelle. L'utilisation de la dialysance ionique et la mesure du volume épuré permettent de modifier la façon de prescrire la dialyse et de s'adapter immédiatement aux nouveaux référentiels de la littérature (13).

L'utilisation de la dialyse ionique permet au malade et aux soignants une meilleure connaissance technique de la dialyse, et ceci de façon objective et mesurable. Elle permet l'ajustement au mieux d'une prescription personnalisée de la dose de dialyse selon le patient, sa morphologie, sa pathologie. Elle permet, par les automatismes des machines, de libérer l'infirmière d'une surveillance subjective et peu précise.

Il s'agit d'une mesure qui demeure indispensable dans le temps et qui peut entrer dans la "culture" d'un service pour maintenir dans la durée la qualité de l'épuration. Elle reste encore de faible diffusion, probablement en raison de la contrainte de l'élaboration d'un référentiel, mais aussi d'une interface utilisateur-machine encore peu pratique et peu accessible. Elle demeure encore trop souvent envisagée comme une mesure en option et non comme le paramètre fondamental de la séance de dialyse (14). Pour être introduite à l'échelle d'un centre, elle nécessite un investissement humain, mais qui est source de progrès.

La dialysance ionique permet au néphrologue de terrain de pratiquer la qualité "d'en bas", condition indispensable et nécessaire pour approcher la qualité "d'en haut", celle proposée par les recommandations scientifiques. Elle permet une approche plus pragmatique et pratique de la dose de dialyse, ce qui en fait un facteur majeur d'amélioration de la pratique médicale en dialyse.

### Références

- 1- NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: update 2000. *Am J Kidney Dis.* 2001 ;37:57-564.
- 2- Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62: 1891-7.
- 3- Chesterton LJ, Priestman WS, Lambie SH, Fielding CA, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Continuous online monitoring of ionic dialysance allows modification of delivered hemodialysis treatment time. *Hemodial Int.* 2006;10:346-50.

## Chapitre 2 - Dialysance ionique : un nouveau regard sur la séance d'hémodialyse

- 4- Lambie SH, Taal MW, Fluck RJ, McIntyre CW. Analysis of factors associated with variability in haemodialysis adequacy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:406-12.
- 5- Mercadal L, Petitclerc T, Jaudon MC, Bene B, Goux N, Jacobs C. Is ionic dialysance a valid parameter for quantification of dialysis efficiency? *Artif Organs.* 1998;22:1005-9.
- 6- Jaber W, Albadawy M, Kanho K, Vernon P, Chlih B, Coevoet B. Performance of central catheters on the filtration yield measured by ionic dialysance. *Nephrologie* 2001;22:417-20.
- 7- Pannu N, Jhangri GS, Tonelli M. Optimizing dialysis delivery in tunneled dialysis catheters. *ASAIO J.* 2006;52:157-62.
- 8- Mercadal L, Coevoet B, Albadawy M, Hacini S, Bene B, Deray G, Petitclerc T. Analysis of the optical concentration curve to detect access recirculation. *Kidney Int.* 2006;69:769-71.
- 9- Mercadal L, Hamani A, Bene B, Petitclerc T. Determination of access blood flow from ionic dialysance: theory and validation. *Kidney Int.* 1999 ;56:1560 -5.
- 10- Petitclerc T, Coevoet B. Ionic dialysance and quality control in hemodialysis] *Nephrologie.* 2001;22:191-7
- 11- Lavaud S, Paris B, Maheut H, Randoux C, Renaux JL, Rieu P, Chanard J. Assessment of the heparin-binding AN69 ST hemodialysis membrane: II. Clinical studies without heparin administration. *ASAIO J.* 2005 ; 51:348-51.
- 12- Teruel JL, Merino JL, Fernandez-Lucas M, Tenorio MT, Rivera M, Marcen R, Ortuno J. Urea distribution volume calculated by ionic dialysance. *Nefrologia.* 2006;26:121-7.
- 13- Lowrie EG, Li Z, Ofsthun NJ, Lazarus JM. Evaluating a new method to judge dialysis treatment using online measurements of ionic clearance. *Kidney Int.* 2006;70:211-7.
- 14 Rault R. Ionic dialysance. *Int J Artif Organs.* 2003 ;26:1045-7.

# Dialysance ionique : assurance qualité pour le patient hors-centre

**Philippe Chauveau, Claude Desvergnès, Nicole Larroumet**  
AURAD-Aquitaine, Bordeaux

Depuis maintenant plusieurs années, la mesure de la dialysance ionique en ligne sur les générateurs est disponible. Les KDOQI comme les EBPG, recommandent une quantification de la dose de dialyse mensuellement. La mesure en ligne de la dialysance ionique (DI) permet une surveillance à chaque séance.

Depuis l'apparition du Diascan (initialement sur les générateurs Intégra des Laboratoires Hopsal), nous avons fait le choix d'utiliser cette approche sur tous les générateurs mis à la disposition des 470 patients hémodialysés en unité d'autodialyse ou à domicile (Intégra et Innova de Hopsal, AK200S de Gambro). Le recueil des mesures de DI fait désormais partie de la pratique quotidienne au même titre que le relevé de la pression veineuse. Nous avons synthétisé l'ensemble des points qui en font un outil indispensable de l'assurance-qualité pour le patient hors centre, à partir de l'expérience du centre de Bordeaux.

## **Présentation de l'AURAD-Aquitaine Bordeaux, typologie des patients, formation des infirmières**

140 à 150 patients sont dialysés dans les 10 unités d'autodialyse dépendant de Bordeaux. Trois unités proposent des séances nocturnes pour les patients qui travaillent. La majorité des patients est adressée par le CHU. L'âge moyen est de 57 ans, 54 ans à la mise en dialyse. Sept patients sont dialysés à domicile. A leur sortie du centre de l'hôpital, les patients passent par une unité de formation. Toutes les unités, y compris celle de formation sont gérées par des infirmières libérales. Une infirmière a en charge 4 à 6 patients en autodialyse assistée, 4 en formation.

## **Le rôle de l'infirmière : formation et aide à la surveillance**

La mesure en temps réel de la DI permet d'illustrer la notion de qualité de dialyse et de points particuliers à surveiller ainsi que la recherche de causes possibles de baisse inhabituelle de la dialysance : recirculation, coagulation partielle, circulation à courant, mauvaise préparation du dialyseur ...

Le relevé ou le recueil des valeurs de DI, en les comparant aux valeurs habituelles du patient, permet de détecter rapidement tout problème et d'en aviser le médecin.

## **Formation du patient**

Les critères de dialyse adéquate et la notion de Kt/V restent souvent difficiles à comprendre. L'intégration de ces données dans la formation pratique favorise la compréhension. Le patient peut expérimenter le lien entre débit sang et dialysance. En reportant lui-même les valeurs sur le cahier, il est à même de détecter un problème (abord vasculaire, coagulation). Ceci est particulièrement utile pour le domicile.

## **Information du patient, modification de la technique**

Cette compréhension de la relation à la qualité de la dialyse permet au médecin d'illustrer toute modification nécessaire (augmentation du débit sang, changement de dialyseur, augmentation du temps de dialyse) en raison d'une quantité de dialyse insuffisante et ainsi de la faire mieux accepter.

## **Surveillance du patient, consultation**

Le cahier de dialyse a été reformulé afin de pouvoir noter à chaque séance les mesures de dialy-

sance minimum et maximum ainsi que les valeurs de K et de Kt/V en fin de séance. La moitié des antennes bénéficie en plus d'un recueil informatisé des données de la séance grâce au logiciel Dialmaster et maintenant Exalis qui fonctionne aussi bien à partir des générateurs Hospal que des générateurs Gambro. Au cours de la consultation mensuelle, le médecin peut facilement passer en revue les résultats des mesures en ligne et les comparer au bilan mensuel et au calcul du spKt/V. Pour les patients traités dans les unités informatisées, un format d'impression spécifique donne un tableau regroupant pour chaque séance les valeurs de PA, PV, débit, UF, durée effective, DI min et max, K, Kt/V.

### Contrôle qualité

Dialysance "in vivo" des dialyseurs utilisés.

Le recueil informatisé a permis de pooler des milliers de mesures et d'établir un référentiel de dialysance des dialyseurs utilisés à l'AURAD en fonction du débit sang. Les résultats sont présentés au cours des réunions de formation tri-annuelle des IDE.

### Rapport par antenne

La mise en place actuelle d'un réseau sécurisé ADSL doit permettre un rapport par antenne et par patient à partir de la mesure du DtT/V et de son recueil via le logiciel Exalis. Ce contrôle qualité peut être fait par le médecin au cours de la visite d'antenne sur l'ordinateur local. Actuellement nous présentons au cours des réunions les valeurs issues du bilan biologique (calcul du spKt/V) en terme de contrôle qualité par antenne, associé aux autres éléments du contrôle qualité (anémie, acidose, phosho-calcique, nutrition).

### Conclusions

Avantages : La mesure de la DI favorise l'autonomie et la formation du patient. Elle permet de suivre l'efficacité du traitement et d'être plus réactif en cas de problème. Elle favorise l'acceptation par le patient des modifications de protocole.

Inconvénients : le recueil en ligne laisse supposer que le médecin peut être alerté à tout instant en cas d'anomalie, ce qui n'est pas toujours le cas en hors-centre. Il peut se poser un problème de responsabilité. Il faudrait intégrer au logiciel un système d'alerte à partir de fourchettes à définir pour chaque patient. Le recueil "manuel" peut être une contrainte supplémentaire pour l'IDE si le patient n'est pas autonome en dialyse assistée.

### Bibliographie

*Locatelli F, Buoncristiani U, Canaud B, Kohler H, Petittclerc T, Zucchelli P. Dialysis dose and frequency. Nephrol Dial Transplant 2005, 20: 285-296.*

*Di Filippo S, Pozzoni P, Manzoni C, Andrulli S, Pontoriero G, Locatelli F. Relationship between urea clearance and ionic dialysance determined using a single-step conductivity profile. Kidney Int 2005, 68 : 2389-2395.*

*Petitclerc T, Coevoet B. Dialysance ionique et contrôle qualité en hémodialyse. Nephrologie 2001, 22 : 191-197*

*Petitclerc T, Bene B, Jacobs C, Jaudon MC, Goux N. Non-invasive monitoring of effective dialysis dose delivered to the haemodialysis patient. Nephrol Dial Transplant 1995, 10 : 212-216.*

# Analyse de la courbe de volume plasmatique par mesure optique pour détecter la recirculation

**Lucile Mercadal, Bruno Coevoet, Mahen Albadawy, Sabria Hacini, Bernard Béné, Gilbert Deray, Thierry Petitclerc**

Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris  
Hôpital de Saint Quentin  
Gambro HIMM

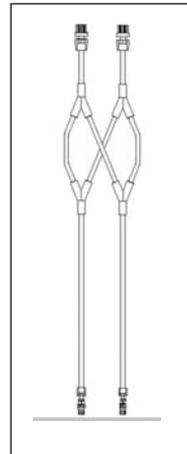
La recirculation d'accès vasculaire est un signe tardif de dysfonctionnement de fistule qui se produit quand le débit de l'accès vasculaire devient inférieur au débit du circuit sanguin extracorporel et tout particulièrement en cas de sténose en aval de l'aiguille veineuse. Différentes techniques de mesure de recirculation et de débit de fistule sont disponibles, la mesure du débit permettant un dépistage précoce des problèmes d'accès vasculaires, même si quelquefois débattu.

Nous décrivons l'aspect particulier que prend la courbe de volume plasmatique évalué par mesure optique pendant la mesure de dialysance ionique en présence de recirculation d'accès vasculaire. Cet aspect est défini par l'apparition de variation brutale de la densité optique de 3% ou plus, visible à l'œil nu, dans le sens positif ou négatif, ne durant pas plus de 4 minutes et apparaissant de façon concomitante aux paliers de conductivité du dialysat nécessaires aux mesures de dialysance ionique. Cette variation pouvait être reliée à la recirculation d'accès vasculaire ce que nous avons démontré par des manœuvres d'inversion de lignes de dialyse. Sur une surveillance de fistule artérioveineuse, l'apparition d'un tel aspect indique invariablement la présence d'une sténose serrée. Dans notre expérience, la fistulographie doit être rapidement réalisée une fois cet aspect mis en évidence.

Nous présentons le résultat des manœuvres d'inversion de lignes et le résultat du suivi de la cohorte de patients dialysés à l'hôpital de Saint Quentin.

## Manœuvres d'inversion de lignes

Les manœuvres d'inversion de lignes ont été réalisées à l'aide d'un croisillon de ligne (figure 1) permettant une inversion sans arrêt de la pompe à sang. La courbe de volume plasmatique n'était ainsi pas interrompue pendant la manœuvre. La recirculation induite était mesurée par le Transonic® (HD01, Itasca, NY). De façon concomitante, la courbe de volume plasmatique était enregistrée par l'Hemoscan® et le CritLine® (In-Line Diagnostics Corporation, Farmington, Utah). Les pics étaient reproduits de façon constante et certaine pour une recirculation de plus de 20% (figure 2), de



façon plus aléatoire entre 10 et 20% et n'étaient jamais observables en dessous de 10% de recirculation (figure 3). La courbe du CritLine® ne permettait pas de façon certaine de détecter les pics.

*Figure 1 :  
croisillon de ligne permettant  
l'inversion des lignes sans  
arrêt de pompe à sang ni dé-  
connection des lignes.*

## Surveillance d'accès vasculaire

L'équipe de Saint Quentin a revu, sur une période de 1 an, l'ensemble des séances de dialyse avec recirculation identifiée par le Transonic®. La surveillance par le Transonic était effectuée une à deux fois par mois pour tous les patients. Vingt trois

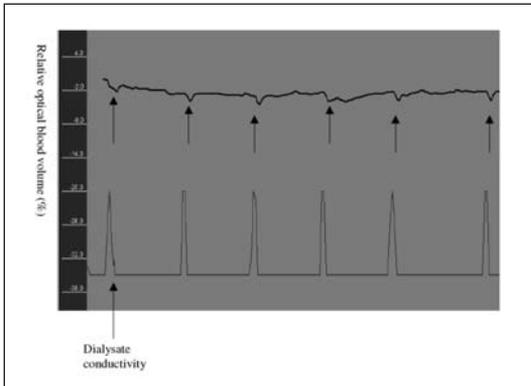


Figure 2 : Pics de la courbe de volume plasmatique se produisant lors de chaque palier de la conductivité du dialysat lié à la mesure de dialyse ionique.

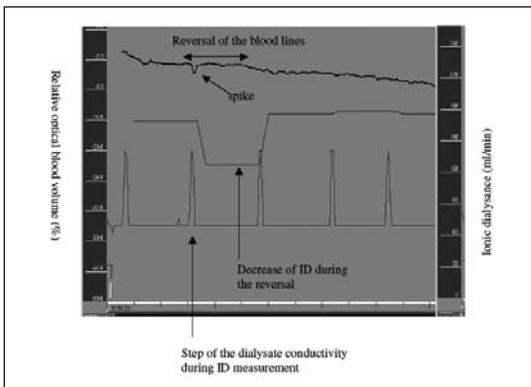
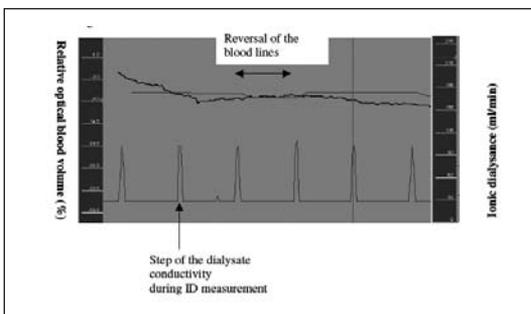


Figure 3 : Manœuvre d'inversion de ligne pendant une mesure de dialyse ionique. Le Transonic ne met pas en évidence de recirculation en sens normal et une recirculation de 22% en sens inversé. La dialysance est de 179 ml/min en sens normal et 136 ml/min en sens inversé. Les pics apparaissent en position inversée et disparaissent lors du retour à la position normale.



séances avec recirculation ont été identifiées sur 16 patients. Sur ces 23 séances avec recirculation, 18 séances avaient des pics clairement identifiables (tableau 1). Les pics étaient clairement identifiables sur toutes les séances avec plus de 20% de recirculation (13/13) et n'étaient pas observables pour les séances avec recirculation de moins de 10%. Pour les séances avec recirculation entre 10 et 20%, les pics étaient identifiables pour 5 séances sur 7. Tous les patients avec recirculation ont bénéficié d'une fistulographie et présenté tous une sténose sur le versant artériel ou veineux (tableau 1).

### Discussion

Nous avons décrit un aspect particulier de la courbe de volume plasmatique mesuré par densité optique qui permet d'affirmer la présence d'une recirculation de l'accès vasculaire. Cet aspect est hautement spécifique. Il permet de détecter les recirculations d'accès supérieures à 20% avec une très haute sensibilité. Pour les recirculations entre 10 et 20%, la sensibilité est moindre. Les recirculations en dessous de 10% n'induisent pas de pic.

Ces pics sont probablement une sorte d'artéfact de la courbe de volume plasmatique non relié à une modification réelle du volume plasmatique du patient. En effet la modification observée n'est pas dans le même sens que la variation du volume plasmatique susceptible d'être induite par la variation de l'osmolalité plasmatique liée à la modification de la conductivité du dialysat : le changement de la conductivité du dialysat pendant la mesure de dialyse ionique peut induire un changement du transfert de sodium. En absence de recirculation, ce changement de transfert de sodium est dilué dans l'eau totale et ne peut modifier de façon significative l'osmolalité plasmatique et donc la répartition de l'eau dans le secteur sanguin sur la durée de 2 minutes du palier. En présence de recir-

Figure 4 : Manœuvre d'inversion de ligne pendant une mesure de dialyse ionique. Le Transonic ne met pas en évidence de recirculation en sens normal et 9% en sens inversé. La dialysance ionique est de 220 ml/min en sens normal et 215 ml/min en sens inversé. Aucun pic n'est détectable en position inversée.

## Analyse de la courbe de volume plasmatique par mesure optique pour détecter la recirculation

culution, la modification du transfert sodé peut être suffisante pour provoquer sur le secteur sanguin en recirculation une modification de la répartition hydrique. En cas de palier positif (figure 2), le transfert diffusif de sodium induit un transfert d'eau du secteur intracellulaire vers le secteur plasmatique et on devrait observer une augmentation du volume plasmatique. Or la mesure de densité optique indique une diminution du volume plasmatique.

Au total, sur les moniteurs équipés de la mesure de la dialysance ionique et de celle du volume plasmatique par densité optique, la détection de pics sur la courbe de volume plasmatique de façon concomitante aux mesures de dialysance indique de façon certaine une recirculation d'au moins 10%. Ces pics sont constants pour une recirculation de plus de 20%, plus variables entre 10 et 20% et absents en dessous de 10%. Leur détection impose la réalisation d'une fistulographie.

Patients	recirculation	spike	Access blood flow rate (ml/min)	angiogram
1	10%	yes	220	distal stenosis
1	25%	yes	180	Proximal stenosis
2	17%	no	200	Proximal stenosis
3	20%	yes	290	Proximal stenosis
4	31%	yes	300	Proximal stenosis
5	40%	yes	160	distal stenosis
5	18%	inconstant	300	Venous stenosis
6	24%	yes	1170	Inversion of the needles on the loop
7	28%	yes	Measurement impossible	Venous stenosis
8	17%	yes	230	Proximal stenosis
9	30%	yes	130	Venous stenosis before stent
10	37%	yes	80	Venous stenosis
11	33%	yes	250	Venous stenosis
12	29%	yes	255	Double stenosis, proximal and venous
12	24%	yes	180	Recurrence of double stenosis
13	4%	no	300	Distal stenosis
14	20%	yes	160	Proximal stenosis
15	10%	yes	140	Distal stenosis
15	22%	yes		Distal stenosis
16	8%	inconstant	Not performed	Proximal stenosis
16	32%	yes	410	Proximal stenosis
16	7%	no	Not performed	Not performed
16	36%	yes	270	Proximal stenosis

Tableau 1 :

Analyse de la présence de pics sur les séances avec recirculation détectée par Transonic et conséquence sur la fistulographie. Surveillance des abords vasculaires dans le service de Saint Quentin sur une période d'un an : 23 séances avec recirculation sur 16 patients par la mesure du Transonic réalisée 1 à 2 fois par mois pour chaque patient. Pics constants pour une recirculation de plus de 20%, inconstants entre 10 et 20% et non présents en dessous de 10%.

# Dialysance ionique et surveillance de l'abord vasculaire

**Frank Le Roy, Mélanie Hanoy, Olivier Drouineau et Michel Godin**

Service de Néphrologie, CHU de Rouen

La surveillance de l'abord vasculaire du patient hémodialysé est un point clé de sa prise en charge. Les complications de l'abord vasculaire sont responsables d'un grand nombre d'hospitalisations, et influencent directement la morbi-mortalité du patient.

La lésion responsable de la plupart des dysfonctionnements est la sténose, secondaire au développement d'une hyperplasie néo-intimale. Ces sténoses, dans 90 % des cas, font le lit de la thrombose. Par conséquent, l'objectif de la prise en charge est la détection de la sténose avant la survenue de la thrombose.

## Les recommandations

En 2001 et 2006 (1), les recommandations américaines K/DOQI placent l'abord vasculaire au centre de la prise en charge. Les épisodes thrombotiques sont érigés au rang d'indicateurs de qualité de traitement : l'incidence des épisodes thrombotiques ne doit pas dépasser 0.25 épisode/année/patient pour les fistules artério-veineuses natives (FAV) et 0.5 épisode/année/patient pour les abords vasculaires prothétiques (AVP).

Les outils de dépistage de la sténose associent la surveillance clinique, l'analyse des pressions statiques de la circulation extra-corporelle (CEC), l'écho-doppler et la mesure répétée des débits de l'abord vasculaire. Cette dernière est actuellement la méthode de choix de dépistage des sténoses (1).

**Actuellement les K/DOQI recommandent l'exploration des AVP ayant un débit inférieur à 600 ml/mn et des FAV ayant un débit inférieur à 400-500 ml/mn.**

Mc Carley (2) observe une diminution du nombre d'épisodes thrombotiques de 0.67 par la surveillance des pressions veineuses dynamiques à 0.16 lors de l'introduction des mesures de débit pour les AVP, et de 0.15 à 0.07 pour les FAV.

Malgré une augmentation du nombre d'explorations fistulographiques, le coût global de la prise en charge est réduit (3).

Ces techniques de mesure de débit sont basées sur la mesure du taux de recirculation induite par l'inversion volontaire des lignes artérielles et veineuses de la CEC pendant quelques minutes. La méthode de référence (4) est la technique de dilution ultrasonique de Krivitski (TRANSONIC). D'autres méthodes de mesure peuvent être utilisées (1).

## Place de la dialysance ionique dans la surveillance de l'abord vasculaire

En 1999, Mercadal et Petitclerc (5) valident une méthode basée sur la mesure de la dialysance ionique. Le calcul de la dialysance ionique fournit une valeur tenant compte de l'influence de la recirculation. Il est alors possible d'estimer le débit sanguin de l'abord vasculaire à partir de la mesure de la dialysance ionique pour une même valeur de débit sanguin dans le dialyseur lorsque les lignes de la CEC sont en position normale (D) puis en position inversée (Drev) selon la formule suivante :

$$Q_{av} = (D - Q_{uf}) * D_{rev} / D - D_{rev}$$

où  $Q_{av}$  est le débit de l'abord vasculaire,  $D$  la mesure de la dialysance ionique lignes en position normale,  $D_{rev}$  la mesure de la dialysance ionique en position inversée,  $Q_{uf}$  le débit d'ultrafiltration.

L'étude du débit de l'abord vasculaire par la mesure de la dialysance ionique (Qa-id) a été comparée chez 28 patients à celle obtenue par la méthode de dilution ultrasonique Qa-us (ref). Les deux méthodes sont étroitement corrélées :

$Qa-id = 1.24 * Qa-us$  ( $r^2=0.86$ ,  $p<0.0001$ ).

La différence entre Qa-id et Qa-us est de 107 ml/mn.

En 2002, la même équipe (6) montre que la mesure de débit de l'abord vasculaire par la dialysance ionique est une méthode fiable pour la détection des sténoses. Chez les patients ayant un débit inférieur à 500 ml/mn, 5 ont une sténose détectée par l'échographie (sensibilité 83%) et 3 n'ont aucune sténose (faux positifs 18%). Parmi ces 3 patients, 2 présenteront une thrombose à 1 et 3 mois suggérant qu'un Qa-id inférieur à 500 ml/mn est un meilleur facteur prédictif de thrombose qu'une sténose détectée par l'échographie.

Les mesures répétées de débit ont des limites et des inconvénients. Inconvénients techniques, car quel que soit la méthode utilisée, l'inversion des lignes est nécessaire avec le risque d'accident d'exposition au sang du personnel soignant. Avec les générateurs Integra (Hospal), cette manœuvre est évitée grâce à l'utilisation d'un croisillon placé en série sur les lignes de la CEC. Inconvénients logistiques pour la méthode de dilution ultrasonique (TRANSONIC), qui nécessite un ordinateur, un module de mesure, des capteurs à placer sur les lignes. De plus chaque mesure accapare un temps infirmier de 15 minutes. Les K/DOQI recommandent la réalisation de 2 mesures ce qui alourdit la procédure.

Enfin, bien que la sensibilité d'une seule mesure de débit soit bonne (80%), le taux de faux positifs est élevé (58%) dans l'étude de Paulson (7).

La problématique actuelle n'est pas tant de détecter toutes les sténoses que de dépister les sténoses fonctionnelles c'est-à-dire retentissant sur le débit d'épuration.

Il est difficile de définir le moment optimal de l'exploration de l'abord vasculaire : en effet la vitesse de décroissance du débit est difficilement prévisible, parfois lente et progressive, parfois rapide et brutale. Dans ce dernier cas, la mesure mensuelle de débit ne détectera pas à temps la baisse, exposant au risque de thrombose.

Ainsi la méthode idéale de surveillance de l'abord vasculaire devrait être permanente à chaque séance de dialyse, sensible et reproductible. Elle devrait mesurer l'efficacité de la dialyse plutôt que le débit de l'abord. La dialysance ionique se rapproche de ces critères : elle mesure un débit d'épuration à chaque séance et toute baisse de dialysance peut être objectivée grâce à une alarme ( en ayant préalablement élaboré un référentiel indiquant la valeur de la dialysance moyenne par dialyseur dans des conditions bien définies d'utilisation : débit de la CEC, débit dialysat, calibre des aiguilles ).

Plus récemment, Mercadal (8) observe une modification particulière de la courbe de volémie plasmatique (module Hemoscan, Hospal) témoignant d'une recirculation de l'abord vasculaire. La présence de pics positifs ou négatifs concomitants de la mesure de la dialysance ionique est pathognomonique d'une recirculation. La présence de ces pics est constante lorsque la recirculation dépasse 20%, inconstante entre 10 et 20%, absente en dessous de 10%. Cette particularité doit être connue des infirmières et des médecins afin de réaliser en urgence une exploration de l'abord.

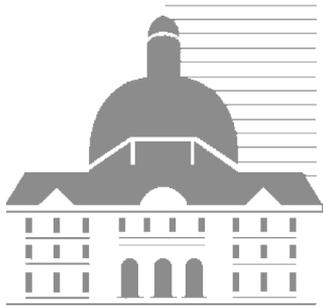
Dans notre centre, l'introduction de la mesure de débit par la dialysance ionique (module DIASCAN, générateurs Integra, Hospal France) a permis de diminuer le nombre d'épisodes thrombotiques de 0.18 à 0.06 pour les FAV et 0.24 à 0.16 pour les pontages ( 4 thromboses en 2003, aucune en 2004). A partir de 2005, la surveillance des abords a reposé simplement sur la mesure de la dose de dialyse délivrée à chaque séance (KT) évaluée par la dialysance ionique. Toute baisse répétée de 10% de la dose de dialyse délivrée faisait l'objet d'une exploration : aucune thrombose n'est survenue en 2005.

### Conclusion

La dialysance ionique est une méthode fiable de surveillance de l'abord vasculaire en hémodialyse. Toute baisse inexplicquée de sa valeur doit faire rechercher un dysfonctionnement de l'abord. Sa simplicité de mise en œuvre, sa mesure à chaque séance permet de l'utiliser en association aux mesures mensuelles de débit. La supériorité de l'association de ces deux méthodes de surveillance dans la prévention des thromboses de l'abord vasculaire en hémodialyse reste à démontrer.

## Références

1. NKF-K / DOQI. *Clinical Practice Guidelines for Vascular Access : Update 2006*. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 : S188-S306
2. Mc Carley P, Wingard RL., Shyr Y., Pettus W., Hakim R., Ikizler TA. *Vascular access blood flow monitoring reduces access morbidity and costs*. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 1164-1172
3. Wijnen E., Planken N., Keuter X., Kooman JP., Tordoir J.H.M., de Hann MW., Leunissen M.L., and van der Sande F. *Impact of quality improvement programme based on vascular access flow monitoring on costs, access occlusion and access failure*. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3514-3519
4. Krivitski NM. *Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis*. *Kidney Int* 1995; 48 : 244-250
5. Mercadal L., Hamani A., Béné B., Petitclerc T. *Determination of access blood flow from ionic dialysance : Theory and validation*. *Kidney Int* 1999 ; 56: 1560-1565
6. Mercadal L., Challier E., Cluzel P., Hamani A., Boulechfar H., Boukhalfa Z., Izzedine H., Bassilios N., Barrou B., Deray G., Petitclerc T. *Detection of vascular access blood flow from ionic dialysance*. *Blood Purif* 2002 ; 20 : 177-181
7. Paulson WD, Ram SJ., Birk CG., Work J. *Does blood flow accurately predict thrombosis or failure of hemodialysis synthetic grafts : a meta-analysis*. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 478-485
8. Mercadal L., Coevoet B., Albadawy M., Hacini S., Béné B., Deray G., Petitclerc T. *Analysis of the optical concentration curve to detect access recirculation*. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 769-771



Chapitre 3

# Transplanta- tion

# Règlementation et éthique cœur arrêté

## Alain Tenailon

Direction Médicale et Scientifique,  
Agence de la Biomédecine

La première greffe rénale interhumaine fut réalisée en Russie en 1933 par Voronov au pli de l'aîne à partir d'un donneur à cœur arrêté (DCA) mais fut suivie d'un échec rapide. La deuxième fut réalisée aux USA au pli du coude avec un décès à 48 heures du receveur ; la première greffe intra-abdominale fut aussi réalisée aux USA à partir d'un DCA, avec une survie de 6 mois. En France aussi la première greffe rénale fut réalisée à partir d'un DCA, patient guillotiné, en 1951 ; la survie des receveurs fut de 17 et 19 jours. La première greffe à partir d'un donneur vivant consentant fut réalisée en France par Kuss en 1952 avec un échec rapide. La première greffe rénale réussie en termes de survie fut réalisée en 1954 à Boston USA entre deux frères jumeaux, mettant en évidence le rôle majeur des problèmes de compatibilité pour éviter les rejets.

L'apparition d'une technique efficace d'hémodialyse entre 1962 et 63 permit de lancer la greffe rénale, compte tenu de la possibilité de recours en cas d'échec. De fait les greffes à partir de DCA vont augmenter régulièrement jusqu'aux années 68 et persister jusqu'au début des années 90. Rappelons que la première greffe cardiaque qui fut réalisée par le Pr. Barnard, en 1957, le fut à partir d'un DCA. Mais ce type de donneur allait perdre de l'intérêt car en 1959, deux équipes françaises, l'une parisienne et l'autre lyonnaise, publiaient la description d'un coma très particulier et si profond qu'il ne présentait en réanimation sous ventilation mécanique, aucune fonction de relation et aucune fonction végétative (1, 2). Ces publications allaient transformer le champ des prélèvements d'organe et de la greffe. D'abord appelé coma dépassé, puis considérée comme mort encéphalique (ME), dès les années 68 cet état fut considéré comme la

mort tout court du sujet par de nombreux pays après la publication du rapport du comité ad hoc de Harvard (3).

En France ce fut la circulaire Jeannenay qui le 24 avril 1968 établit pour la première fois dans le cadre de la réglementation, la reconnaissance de la mort encéphalique comme mort du sujet, autorisant l'arrêt des soins et les prélèvements à visée thérapeutique. Toutefois la pratique avait précédé la réglementation et en France le premier prélèvement sur sujet en état de ME eu lieu en 1963. L'apparition de la ciclosporine en 1982, permettra une extension des prélèvements et des greffes qui passeront d'environ 650 en 1982 à plus de 2400, cinq ans plus tard. Le problème du SIDA et de la sécurité sanitaire puis un scandale autour d'un prélèvement à Amiens provoquèrent une baisse brutale des prélèvements tous donneurs confondus et ont amené le gouvernement à réguler les prélèvements d'organes et les greffes. Ainsi fut préparée dès 1990 une loi de bioéthique qui ne verra le jour qu'en 1994 (4). Cette loi, pour redonner confiance à la population dans les prélèvements d'organes et de produits du corps humain à visée de thérapeutique, imposera le remplacement de France Transplant, organisme privé de type association loi de 1901 qui organisait la répartition des organes prélevés en France, par un établissement d'état, l'Établissement français des Greffes. La même loi restreindra de fait le prélèvement au sujet en ME dit à cœur battant en ne mentionnant pas le sujet à cœur arrêté. Les prélèvements d'organe à cœur arrêté, en vue de greffe, furent donc interrompus dès le début des années 90. Le renouvellement de la loi de bioéthique en 2004 gardera les mêmes bases qui de fait n'autorisent pas le prélèvement

d'organe sur DCA et substituera l'Agence de la biomédecine à l'EFG (5).

Cet état de fait, ne semblait pas représenter un handicap pour la France car les prélèvements sur DCA qui avaient été poursuivis dans d'autres pays semblaient aboutir à des résultats médiocres en termes de non fonction primaire, de retard de fonction et de durée de vie des greffons par rapport à ceux des DME (6).

L'amélioration globale, tous organes confondus, des résultats de greffe et l'extension de leurs indications, la pénurie des prélèvements sur DME ont progressivement induit une pénurie d'organe qui devient insupportable pour les patients en attente de greffe. Force est donc de trouver de nouvelles sources de donneurs. Deux possibilités, en dehors de la recherche de l'exhaustivité en matière de DME, sont ouvertes : le donneur vivant et le DCA. L'augmentation des donneurs vivants de rein est perceptible (doublement en 5 ans) et des campagnes de promotion sont en cours pour augmenter à environ 30% le taux des donneurs vivants de reins comme dans beaucoup de pays anglo-saxons.

Le deuxième chantier est celui du DCA, en effet les résultats actuellement obtenus à partir de ce type de donneurs dans d'autres pays se sont améliorés et ne diffèrent plus de ceux de DME, du moins en ce qui concerne le prélèvement rénal (6).

Pour pouvoir, en France, mettre en place les prélèvements sur DCA il fallait changer la réglementation qui ne les prévoyait pas. Cela est chose faite depuis le décret en Conseil d'Etat du 2 août 2005 qui par dérogation par rapport aux prélèvements sur DME dit à cœur battant autorise les prélèvements d'organes sur patients décédés par arrêt cardiaque et respiratoire persistant dit à cœur arrêté (7). Deux arrêtés de la même date, précisent, l'un que seuls reins et foie peuvent être prélevés sur des DCA, l'autre que tous les tissus sont prélevables sur de tels donneurs (8, 9). Le décret en dehors de l'extension de prélèvement aux DCA précise deux points fondamentaux :

- La possibilité, après le décès du patient et avant tout entretien avec les proches du défunt, de mettre en œuvre toutes les techniques nécessaires à la préservation des organes, afin de ne pas compromettre les chances de prélèvement,

tant que la volonté du défunt n'est pas connue. Ces techniques doivent, bien entendu, être immédiatement interrompues si l'entretien avec les proches révélait l'opposition du défunt à tout prélèvement.

- La mise en œuvre de prélèvements sur DCA ne peut être réalisée que dans des centres déjà autorisés à réaliser des prélèvements sur DME et à la condition expresse que ces centres aient de plus signé une convention spécifique avec l'Agence de la biomédecine concernant ce type de prélèvements sur DCA.

Par extension, du fait de cette convention, les centres qui réaliseront des prélèvements sur DCA seront tenus par la réglementation de suivre le protocole de prélèvement défini par l'Agence en collaboration avec des professionnels de terrain. Ce protocole prévoit notamment :

- La catégorie Maastricht du DCA (10) ; les prélèvements ne peuvent, dans l'immédiat, en France, être réalisés que sur les : DCA classe I (arrêt cardiaque daté de façon précise mais survenu en l'absence immédiat d'une équipe compétente de prise en charge), classe II (arrêt cardiaque survenu en présence d'une équipe compétente de prise en charge), classe IV (arrêt cardiaque survenu chez un DME) ; les DCA classe III (arrêt cardiaque après arrêt volontaire des soins) ne sont actuellement pas concernés.
- Les critères de choix des donneurs potentiels dont l'âge en particulier doit être inférieur à 55 ans et les antécédents vasculaire très limités ; les temps maximum d'ischémie chaude et froide sont précisés et un massage cardiaque devrait au mieux être assuré par une machine à masser.
- Les critères de choix des receveurs, âge inférieur à 60 ans, sans greffe antérieure et sans immunisation pour éventuellement pouvoir se passer de cross match.
- Les techniques de préservation des organes in situ, sonde de Gillot ou circulation extra corporelle (CEC).
- L'obligation de perfusion des reins explantés par une machine de perfusion pulsatile (6) pour tester leur qualité et se donner en toute sécurité un peu de temps pour la greffe ;
- Une réalisation en urgence de la greffe pour réduire l'ischémie froide à moins de 16 heures.

- Une attribution des deux reins hors règles de répartition, à l'équipe ayant réalisé le prélèvement pour réduire l'ischémie froide.

L'ensemble des textes réglementaires régissant la sécurité sanitaire sur le DME est bien entendu applicable au DCA, en particulier toute la sécurité en matière de risque de maladie infectieuse.

### Problèmes éthiques

Les questionnements éthiques particuliers soulevés par la réalisation des prélèvements sur DCA, en France, concernent :

- La définition de l'instant de la mort ; en effet l'amélioration des connaissances et des techniques de réanimation de l'arrêt cardio-circulatoire (machines à masser, coronarographie et revascularisation coronaire en urgence, CEC d'assistance, hypothermie...) reposent régulièrement le problème de la durée minimum des manœuvres de ressuscitations et de la limite des techniques à utiliser chez chaque patient avant de le déclarer décédé. En pratique, la question est de savoir quand un patient, ayant fait un arrêt cardiaque est-il mort ? Il apparaît sauf cas particulier (intoxications, hypothermie ...) que les recommandations internationales concernant la durée de la ressuscitation restent dans l'ensemble valables, à savoir qu'au delà de 30 minutes sans aucune activité cardiaque spontanée efficace, malgré la réanimation, les soins peuvent être interrompus et le sujet considéré comme décédé. Il reste néanmoins qu'il est de la seule responsabilité de l'équipe qui a pris en charge la réanimation de décider des soins à proposer et de leur durée, la survie du patient devant dans tous les cas à ce stade être l'objectif prioritaire. Il ne faut donc pas opposer sur le plan éthique la ressuscitation d'un malade ayant fait un arrêt cardio-circulatoire et une fois l'échec des manœuvres reconnu, le maintien des manœuvres de ressuscitation dans le cadre de la préservation des organes. Il est, en effet, également éthique de considérer que nombre de patients sont en attente de greffe et que de ne pas penser à assurer les conditions de prélèvement d'un sujet considéré comme décédé n'est pas éthique.
- La mise en place de techniques de préservation des organes sur un cadavre. La question est ici : peut-on mettre en place sur un cadavre, en vue de prélèvement à but thérapeutique, un matériel invasif de préservation des organes, sans connaissance au préalable du consentement au prélèvement du défunt, en pratique avant l'entretien avec les proches ? Le comité d'éthique de l'EFG en 2004 avait considéré, compte tenu d'une part du principe du consentement implicite et d'autre part de l'analogie avec les pratiques réalisées au décours de la mort encéphalique, qu'il n'apparaissait pas comme non éthique de procéder à la préservation des organes d'un cadavre et donc de mettre en place toute technique de préservation des organes avant l'entretien avec les proches. Ceci est d'ailleurs réalisé dans les mêmes conditions dans d'autres pays avec des législations proches de la notre comme l'Espagne et plus récemment le Royaume Uni. Cet avis a d'ailleurs été entendu et confirmé par le décret de 2005.
- L'approche des familles. Le problème se pose ici dans deux circonstances. La première est peu différente de celle du patient en ME, mais peut paraître choquante car le délai est très court entre le décès, son annonce et la demande de don une fois mise en place les techniques de préservation des organes. Il apparaît en pratique, au vu de l'expérience espagnole, mais aussi de la courte expérience lyonnaise que la relation avec les proches est, dans ce contexte, plutôt plus simple que pour la ME. La deuxième, plus difficile à gérer, concerne l'information à donner aux proches en cas d'arrêt cardiaque irréversible à domicile, pour justifier de la poursuite des manœuvres de réanimation et du transfert en milieu hospitalier. Un protocole a été proposé par les responsables des SAMU de France et de la Société Française de Médecine d'Urgence, basé sur les recommandations de la loi de 2005 sur les arrêts de soins dite loi Léonetti.
- La répartition des organes. Classiquement tout organe prélevé sur le territoire national est soumis à des règles de répartition strictes définies par arrêté, de façon à assurer équité, transparence et efficacité pour tous les receveurs potentiels, compte tenu de la pénurie d'organes actuelle. Dans le contexte du DCA, compte tenu de la nécessité d'une ischémie froide courte, du caractère encore expérimental de la démarche, il a été décidé, au moins dans un premier temps, d'attribuer ces reins, hors règles de répartition, à l'équipe de prélèvement. Si cette dernière peut

assurer dans le temps requis d'ischémie froide les deux greffes, elle bénéficie des deux reins, sinon elle adressera, sous contrôle du Service de régulation et d'appui, le deuxième rein à une équipe de proximité impliquée dans le DAC. L'utilisation de machines de perfusion pulsatile transportables devrait faciliter ces échanges.

- **Consentement du receveur.** Compte tenu du caractère encore expérimental de ce type de prélèvement en France, contrairement à ce qui est fait pour les autres prélèvements à critères élargis, un consentement est demandé aux futurs receveurs qui en cas d'échec restent au même niveau sur la liste nationale d'attente. Cette mesure sera probablement transitoire compte tenu des résultats excellents de ces DCA dans d'autres pays qui ne les distinguent pas des DME.

En conclusion, il semble que l'ensemble des conditions tant juridiques qu'éthiques soient réunies pour permettre la réalisation des prélèvements sur DCA en France. Un prélèvement a été réalisé à Lyon récemment avec succès. Il faut espérer que 2007 permettra de valider définitivement cette procédure et que la majorité des équipes françaises, aptes à mettre en place ce protocole, se mobilise.

### **Bibliographie**

- 1) Mollaret P, Goulon M. Le coma dépassé. *Revue de Neurologie* 1959 ; 101 :3-15
- 2) Wertheimer P, Jouvet M, Descotes J. *Press Med* 1959 ;67 :87-88
- 3) Ad Hoc Committee of Harvard medical school. A definition of irreversible coma. Report of the ad Hoc committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA* 1968;205:337-40.
- 4) Loi 94-654 du 29 juillet 1994 relative au don et à l'utilisation des éléments et produits du corps humain, à l'assistance médicale et à la procréation, et au diagnostic prénatal.
- 5) Loi 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique.
- 6) Antoine C, Cohen S, Luccioli E, Colpart J J, Cochat P. Donneurs à cœur arrêtés : une des solutions à la pénurie. *Le Courrier de la Transplantation* 2004 ;4 :1-10.
- 7) Décret N° 2005-949 du 2 août 2005 relatif aux conditions de prélèvement des organes, des tissus et des cellules et modifiant le livre II de la première partie du code de la santé publique.
- 8) Arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des organes pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé .
- 9) Arrêté du 2 août 2005 fixant la liste des tissus et cellules pour lesquels le prélèvement sur une personne décédée présentant un arrêt cardiaque et respiratoire persistant est autorisé .
- 10) Koostra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant proc* 1995;27:2893-4.

# Donneurs à cœur arrêté (DCA)

**Paredes David, Manyalich Marti, Ruiz Angel, Rodriguez-Villar Camino, Vilardell Jordi**

Servicio de Coordinacio de Trasplantament, Transplant Services Foundation, Hôpital Clinic, Universitat de Barcelone, Espagne

## 1. INTRODUCTION

Grâce aux progrès scientifiques réalisés depuis plusieurs années, la transplantation est devenue une alternative thérapeutique pour les patients qui présentent une défaillance terminale d'un organe. Elle est même, dans certains cas, la seule option possible de traitement. La seule limitation est la disponibilité d'un nombre suffisant d'organes, face à un nombre plus important de receveurs qui attendent une greffe, qui fait que les listes d'attente ont augmenté. C'est pourquoi des critères clairs assurant une distribution équitable des organes et des tissus parmi les possibles receveurs ont été établis.

Sans donneur il n'y a pas de transplantation. Cette tautologie souligne la nécessité de compter sur la solidarité d'autrui pour commencer ainsi le Nouveau Cycle Vital, qui est suivi de la mise en application de toute la technologie nécessaire à transformation de l'organe ou du tissu valable pour d'autres êtres humains en greffe. (Figure 1). Ce Nouveau Cycle Vital appliqué aux organes (rein,

coeur, foie, pancréas et poumon) a lieu environ 280 fois par an dans notre hôpital (Hôpital Clinic à Barcelone), environ 800 fois en Catalogne, environ 4000 fois en Espagne et des milliers d'occasions dans le monde entier. Concernant les tissus, (cornée, os, tendons, cartilages, artères, veines, valves cardiaques, peau, îlots pancréatiques), ce processus a lieu encore plus fréquemment.

## 2. LE DONNEUR D'ORGANES ET DE TISSUS

Nous allons considérer les groupes de donneurs suivants (Figure 2) :

### 2.1. Donneur vivant

Ceux qui donnent un tissu régénérable tel que :

- Le sang
- La moelle osseuse

Sont aussi ceux qui donnent un organe solide comme le rein, un segment de leur foie ou une portion de leur pancréas. Le don est réalisé entre proches, en particulier entre ceux qui sont génétiquement apparentés, ou entre ceux qui ont un lien émotif (couple, époux) :

- D'un organe double: un rein
- D'un organe unique: Lobe hépatique gauche pour receveurs pédiatriques principalement, ou lobe hépatique droit pour les adultes.

### 2.2 Donneur décédé ou cadavre

Par définition et selon la législation espagnole, on considère donneur toute personne décédée qui n'a pas manifesté de son vivant un refus explicite du don. Ainsi, on doit considérer toute personne décédée comme un possible donneur d'organes et/ou de tissus. La décès peut survenir par :

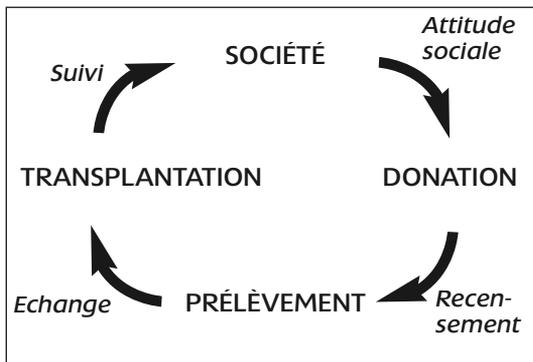


Figure 1 : le Nouveau Cycle Vital

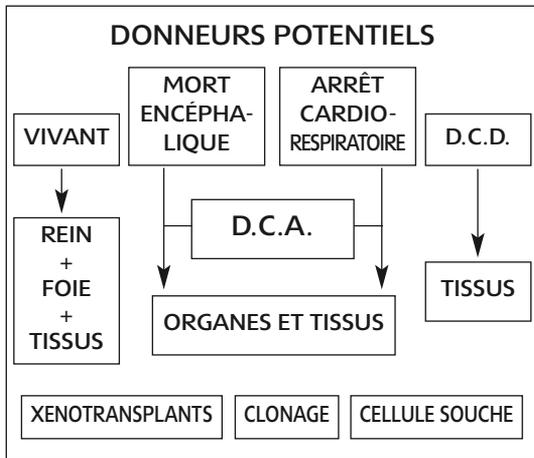


Figure 2

### 2.2.1 Arrêt Cardio-respiratoire (ACR)

C'est l'arrêt irréversible de toutes les fonctions cardio-circulatoires de l'individu.

### 2.2.2 Mort encéphalique (ME)

Elle est définie comme l'arrêt irréversible de toutes les fonctions du cerveau (incluant le tronc et les hémisphères cérébraux). Il s'agit de patients hospitalisés en réanimation ayant souffert d'une atteinte cérébrale grave par traumatisme crânien, d'une lésion cérébrale sévère post arrêt cardiaque, ou d'une maladie cérébro-vasculaire aiguë comme une hémorragie ou une thrombose cérébrale qui malgré tous les traitements et interventions mis en oeuvre, évoluent vers une situation de ME. L'arrêt de telles fonctions implique une perte complète de la capacité respiratoire et circulatoire, qui sont maintenues de façon automatique et artificielle. Dans ce groupe de donneurs il est possible de réaliser un prélèvement d'organes et de tissus.

Le groupe de patients décédés par ACR peut être classifiés en deux groupes :

#### a. Donneurs décédés en Arrêt Cardio-respiratoire

Ce groupe fait référence aux patients qui présentent un ACR et sont déclarés décédés soit par néoplasie, évolution d'une maladie terminale ou d'autre pathologie et qui ne présentent pas de contre indication au don (VIH, sepsis - infection sévère et généralisée). C'est le groupe le plus nombreux - autant en ce qui concerne les donneurs intra-hospitaliers que les donneurs extra-hospitaliers - et peuvent être considérés comme don-

neurs de tissus, avec les considérations spécifiques pour chaque cas selon la cause du décès, l'âge et l'histoire clinique.

#### b. Donneurs à cœur arrêté (DCA)

Ce terme fait référence aux patients qui présentent un ACR irréversible malgré les manœuvres de Réanimation Cardio-pulmonaire effectuées et sont déclarés décédés. Si le temps écoulé entre l'arrêt circulatoire et la mise en route de la réanimation (Temps d'ischémie chaude - TIC) est court, ils peuvent être donneurs de rein, de foie ou de poumon, et de tissus.

Selon la conférence internationale de consensus ayant eu lieu à Maastricht en 1995, 4 catégories de donneurs à cœur arrêté ont été distinguées (1, 2) (Figure 3) :

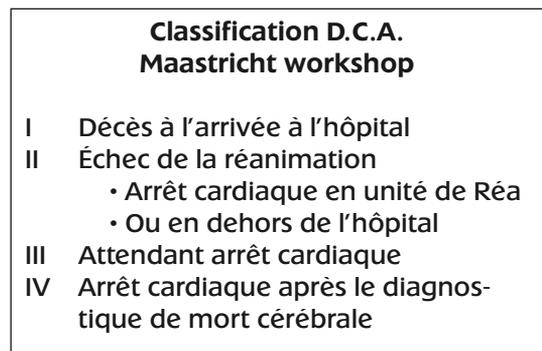


Figure 3

- I. Les donneurs sont hospitalisés en situation de décès : ce sont des personnes qui présentent un ACR dans la rue (ex : par accident, mort subite, etc.), sans que des manœuvres de réanimation soient entreprises et durant un temps méconnu de durée de l'ACR.
- II. Les donneurs qui ont subi une réanimation sans succès : ce sont des personnes qui présentent un ACR dans la rue ou à l'hôpital, qui bénéficient d'une réanimation cardio-pulmonaire sans réponse, et qui décèdent par la suite. Pour ces donneurs, il est généralement possible d'établir la durée de l'ACR et la durée de la réanimation réalisée.
- III. Des donneurs en attente d'arrêt cardiaque : ce sont des personnes avec une atteinte cérébrale très grave et irréversible mais qui n'évoluent pas en ME, pour lesquels une arrêt des soins est décidé après autorisation du don

par la famille. Il peut s'agir également de patients qui, de par leur maladie de base, ont un pronostic vital engagé à court terme et pour lesquels on attend la survenue de l'arrêt cardio-respiratoire. Cette catégorie n'est pas acceptée en Espagne ni dans la plupart des pays voisins, ce pour des raisons éthiques.

- IV. Des donneurs diagnostiqués en ME qui, à cause d'une instabilité, subissent un ACR irrécupérable.

Les catégories I et II correspondent à des patients ayant une pathologie cardiaque ou pulmonaire aiguës, ou avec un polytraumatisme sévère avec hypotension prolongée et hémorragie. Ces deux catégories sont dénommées "non contrôlées" car elles ont lieu généralement dans la rue. Les catégories III et IV sont dénommées "contrôlées" car il s'agit toujours de personnes hospitalisées en réanimation.

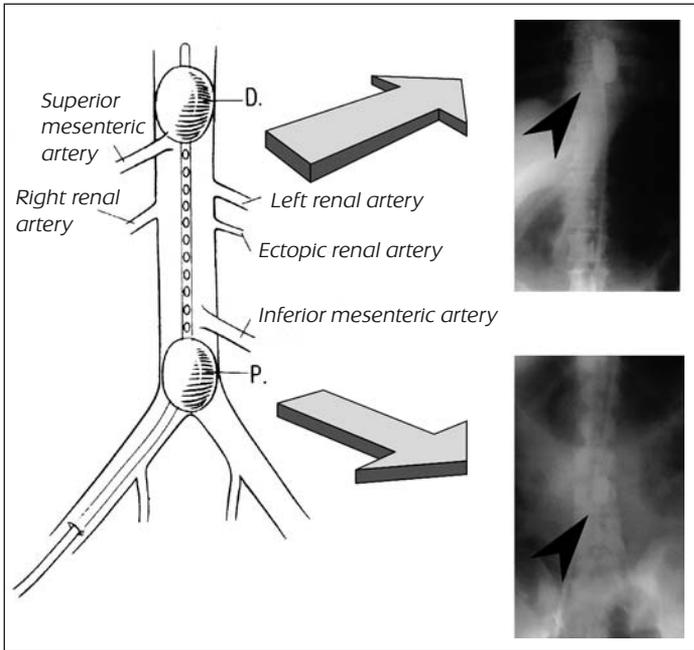
Les donneurs à cœur arrêté constituent une source importante d'organes pour la greffe et peuvent permettre une augmentation du nombre total de donneurs entre 7% et 40% en fonction du pays, de la législation et de l'organisation des hôpitaux. Les équipes les plus actives en Espagne en ce qui concerne les prélèvements à cœur arrêté, à part le notre à l'Hôpital Clinic à Barcelone, sont l'Hôpital Clínico San Carlos de Madrid et l'Hôpital Juan Canalejo de la Corogne (Galicia). La législation espagnole en transplantation autorise le prélèvement sur ce type de donneurs, comme dans d'autres pays de notre entourage (Pays-Bas, Belgique, Royaume Uni, et Autriche). La France et l'Italie l'ont récemment fait.

Dans notre centre, les critères pour accepter un donneur à cœur arrêté, outre les critères généraux pour tout donneur d'organes sont les suivants : DCA catégories II ou IV, âge inférieur à 65 ans et un TIC total inférieur à 150 minutes dans lequel le temps initial passé entre l'arrêt cardiaque et l'initiation de la réanimation cardio-pulmonaire est inférieur à 30 minutes). Les contre-indications absolues pour le don d'organes en DCA sont : VIH positive, sepsis - infection sévère et généralisée, néoplasie active, infection par le virus de l'hépatite B ou C et polytraumatisme sévère avec affection abdominale ou thoracique qui rend impossible toute manœuvre de préservation d'organes.

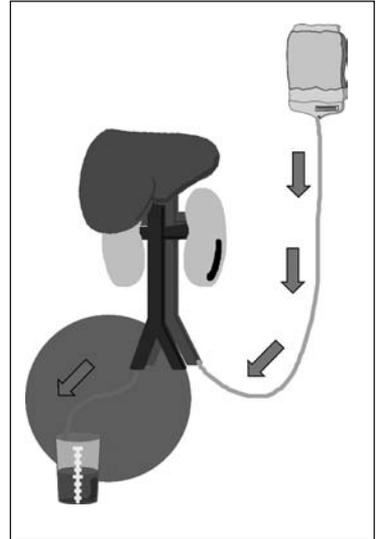
La procédure de donneur à cœur arrêté peut seulement commencer une fois que la mort a été diagnostiquée par l'équipe médicale responsable de la réanimation du patient, et seulement après enregistrement électrocardiographique objectivant l'asystolie. C'est seulement à partir de ce moment que le patient décédé peut être considéré un donneur potentiel. Premièrement, la ventilation mécanique ainsi que le massage cardiaque externe sont repris dans le but de maintenir une bonne perfusion des organes. Pour assurer une anti-coagulation de la sang et éviter la formation de thrombus, le donneur est héparinisé. Simultanément, on fait des prises de sang pour mener une exploration analytique et pour réaliser les déterminations sérologiques. Après, grâce à une dissection chirurgicale et la canulation des vaisseaux fémoraux, on obtient un accès vasculaire dans le but de commencer la perfusion des organes abdominaux. A ce moment il est nécessaire de calculer le TIC de la façon la plus exacte possible, entre le moment de l'arrêt cardiaque et le commencement des manœuvres de réanimation cardio-pulmonaire. Par ailleurs, il faut calculer le temps entre le début de la réanimation cardio-pulmonaire et le début de la perfusion des organes.

Durant les dernières années, plusieurs techniques ont été développées visant à améliorer la perfusion et la fonction post-greffe des organes. Ces techniques sont :

- a. La Perfusion *In-Situ* (PIS) avec l'aide d'un cathéter inséré par voie artérielle fémorale et spécialement conçu avec un double ballon pour limiter l'irrigation des organes abdominaux. En utilisant des grands quantités (environ 30 litres) des solutions de préservation froide à 8 °C passent par gravité ou avec l'aide d'une pompe et avec un autre cathéter veineux fémoral pour le drainage du sang et de solutions jusqu'à ce que l'effluent soit clair (figures 4 et 5). Ces techniques permettent le lavage et la récupération des organes en particulier les reins.
- b. Le refroidissement corporel total (RCT), à travers un cathéter fémoral artériel et veineux, emploie un système de circulation extracorporel et un by-pass cardio-pulmonaire, pour assurer le contrôle de la température aux moins de 15 °C et employant le sang du donneur, oxygéné et sans solution de préservation



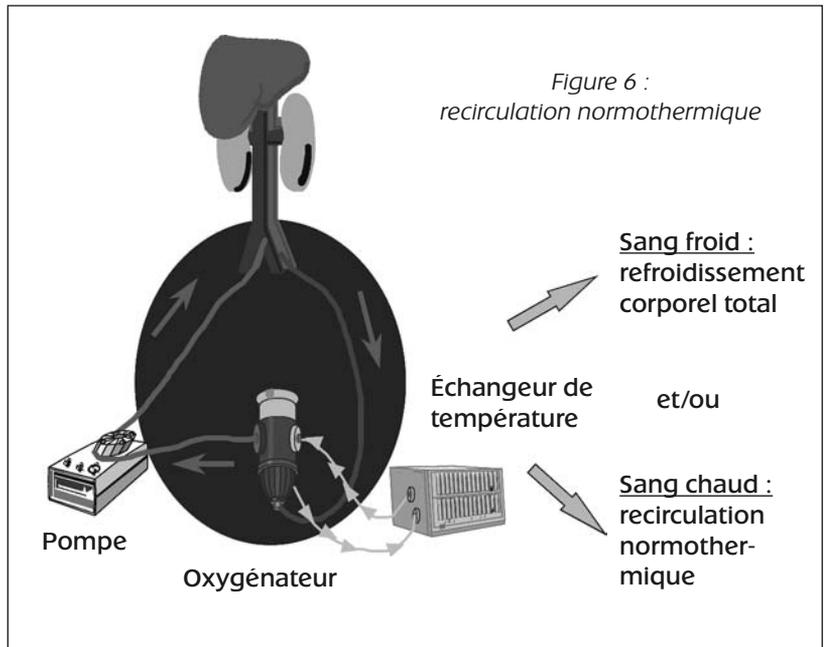
Figures 4 et 5 : perfusion in situ



(figure 6). Cette technique permet la perfusion et le lavage homogène des organes abdominaux avec la possibilité de préserver le foie, en plus des reins.

Dans notre centre à Barcelone, la comparaison des trois techniques de préservation rénale chez les DCA de catégories II, montre pour le PIS et le RCT, une incidence de délai pour la reprise de la fonctionnalité initiale de 55% et 75% respectivement, avec une absence de fonction primaire du greffon dans 22 % pour la perfusion in situ (3). Cependant,

- c. La troisième technique, dénommée Recirculation Normothermique (RNT), dans laquelle, grâce à un cathéter fémoral artériel et veineux on reprend la perfusion des organes employant le sang du donneur, oxygéné et à 37°C, à l'aide d'un by-pass cardio-pulmonaire (Figure 6), dans le but de récupérer la capacité métabolique cellulaire et la charge énergétique. Cette technique permet que les organes "cicatrisent" au moins une partie des lésions d'ischémie reperfusion secondaires à l'arrêt cardiaque. Elle permet de préserver le foie, en plus des reins.



la RNT montre seulement 25% de délai de reprise de la fonctionnalité initiale et évite l'absence de fonction primaire du greffon (Figure 7). La RNT permet par ailleurs la possibilité de la greffe hépatique, avec des bons résultats montrés dans des études expérimentales et aussi corroborées dans quelques cas cliniques (4,5). Pour ces raisons, chez les donneurs à cœur arrêté, actuellement notre équipe utilise seulement la technique de la RNT, en vérifiant de façon très attentive l'intégrité de l'arbre vasculaire pour permettre une perfusion rénale et hépatique adéquate.

Dans les cas de DCA de catégories IV, dans lesquelles l'arrêt cardiaque peu avoir lieu une fois commencé le prélèvement au bloc opératoire, le chirurgien préleveur doit canuler en urgence l'aorte abdominale et la veine cave inférieure pour permettre une infusion rapide des solutions de préservation froide à 8 °C. Cette technique permet la perfusion et le lavage homogène des organes abdominaux avec la possibilité de préserver le foie, en plus des reins.

Dans d'autres pays, comme les Pays-Bas, Belgique, Etats-Unis, Royaume Uni et Japon, les techniques les plus employées sont la PIS et la RCT avec circulation extracorporelle, en particulier pour des cas de DCA contrôlés type III de Maastricht, avec de bons résultats constatés pour la fonction rénale et aussi pour les foies. Pour la plupart de ces séries, l'arrêt cardiaque se produit lorsque le donneur se trouve au bloc opératoire et le prélèvement est réalisé de façon immédiate, permettant ainsi des temps d'ischémie réduits.

Pour toutes les techniques, la survie à long terme du greffon et la fonction rénale sont similaires à celles des donneurs décédés par ME : la combinai-

son d'une ischémie et d'un temps de la greffe post-prélèvement les plus courts possible, ainsi que l'emploi d'immunosuppresseurs évitant la néphrotoxicité, ont amélioré les résultats à court et à long terme.

La recherche est dirigée vers l'emploi clinique du poumon et du pancréas, avec des rapports récents dans certains pays, l'Espagne incluse, de greffe de poumon chez l'homme. On cherche, en outre, à améliorer le fonctionnement des organes avec l'emploi de différentes solutions de préservation, de nouveaux immunosuppresseurs, des substances qui réduisent l'atteinte après l'ischémie-réperfusion, l'étude de marqueurs précoces de dysfonction, et l'utilisation de machines de perfusion rénale pour l'analyse de la fonctionnalité de l'organe et de sa préservation avant la greffe.

La procédure de DCA et la future greffe exigent une organisation parfaitement coordonnée et une capacité de réponse immédiate permettant d'instaurer les techniques de préservation des organes de façon rapide et efficace. Les éléments essentiels pour le succès d'un programme de DCP sont :

- Une équipe de coordination de prélèvement très active en ce qui concerne la gestion des donneurs.
- Des équipes chirurgicales avec une grande expérience préalable dans le milieu de la transplantation.
- La participation active des services d'urgences et de réanimation extra et intra-hospitalière.
- Des ressources techniques et humaines suffisantes.
- Un système de santé efficace.

C'est pourquoi il est recommandable que ce type de programme démarre surtout dans les centres

qui remplissent toutes ces conditions, permettant la récupération des organes comme une autre alternative aux donneurs qui décèdent par ME.

	Fonction immédiate	RRF	Durée RRF (jours)	No fonction
In situ	9 (22,5%)	22 (55%)	22,3 ± 16,1	9 (22,5%)
Refroidissement	2 (25%)	6 (75%)	13,4 ± 4,4	-
Recirculation Normothermique	8 (75%)	4 (25%)	4,2	-

Figure 7 : fonction rénale (RRF : reprise retardée de fonction)

### 3. CONCLUSIONS

La transplantation entraîne un changement de la culture sanitaire des professionnels, qui, en même temps qu'ils s'hyperspécialisent, ont besoin d'une collaboration avec d'autres services (chirurgie, anesthésiologie, neurologie, réanimation, néphrologie, cardiologie, gastroentérologie, endocrinologie, infectiologie, radiologie, les laboratoires, etc.), d'une collaboration étroite avec les hôpitaux transplantateurs et préleveurs, ainsi que de parfaits rapports de solidarité entre les différentes communautés et les pays pour améliorer la rentabilisation des ressources disponibles.

A l'heure actuelle, où les ressources sont limitées, le coût et l'efficacité des transplantations doivent être évalués. Les analyses coût-bénéfice, ainsi que les années de vie ajustées à la qualité, démontrent qu'elles ne sont pas plus chères que d'autres thérapeutiques et que le bénéfice comparatif est plus important, même dans le cas d'organes provenant de donneurs à cœur arrêté.

La philosophie du coordinateur de transplantation consiste à fermer le Cycle Vital autant de fois que nécessaire, en rendant le don et la greffe utiles pour la société. La phrase finale d'un poème écrit par la mère d'un receveur durant la nuit de la greffe était la suivante : "Nous gagnerons la vie, nous vaincrons la mort."

### Bibliographie

1. Kootstra G, Kievit J, Nederstigt A. Organ donors, heartbeating and non-heartbeating. *World J Surg* 2002; 26: 181-4.
2. Alvarez J, del Barro A, Arias J, et al. NHBD from the streets: an increasing donor pool source. *Transplantation* 2000; 70:314-7.
3. Valero R, Cabrer C, Oppenheimer F, et al. Normothermic recirculation reduces primary graft dysfunction of kidneys obtained from non-heartbeating donors. *Transp Int* 2000; 13: 303-10.
4. Net M, Valero R, Almenara R, et al. The effect of normothermic recirculation is mediated by ischaemic preconditioning in NHBD liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 2385-92.
5. Fondevila C, Calatayud D, Ruiz A, et al. Donante a corazon parado. Marginalidad o no? Criterios de aceptacion. *Med Clin Monogr (Barc)* 2006; 7 (5): 26-31.

# Cancer de la prostate chez le dialysé et le transplanté

**Dr Marc Mouzin**

Service d'Urologie et de Transplantation Rénale, CHU Rangueil, Toulouse

## I-Cancer de prostate avant prélèvement multi-organe (PMO) et greffe

### 1 - Cancer de prostate et PMO

Le cancer de prostate (CaP) est le premier cancer de l'homme. Son incidence augmente de 8% par an avec un âge moyen au diagnostic de 72 ans. A 65 ans 1 homme sur 28 est atteint contre 1 homme sur 8 à 75 ans.

De la même façon sa prévalence augmente, passant de 12% entre 40-49 ans à 40% après 80 ans. Si l'on considère l'âge des donneurs en état de mort encéphalique, 80 patients entre 55 et 60 ans sont recensés et on note 150 patients de plus de 60 ans. En conséquence on peut attendre une prévalence de 80 cas de CaP et une incidence supérieure à 20 cas. Or ce n'est ni retrouvé dans notre expérience, ni dans la littérature (1-4).

Les hypothèses avancées sont multiples : hypogonadisme, rein serait un mauvais "transmetteur", rôle du rinçage ?

Alors que faut-il proposer comme moyen diagnostique pendant un PMO : TR, PSA, échographie, biopsies ?

Les Comités de Transplantation et de Cancérologie de l'AFU proposent l'étude des PSA antérieurs mais quid du TR et PSA systématique, quelle attitude clinique ?

Une étude prospective est en cours permettant à terme un état des lieux.

## 2 - Cancer de prostate chez les patients en attente de greffe

### • *Dépistage du cancer de prostate chez le patient inscrit sur liste d'attente*

En 2003, le Comité de Cancérologie de l'AFU recommandait le dépistage du CaP par dosage annuel du PSA total et toucher rectal entre 50 et 75 ans.

Ce dépistage est nécessaire devant une incidence et une mortalité qui doublent tous les 5 ans après 45 ans mais il nous manque actuellement les résultats du diagnostic, de la survie selon les stades dans une population dépistée.

Chez le receveur, le PSA peut être utilisé car l'insuffisance rénale ne modifie pas la valeur du PSA (5-7) qui n'est ni ultrafiltrable, ni dialysable. Néanmoins attention au PSA libre qui augmente chez l'hémodialysé ou en cas de dialyse péritonéale (8). L'abaissement du seuil d'alerte accroît le nombre de cancers découverts mais découverte de plus de cancers de faible agressivité.

Dans cette population nous recommandons un dépistage annuel après 50 ans, en dehors des facteurs de risque, par PSA et toucher rectal. Un seuil de PSA à 3 ng/ml semble intéressant.

Les biopsies devront être standardisées et au nombre de 10.

• **Traitement et surveillance du cancer de prostate chez les patients en attente de greffe**

L'objectif est de transplanter un patient guéri de son CaP. Plusieurs questions vont se poser pour déterminer le délai d'attente entre le CaP et la greffe (2 ans, 5 ans ?).

Il faut en premier lieu caractériser ce cancer en local, localement avancé et nous avons pour cela plusieurs outils : TR, PSA, score de Gleason, bilan d'extension et table ou nomogramme (9).

Le traitement devra être curateur avec une préférence pour la prostatectomie radicale permettant un "staging" précis par analyse anatomopathologique de la pièce et une surveillance simple par PSA (10-12). Classiquement il était recommandé dans la littérature d'attendre 5 ans (13) devant les délais habituels de récurrences mais l'avènement de nomogrammes (14) permet une estimation fiable et valide du risque individuel de récurrence. De plus la survie à 5 ans après prostatectomie est supérieure à celle en hémodialyse. En cas de cancer de bon pronostic, un délai de 2 ans apparaît donc suffisant.

De principe ces patients doivent être pris en charge par des équipes d'urologie pratiquant la transplantation pour permettre une prise en charge spécifique.

## II - Cancer de prostate après greffe

### 1 - Epidémiologie du cancer de prostate chez le transplanté

Les cancers sont une des complications à long terme de la transplantation. Alors qu'ils sont fréquents dans certaines localisations, les données restent contradictoires pour le CaP. L'âge des receveurs et leur espérance de vie laisse envisager une augmentation de l'incidence comme pour la population générale.

Une étude rétrospective et multicentrique a été menée par le Comité de Transplantation de L'AFU pour tenter de répondre à cette interrogation.

Les résultats présentés au congrès de l'AFU en 2005 par Kleinclauss (15) rapportent 48 patients atteints sur 7618 soit 0,63%. Nous observons plus de CaP qu'attendus, ce qui a déjà été noté sur les premières études françaises (16,17).

Le CaP survient plus précocement que dans la population générale : 63,7 ans, données identiques dans notre série toulousaine (63,3 ans) avec 13 patients sur 291. Nous observons plus de cancers localement avancés voire métastatiques alors qu'il n'existe pas de politique de dépistage systématique.

Cette étude plaide pour la mise en place d'un dépistage dès 50 ans dans l'ensemble des centres de transplantation. Un registre apparaît également nécessaire ainsi qu'une prise en charge spécifique par des équipes urologiques rompues à la transplantation.

### 2 - Rôle de l'immunosuppression

Il n'existe pas de lien formel entre immunosuppression et CaP. Le rôle de l'immunosuppression dans la survenue des cancers post-transplantation dépend de l'agent, de la dose, de la durée d'exposition, du degré d'immunosuppression. Certains immunosuppresseurs possèdent un rôle oncogène "direct" : AZA, CsA.

En conséquence faut-il modifier l'immunosuppression en cas de CaP. Le "bon sens" plaide pour une diminution et la suppression des agents formellement impliqués dans la cancérogénèse. Si possible il est conseillé de remplacer les anti-calciéurines par la rapamycine, arrêter l'azathioprine et diminuer les doses de corticoïdes.

### 3 - Agressivité du cancer de prostate chez le transplanté

Les données françaises plaident pour une agressivité du CaP chez le transplanté avec une survenue plus précoce et des formes localement avancées et métastatiques plus fréquentes (15,16,17).

### 4 - Quel traitement pour le cancer de prostate chez le transplanté ?

Le traitement doit être calqué sur celui de la population générale tout en tenant compte du greffon et de sa fonction. Dès 1989, l'intérêt de la prostatectomie radicale est rapporté par Manson (18).

Dans l'étude du Comité de Transplantation les patients ont été traités selon les recommandations et selon le stade et le grade.

60,9% des patients sont en rémission avec un suivi moyen de 30,6 mois. 10 patients sont décédés dont 5 par CaP soit 10,9%.

La survie du greffon est observée dans 95,6% sans qu'il n'y ait eu de perte de greffon liée au traitement du CaP.

- La prostatectomie radicale reste le traitement de référence des formes localisées. 2 voies d'abord s'opposent et sont affaire d'expérience.
- La radiothérapie externe (RTE) : la radiothérapie conformationnelle présente un intérêt majeur par rapport à la RTE conventionnelle. Cette technique permet une préservation optimale des organes adjacents sans altération de la clairance de la créatinine. Il peut être observé des obstructions infracliniques de l'uretère. La réalisation des séances à vessie pleine permet de diminuer la dose reçue par l'anastomose urétéro-vésicale (19).
- La curiethérapie n'a jamais été rapportée dans cette population.
- L'HIFU (Ablatherm) : un seul cas dans la littérature avec une faible morbidité (20). Un patient traité à Toulouse en 2001 sans morbidité et sans récurrence actuellement.
- L'hormonothérapie : pas de contre-indication mais attention aux risques accrus d'ostéoporose et d'obésité.
- La diminution de l'immunosuppression est classiquement recommandée mais est en fait gérée au cas par cas. Il faut remplacer la ciclosporine.

Les traitements classiques du CaP restent adaptés aux Transplantés rénaux avec des indications qui ne diffèrent pas de celles de la population générale.

### III-Conclusion

Le cancer de prostate apparaît plus tôt chez les transplantés rénaux avec une agressivité et un potentiel métastatique accrus. Cette agressivité semble dépendre de l'importance de l'immunosuppression et du temps d'exposition bien que cela reste à confirmer. Il n'existe pour l'instant pas de consensus sur la modification de l'immunosuppression. Le traitement doit se faire selon les recommandations en vigueur.

L'agressivité et la précocité d'apparition du CaP chez les transplantés rénaux justifient la réalisation d'un dépistage précoce et systématique par PSA et toucher rectal.

Un registre national des cancers de prostate permettra de répondre à terme aux questions encore sans réponses.

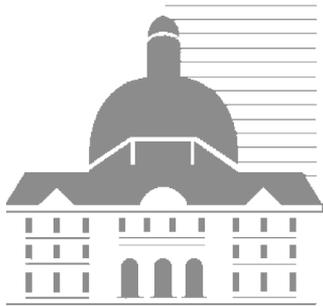
### Références bibliographiques

- 1- Fiorentino M, D'Errico A, Corti B, Casanova S, Ridolfi L, Venturoli N, Sestigiani E, Grigioni WF. A multiorgan donor cancer screening protocol : the Italian Emilia-Romagna region experience. *Transplantation*. 2003 Dec 27;76(12):1695-9.
- 2- Loh E, Couch FJ, Hendricksen C, Farid L, Kelly PF, Acker MA, Tomaszewski JE, Malkowicz SB, Weber BL. Development of donor-derived prostate cancer in a recipient following orthotopic heart transplantation. *JAMA*. 1997 Jan 8;277(2):133-7.
- 3- Buell JF, Trofe J, Hanaway MJ, Lo A, Rosengard B, Rilo H, Alloway R, Beebe T, First MR, Woodle ES. Transmission of donor cancer into cardiothoracic transplant recipients. *Surgery*. 2001 Oct;130(4):660-6; discussion 666-8.
- 4- Buell JF, Beebe TM, Trofe J, Gross TG, Alloway RR, Hanaway MJ, Woodle ES. Donor transmitted malignancies. *Ann Transplant*. 2004;9(1):53-6.
- 5- Morton JJ, Howe SF, Lowell JA, Stratta RJ, Taylor RJ. Influence of end-stage renal disease and renal transplantation on serum prostate-specific antigen. *Br J Urol*. 1995 Apr;75(4):498-501.
- 6- Djavan B, Shariat S, Ghawidel K, Guven-Marberger K, Remzi M, Kovarik J, Hoerl WH, Marberger M. Impact of chronic dialysis on serum PSA, free PSA, and free/total PSA ratio: is prostate cancer detection compromised in patients receiving long-term dialysis? *Urology*. 1999 Jun;53(6):1169-74.
- 7- Sumura M, Yokogi H, Beppu M, Honda H. Diagnostic value of serum prostate-specific antigen in hemodialysis patients. *Int J Urol*. 2003 May;10(5):247-50.
- 8- Bruun L, Bjork T, Lilia H, Becker C, Gustafsson O, Christensson A. Percent-free prostate antigen is elevated in men on haemodialysis or peritoneal dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Mar;18(3):598-603.
- 9- Potter SR, Horniger W, Tinzl M, Bartsch G, Partin AW. Age, prostate-specific antigen, and digital rectal examination as determinants of probability of having prostate cancer. *Urology*. 2001 Jun;57(6):1100-4.
- 10- Whang M, Geffner S, Khachikian Z, Kumar A, Bonomini L, Mulgaonkar S. Renal transplantation and prostate cancer : guidelines for screening and treatment. *Transplant Proc*. 2002 Dec;34(8):3196-9.

## Cancer de la prostate chez le dialysé et le transplanté

- 11- Schonberger B, Giessing M, Vogler H, Budde K, Loening S. Relevance and meaning of prostate cancer in kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2002 Sep;34(6):2225-6.
- 12- Secin FP, Carver B, Kattan MW, Eastham JA. Current recommendations for delaying renal transplantation after localized prostate cancer treatment : are they still appropriate ? *Transplantation.* 2004 Sep 15;78(5):710-2.
- 13- Penn I. Evaluation of transplant candidates with pre-existing malignancies. *Ann Transplant.* 1997;2(4): 14-7.
- 14- Secin FP, Carver B, Kattan MW, Eastham JA. Current recommendations for delaying renal transplantation after localized prostate cancer treatment : are they still appropriate? *Transplantation.* 2004 Sep 15;78(5):710-2.
- 15- Kleinklauss F, Neuzillet Y, Salomon L, Gigante M, Iborra F, Cormier L, Barrou B, Benoit G, Bensadoun H, Boudjema K, Descottes JL, Doré B, Guy L, Malavaud B, Martin X, Patard JJ, Petit J, Lechevallier E. Caractéristiques particulières du cancer de prostate chez les transplantés rénaux. 99ème Congrès Français d'Urologie, Paris 2005.
- 16- Lechevallier E, Cormier L, Barrou B, Benoit G, Bensadoun H, Boudjema K, Descottes JL, Doré B, Guy L, Malavaud B, Martin X, Petit J, Salomon L. Prostate cancer in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 2002 Mar;34(2):722.
- 17- Cormier L, Lechevallier E, Barrou B, Benoit G, Bensadoun H, Boudjema K, Descottes JL, Doré B, Guy L, Malavaud B, Martin X, Patard JJ, Petit J, Salomon L. Diagnosis and treatment of prostate cancers in renal-transplant recipients. *Transplantation.* 2003 Jan 27;75(2):237-9.
- 18- Manson AD, Landsberg DN. Prostatic carcinoma following renal transplantation. *Transplant Proc.* 1989 Apr;21(2):3313-4.
- 19- Mouzin M, Bachaud JM, Kamar N, Gamé X, Vaessen C, Rischmann P, Rostaing L, Malavaud B. Three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer in kidney transplant recipients. *Transplantation.* 2004 Nov 27;78(10)1496-500.
- 20- Lledo Garcia E, Jara Rascon J, Diez Cordero JM, Subira Rios D, Alvaredo A, Fernandez de Lomana FA, Hernandez Fernandez C. Localized prostate cancer treatment in renal transplant patient with high intensity focalized ultrasound (HIFU). *Actas Urol Esp.* 2005 Jan;29(1):70-3.





Chapitre 4

**Cinq  
nouveaués  
cliniques ou  
thérapeutiques  
présentées  
à l'ASN 2006**

# Cinq nouveautés cliniques ou thérapeutiques présentées à l'ASN 2006

**Corinne Isnard Bagnis**

Paris

## **Anémie et insuffisance rénale chronique : "le mieux l'ennemi du bien ?"**

*Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. Singh et al, New Engl J Med, 2006; 355, 20:2085-2098.*  
*Normalization of haemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. Drüeke et al, New Engl J Med, 2006, 355, 20:2071-2084.*

L'anémie, fréquente dans l'insuffisance rénale chronique [IRC] non terminale même à un stade précoce, peut bénéficier d'un traitement par érythropoïétine avec un bénéfice majeur démontré sur la qualité de vie [1]. L'effet favorable de la correction de l'anémie sur la morbi-mortalité cardiovasculaire reposait jusque là sur les résultats d'études d'observation et d'essais thérapeutiques incluant de petits groupes de patients. Ces études ont montré qu'un taux d'hémoglobine >12 gr/dL est associé à une diminution de la prévalence des complications cardiovasculaires et à une régression de l'hypertrophie ventriculaire gauche [2-4]. Un essai randomisé contrôlé a montré chez le dialysé atteint de coronaropathie qu'un hématoците cible à 42% était associé à une incidence d'infarctus du myocarde supérieur à celui observé chez les patients dont la cible était 30% [5]. Depuis, les recommandations internationales éditées par le Kidney Disease Outcome Quality Initiative de la National Kidney Foundation ont défini la cible idéale entre 11 et 12 gr/dL chez les patients atteints de maladie rénale chronique, dialysés ou non, puis ont étendu la cible jusqu'à 13 gr/dL sur la base d'une amélioration potentielle de la qualité de vie [6, 7].

Pendant les journées du congrès de la Société Américaine de Néphrologie, deux articles publiés

conjointement dans le New England Journal of Medicine [8, 9] apportent des données nouvelles sur la cible optimale actuelle en terme d'hémoglobine chez l'insuffisant rénal chronique non dialysé.

L'étude CHOIR, essai randomisé contrôlé conduit chez 1432 patients insuffisants rénaux [débit de filtration glomérulaire compris entre 15 et 50 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> en MDRD] non dialysés suivis dans 130 centres aux USA, a comparé l'effet de la correction de l'anémie avec deux cibles d'hémoglobine respectivement 13.5 et 11.3 gr/dL sur un critère composite associant décès, infarctus, hospitalisation pour insuffisance cardiaque congestive ou accident vasculaire cérébral. Les critères secondaires étaient le délai jusqu'à la prise en charge en dialyse, les hospitalisations toutes causes ou de causes cardiovasculaires et la qualité de vie. Les patients étaient traités dans les deux groupes par injections hebdomadaires d'époïétine alpha sous-cutanée. L'étude a été interrompue précocement après la seconde analyse intérimaire car la probabilité de mettre en évidence une différence significative dans le groupe dont la cible d'hémoglobine était élevée apparaissait inférieure à 5% à la date présumée de la fin de l'étude. Les résultats des 1432 patients inclus ont été analysés en intention de traiter. La durée moyenne de suivi était de 16 mois, 46.2% des patients ayant complété l'étude jusqu'à 36 mois et 38.3% étant sortis de l'étude sans survenue de l'un des événements du critère principal [16.3% des sorties d'étude étant secondaire à la mise en dialyse]. Les caractéristiques des patients étaient identiques au départ sauf pour la préva-

lence de l'HTA et des pontages aorto-coronariens [plus fréquents dans le groupe dont la cible d'hémoglobine était élevée]. L'augmentation moyenne du taux d'hémoglobine était de 2.5 et de 1.2 gr/dL dans les groupes à cible élevée et basse respectivement. L'utilisation de fer était comparable dans les deux groupes et les doses moyennes d'érythropoïétine respectives étaient de 11 215 et 6 276 UI par semaine. Le critère d'évaluation principal composite a été observé chez 175% versus 13.5% des patients dans les groupes à cible d'hémoglobine élevée et basse respectivement [intervalle de confiance à 95%, 1.03 à 1.74 ;  $p < 0.03$ ]. Parmi les patients ayant atteints le critère composite, 29.3% sont décédés, 45.5% ont présenté une poussée d'insuffisance cardiaque sans recours à la dialyse, 11.3% ont présenté un infarctus du myocarde et 10.4% un accident vasculaire cérébral, 74.8% des patients ayant atteints le critère d'évaluation principal sont décédés ou ont présenté une poussée d'insuffisance cardiaque. Le risque relatif de présenter l'un des événements du critère composite était de 1.30 [IC 95% 1.01 à 1.68,  $P=0.04$ ]. Lorsque les événements du critère composite étaient analysés séparément, aucun d'entre eux ne différait significativement dans les deux groupes mais on observait une tendance vers un sur-risque de décès et d'insuffisance cardiaque dans le groupe à cible élevée d'hémoglobine. Aucune différence n'était observée en ce qui concerne l'évaluation de la qualité de vie [mesurée à l'aide de trois scores différents dont le SF36]. Les auteurs concluent donc que, compte tenu de la plus forte prévalence des décès et des épisodes d'insuffisance cardiaque dans le groupe dont la cible en érythropoïétine était plus élevée et en gardant à l'esprit le surcoût lié à l'augmentation des doses nécessaires pour atteindre cette cible, le rapport bénéfice risque pour ces patients associé à la correction de l'anémie de l'insuffisance rénale avec une cible élevée à 13.5 gr/dL en moyenne ne semble pas favorable.

L'étude CREATE a inclus entre juillet 2000 et novembre 2004, 603 patients [94 centres dans 22 pays] ayant un débit de filtration glomérulaire entre 15 et 35 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [par la formule de Cockcroft et Gault] et une anémie définie par une hémoglobinémie entre 11 et 12.5 gr/dL dans une étude randomisée ouverte en groupes parallèles. L'objectif de l'étude était de comparer la fréquence des événements cardiovasculaires [critère composite incluant mort subite, infarctus du myocarde, in-

suffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, accident transitoire, syndrome coronaire aigu ou troubles du rythme hospitalisé plus de 24 heures, amputation ou gangrène secondaire à une artérite des membres inférieurs], après correction complète [cible d'hémoglobine 13.0 à 15.0 gr/dL] ou partielle [cible d'hémoglobine 10.5 à 11.5 gr/dL] de l'anémie par injections sous cutanées d'érythropoïétine bêta. Les critères d'évaluation secondaires comportaient, le retentissement de la correction de l'anémie sur l'hypertrophie ventriculaire gauche [évaluée par échographie cardiaque], le délai avant mise en dialyse, l'état nutritionnel [indice de masse corporelle, albuminémie, C reactive protéine] et la qualité de vie. La durée d'observation était de 3 ans en moyenne et les caractéristiques initiales des patients similaires. Le taux moyen d'hémoglobine était de 11.6 gr/dL. Dans le groupe correction complète, 98% des patients ont reçu au moins une dose d'époïétine bêta. Dans le groupe correction partielle, 32%, 52% et 76% ont reçu un traitement par époïétine bêta, respectivement à un an, deux ans et à la fin de l'étude. La différence entre les taux médians d'hémoglobine étaient de 1.9 gr/dL à un an, 1.7 gr/dL à deux ans et 1.5 gr/dL à la fin de l'étude. La dose médiane hebdomadaire d'érythropoïétine était 5000 unités [extrêmes 3000 et 8000] dans le groupe correction complète et de 2000 unités [1000 et 3000] sans le groupe correction partielle. 62% et 60% des patients ont reçu du fer respectivement dans les deux groupes. La normalisation du taux d'hémoglobine n'était pas associée à une augmentation à long terme de la pression artérielle et les pressions artérielles moyennes ne différaient pas significativement dans les deux groupes. La correction de l'anémie n'a pas eu d'effet significatif sur la probabilité de survenue d'un premier événement cardiovasculaire [hazard ratio 0.78 ; intervalle de confiance à 95% 0.53 à 1.14 ;  $p=0.20$ ]. L'indice de masse ventriculaire est resté stable dans les deux groupes et la baisse du débit de filtration glomérulaire dans les deux groupes [respectivement -3.6 et -3.1 ml/min] a été similaire [ $p=0.40$ ]. Néanmoins, plus de patients du groupe correction complète ont été pris en charge en dialyse au cours du suivi comparé au groupe correction partielle, la différence apparaissant à partir de 18 mois de suivi. Il faut noter que les critères de mise en dialyse n'ont pas été standardisés avant le début de l'étude et ont été laissés à l'appréciation des cliniciens ce qui peut expliquer éventuellement cette différence. La qualité de vie était, comme

dans d'autres études, significativement meilleure dans le groupe correction complète.

Dans cette étude, il faut noter que le taux d'évènements cardiovasculaires était inférieur au taux attendu [6% par an comparé à 15% dans la littérature [2]]. En conclusion, ces deux études renforcent l'idée

que chez les patients insuffisants rénaux chroniques de stades 3 et 4, la normalisation des taux d'hémoglobine [13 à 15 gr/dL] ne réduit pas le risque cardiovasculaire et peut même être associée à une augmentation du risque. La cible actuelle doit donc être située entre 10.5 et 11.5 gr/dL.

### Faut-il arrêter les IEC et les ARA2 avant injection de produits de contraste iodés ?

*Bruno et al, Peri-Procedural ACE Inhibitor or ARB Therapy Does Not Change the Incidence of Contrast Induced Nephropathy in Patients Undergoing Cardiac Catheterization.*

Voici une question pratique à laquelle peu d'études ont tenté de répondre [10, 11]. L'insuffisance rénale aigue associée à l'injection de produits de contraste iodés touche 3.3 à 14.4% des patients bénéficiant d'une coronarographie et augmente significativement la morbidité, la durée d'hospitalisation et la mortalité [12, 13]. On sait en effet aujourd'hui que l'essentiel de la prévention de la toxicité rénale associée à l'injection de produits de contraste iodés repose sur la sélection des patients à risque, sur le contrôle de l'état d'hydratation, l'arrêt éventuel des diurétiques et la perfusion de sérum salé isotonique, l'intérêt de l'administration de N-acétyl-cystéine étant très discuté [14]. En revanche, la conduite à tenir vis-à-vis des IEC et ARA2, classes thérapeutiques très fréquemment utilisées dans l'insuffisance rénale chronique n'est que peu documentée. Les auteurs ont ici randomisé 175 patients à haut risque [débit de filtration glomérulaire < 60 ml/min] en trois groupes, l'un dans lequel les IEC/ARA2 étaient maintenus et l'autre dans lequel ces traitements étaient interrompus 24 heures avant l'injection de produit de contraste et comparé la fonction rénale à J1 et J2 de la réalisation de l'examen radiologique à celle de patients témoins. Ils ont également évalué la proportion de patients présentant dans les trois groupes une insuffisance rénale aigue aux produits de contraste iodés. Sur l'ensemble des patients, 6.2% ont présenté une insuffisance rénale aigue mais aucune différence significative n'était observée entre les trois groupes. Cette étude montre qu'il n'est pas nécessaire, chez le sujet à risque, d'interrompre le traitement par IEC/ARA2 avant réalisation d'une coronarographie.

	group 1	group 2	group 3	p value
Age [ans]	71	71	70	0.84
Diabète [%]	57	55	33	0.01
N-Acétélcystéine [%]	72	83	83	0.18
Hydratation	100	100	100	
Volume de produit de contraste [ml]	138	147	126	0.39
Créatinine plasmatique moyenne avant injection [mg/dl]	1.54	1.64	1.63	0.290
Créatinine plasmatique moyenne J1	1.47	1.57	1.54	0.311
Créatinine plasmatique moyenne J2	1.53	1.61	1.58	0.297
IRA % [95%CI] Augmentation relative de 25% ou absolue de 0.5 gr/dL de créatininémie	7.4 [3-15]	5.2 [1-14]	5.7 [1-15]	0.82

## Emboles de cholestérol : et la corticothérapie ?

*Renal Cholesterol Crystal Embolism: Comparison between Patients Treated and Not Treated with Steroid. R. Gaggi et al.*

Chez les patients atteints d'athérosclérose sévère, la migration de cristaux de cholestérol à partir des plaques instables d'athérome, spontanément ou après un stress mécanique, peut s'associer à des manifestations systémiques multiples. Le rein reste l'organe cible majeur, compte tenu de sa situation anatomique de contiguïté avec l'aorte abdominale. Dans cette étude rétrospective monocentrique non randomisée, 83 patients d'âge moyen 72.4 ans [68 hommes] ont présenté une insuffisance rénale aiguë [38 patients], sub aiguë [35 patients] ou chronique [10 patients] attribuée à une maladie embolique des cristaux de cholestérol. Les auteurs ont analysé l'évolution des patients selon qu'ils avaient reçu ou non un traitement par corticostéroïdes.

Cette atteinte était spontanée [44.6%] ou secondaire [55.4%] avec un temps de latence moyen de 34 jours. Cinquante quatre pour cent des patients présentaient une atteinte multifocale [cutanée

47%, cérébrale 11%, rétinienne 6%, digestive 6%]. Le diagnostic était clinique [82%], clinique et histologique [10%] ou histologique [8%]. 70% des patients présentaient une hyperéosinophilie  $>400/\text{mm}^3$ . Une insuffisance rénale chronique pré-existait chez 85% des patients avec une créatininémie moyenne avant l'évènement à  $2.3 \pm 1.3$  mg/dl. Sur les 77 patients se présentant avec une insuffisance rénale aiguë ou sub aiguë, 27 ont reçu des corticoïdes suivant le protocole suivant : méthylprednisolone 2.5 mg/kg/j pendant 3 jours IV, puis 0.3 mg/Kg/j per os pendant un mois, avec décroissance progressive sur les deux mois suivants. Les résultats dans le tableau ci-dessous montrent que les stéroïdes pourraient améliorer le pronostic rénal probablement en diminuant les phénomènes inflammatoires artériels.

Si des progrès doivent être faits dans le diagnostic de cette affection qui repose sur l'évaluation de la fonction rénale à distance d'un examen à risque, le rapport bénéfice-risque d'une corticothérapie doit être discuté devant une atteinte rénale secondaire aux emboles de cholestérol dont l'évolution spontanée est en général défavorable.

	N	Créatinine avant [mg/dl]	Créatinine max [mg/dl]	Créatinine à J30 [mg/dl]	Créatinine J90 [mg/dl]	Patients dialysés
<b>Corticoides</b>	29	2,1±0,7	6,4±2,3	3,2±1,1	2,9±0,9	4
<b>Pas de corticoïdes</b>	49	2,5±1,1	5,6±1,8	4,5±1,6	4,6±1,3	6

## Mort subite en dialyse : mieux vaut prévenir que guérir !

Les patients dialysés sont à haut risque de mort subite. Ils ont par ailleurs un risque de décès d'origine cardiovasculaire estimé à 10 à 20 fois celui de la population générale [15]. L'arrêt cardiaque, les troubles du rythme et les décès d'origine cardiaque de cause inconnue représentent deux tiers des décès d'origine cardiaque et un tiers de la mortalité toutes causes chez el dialysé aux USA [données provenant du registre de l'USRDS, 2005]. Les facteurs favorisants sont la coronaropathie [16], l'hypertension artérielle, l'hypertrophie ventriculaire gauche, la cardiomégalie et la rigidité aortique et les ano-

malies ultrastructurales et fonctionnelles du myocarde [17] comme la dysfonction endothéliale, la fibrose interstitielle, la diminution de la perfusion de réserve et de la tolérance à l'ischémie. Ce risque est majoré par les transferts d'électrolytes durant la séance de dialyse. Enfin, la première séance de la semaine, les 12 heures avant et après cette séance sont particulièrement associées au risque de mort subite [18].

Le syndrome d'apnée du sommeil, défini par la présence d'apnée nocturnes de durée  $> 10$  secondes

ou d'hypopnées est particulièrement fréquent chez le dialysé qui fait partie des sujets à haut risque comme le patient atteint d'hypertension résistante au traitement, d'accident vasculaire cérébral ou d'insuffisance cardiaque. Il se manifeste comme dans la population générale par des apnées nocturnes, un ronflement, un sommeil entrecoupé de multiples réveils, une somnolence diurne, des céphalées...La recherche d'un syndrome d'apnée du sommeil peut être utile chez le dialysé car il s'associe à un risque de majoration de l'hypertension artérielle, d'accident vasculaire cérébral, de

poussée d'insuffisance cardiaque et de troubles du rythme [19]. Ainsi, dans une étude cohorte historique canadienne [thèse de médecine réalisée par le Dr Charest et al en 2006 au Canada non publiée], la mortalité des patients dialysés adressés pour polysomnographie a été comparée à celle de témoins dialysés, en fonction de l'index d'apnée/hypopnée. Cette étude montre que le syndrome d'apnée du sommeil est associé à une augmentation du risque de décès chez le dialysé qui est parallèle à la sévérité du score apnée/hypopnée.

## Amélioration de la survie en dialyse : quoi de plus simple que la vitamine D ?...

*Wolf, M. Vitamin D levels and mortality in US hemodialyzed patients.*

La vitamine D intraveineuse fait partie du traitement standard de l'insuffisance rénale chronique terminale dialysée pour la prise en charge de l'hyperparathyroïdie. Différents auteurs rapportent l'effet du traitement par la vitamine D sur la mortalité toutes causes et la mortalité cardiovasculaire dans des études d'observation et dont aucune d'entre elles [c'est le principal facteur limitant], n'est prospective randomisée.

Wolf et al a analysé l'évolution d'une cohorte américaine de 37 173 patients dialysés et a montré que la mortalité à deux ans était de 28.6% chez les patients non traités par vitamine D versus 13.8% pour les patients qui en recevaient. Cette différence était observée à taux de calcium, de phosphore et de parathormone égaux.

En Amérique latine, la survie des 16 004 patients dialysés du registre FME a été analysée avec un recul moyen de 20 mois [extrêmes de 3 à 54 mois].

L'analyse par régression suivant le modèle de Cox a montré que la mortalité globale était inférieure de 42% chez les patients traités par vitamine D comparée à la survie de patients n'ayant jamais reçu de supplémentation vitaminique. Le même résultat était observé sur la mortalité cardiovasculaire et la mortalité liée au cancer.

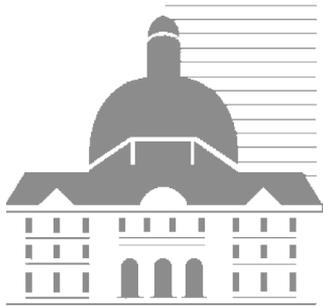
L'étude ARMORR, prospective, réalisée chez 10 000 nouveaux patients pris en charge en dialyse, a analysé la relation entre risque de décès et déficit en 25 ou en 1,25 OH vitamine D. Elle montre que la mortalité est plus élevée en présence d'une carence en vitamine D, que les patients aient été traités ou non et que le risque relatif de décès est de 60% inférieur si les patients ont reçu de la vitamine D par voie intraveineuse.

Ces données devraient être complétées par des études randomisées pour nous conforter ou non dans l'idée que la vitamine D intraveineuse est vraiment bénéfique en terme de survie globale et cardiovasculaire chez le patient dialysé.

## Références

1. Jones M., et al., *Impact of epoetin alfa on clinical end points in patients with chronic renal failure: a meta-analysis.* *Kidney Int*, 2004. 65(3): p. 757-67.
2. Levin A., *Anemia and left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease populations: a review of the current state of knowledge.* *Kidney Int Suppl*, 2002(80): p. 35-8.
3. Strippoli G.F., et al., *Haemoglobin and haematocrit targets for the anaemia of chronic renal disease.* *Cochrane Database Syst Rev*, 2003(1): p. CD003967
4. Xue J.L., et al., *Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients.* *Am J Kidney Dis*, 2002. 40(6): p. 1153-61.
5. Besarab A., et al., *The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin.* *N Engl J Med*, 1998. 339(9): p. 584-90.
6. National Kidney Foundation, *K/DOQI clinical practice guidelines for anemia of chronic kidney disease: update 2000.* *Am J Kidney Dis*, 2002(40): p. 1153-61.
7. National Kidney Foundation, *K/DOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease.* *Am J Kidney Dis*, 2006. 47(supp 3): p. S11-S45.
8. Drueke T.B., et al., *Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia.* *N Engl J Med*, 2006. 355(20): p. 2071-84.
9. Singh A.K., et al., *Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease.* *N Engl J Med*, 2006. 355(20): p. 2085-98.
10. Cirit M., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitors as a risk factor for contrast-induced nephropathy.* *Nephron Clin Pract*, 2006. 104(1): p. c20-7.
11. Toprak O., *Angiotensin converting enzyme inhibitors and contrast-induced nephropathy.* *Ren Fail*, 2006. 28(1): p. 99-100.
12. McCullough P.A., et al., *Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy.* *Am J Cardiol*, 2006. 98(6A): p. 5K-13K.
13. Sadeghi H.M., et al., *Impact of renal insufficiency in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction.* *Circulation*, 2003. 108(22): p. 2769-75.
14. Pannu N., N. Wiebe, and M. Tonelli, *Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy.* *Jama*, 2006. 295(23): p. 2765-79.
15. Foley R.N., et al., *Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease.* *J Am Soc Nephrol*, 1998. 9(2): p. 267-76.
16. Cheung A.K., et al., *Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study.* *Kidney Int*, 2004. 65(6): p. 2380-9.
17. Amann K. and E. Ritz, *Microvascular disease - the Cinderella of uraemic heart disease.* *Nephrol Dial Transplant*, 2000. 15(10): p. 1493-503.
18. Bleyer A.J., et al., *Characteristics of sudden death in hemodialysis patients.* *Kidney Int*, 2006. 69(12): p. 2268-73.
19. Kaneko Y., et al., *Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea.* *N Engl J Med*, 2003. 348(13): p. 1233-41.





Chapitre 5

# **Infections urinaires : quoi de neuf ?**

# Infection urinaire chez le patient porteur de vessie neurologique

**Jérôme Salomon, Louis Bernard**

Unité des Maladies Infectieuses et Tropicales - Département de Médecine Aiguë Spécialisée  
Hôpital Raymond Poincaré - Garches

## Résumé

L'infection urinaire est une des principales causes de morbidité chez les sujets porteurs de vessie neurologique. L'infection doit être distinguée de la colonisation asymptomatique (ou bactériurie asymptomatique) très fréquente chez ce type de patients. Le diagnostic d'infection n'est pas toujours simple à porter compte tenu de l'absence de critères microbiologiques formels d'infection. La prise en charge de cette pathologie doit comprendre un bilan urodynamique (compliance et stabilité neurologique vésicale), urologique (absence de reflux, de calculs, d'abcès) et infectieux (fréquence des résistances bactériennes, bactériurie asymptomatique récidivante). Le traitement préventif peut comporter un antibio-cycle (prise hebdomadaire d'une forte dose d'un antibiotique). Le traitement curatif nécessite une prise en charge spécialisée pouvant conduire parfois à une intervention chirurgicale en raison de réservoirs microbiens (abcès, calculs) et d'anomalies de la vidange ayant un retentissement rénal.

## Epidémiologie

Les infections urinaires sont la complication la plus fréquente chez les patients porteurs d'une vessie neurologique. C'est le premier motif d'hospitalisation chez le tétraplégique [1].

## Physiopathologie

La physiopathologie de la colonisation de l'arbre urinaire chez le patient porteur d'une vessie neurologique varie en fonction du type de sondage.

Lorsque le sondage est intermittent, les urines seraient contaminées par chaque nouveau sondage. Plus probablement, la paroi vésicale (souvent cryptique et diverticulaire par des phénomènes de pression dysneurologique) serait colonisée par des bactéries qui se multiplient dans des niches inaccessibles aux antibiotiques. Ceci reste hypothétique car il n'existe pas de données physiopathologiques de l'infection urinaire du patient en sondage intermittent. Lorsque le sondage est permanent, le mécanisme de contamination est identique à celui de l'infection urinaire sur sonde.

## La bactériurie asymptomatique

La bactériurie est très fréquente dans cette population de malades. Son incidence est dépendante du mode mictionnel. Elle est en effet de 60 à 70% selon les études chez les patients sous sondage intermittent [2,3]. Elle est proche de 100 % après 28 jours de sondage à demeure [4] mais probablement beaucoup moins actuellement, en raison de l'utilisation du sondage de type clos.

## Clinique

La conférence de consensus nord-américaine de 1992 a retenu comme critère de l'infection urinaire chez le blessé médullaire l'existence d'une bactériurie avec une invasion tissulaire et les signes et/ou symptômes qui en résultent [5]. Ces signes et symptômes sont d'origine urinaire (douleur, incontinence, pyurie) ou extra-urinaire (fatigue, hyper réflexie autonome, spasticité). La pyurie serait témoin d'une infection urinaire lors d'un sondage à demeure permanent et non en cas de sondages intermittents.

### Facteurs de risques

Les facteurs de risque de ces infections urinaires sont à l'heure actuelle bien connus. Les sujets à risque sont les personnes du sexe féminin, ayant une distension vésicale majeure (supérieure à 400 ml), ou un reflux vésico-urétéral, ou des mictions à haute pression, ou des résidus post-mictionnels importants, ou bien une lithiase urinaire et une obstruction à l'écoulement (dys synergie vésico-sphinctérienne, rétrécissement urétral, hypertrophie prostatique). De nombreux autres facteurs de risque (structuraux, démographiques ou comportementaux) sont probablement impliqués mais doivent encore être analysés. L'autosondage intermittent, comparativement au sondage à demeure, réduit significativement non seulement le taux d'infections urinaires, mais aussi le taux de complications portant sur l'appareil urinaire haut, la survenue de lithiases et de néoplasies vésicales.

### Traitement

La conduite habituelle est de ne pas traiter les bactériuries asymptomatiques [6] bien qu'elles soient associées à un risque accru d'infection urinaire symptomatique [7]. Seules certaines circonstances particulières justifient une antibiothérapie. Le traitement des infections à bactéries productrices d'uréase et lithogène (*Proteus mirabilis*) a été suggéré [6] mais son intérêt n'est pas démontré. Les patients chez qui l'ensemble des facteurs de risque est contrôlé et souffrant cependant d'infections urinaires à répétition : les femmes paraplégiques enceintes, les patients porteurs d'une hydro-néphrose, les patients devant bénéficier d'un geste urologique invasif, doivent être également traités. Les antibiothérapies itératives augmentent le risque de sélection de germes multi-résistants sans réduire le taux d'infections urinaires symptomatiques.

L'article de Dow paru en 2004 dans CID démontre que le traitement court des infections urinaires symptomatiques non fébriles, chez l'homme porteur d'une vésicule neurologique, est insuffisant par rapport à un traitement prolongé de 14 jours. En effet, 37 % de rechutes sont observées pour un traitement de 3 jours contre 7% pour un traitement de 2 semaines, d'où la nécessité de prescrire un traitement prolongé [8].

### Méthodes de prévention

Le rôle essentiel de certains éléments dans la prévention des infections urinaires a été montré par

de nombreuses études. Il s'agit notamment de l'éducation de l'équipe soignante et du patient, de l'hygiène, du suivi urologique. Le traitement de facteurs surajoutés tels que l'obstruction à l'écoulement des urines, les lithiases, un résidu post mictionnel est primordial. Il existe cependant un taux incompressible d'infections même lorsque l'ensemble des facteurs de risque sont contrôlés. Cela a conduit à étudier d'autres moyens de prévention des infections urinaires chez les sujets atteints de lésions médullaires. La méthode d'interférence bactérienne est en cours d'évaluation et consiste à utiliser des souches non pathogènes d'*E. coli* pour coloniser la vessie des blessés médullaires [9]. L'utilisation du jus de canneberge semble montrer un effet positif sur la prévention du biofilm bactérien [10,11]. L'antibioprophylaxie par la méthode de l'antibio-cyclus consiste en la prise unique hebdomadaire alternée et à forte dose d'un antibiotique à faible pression de sélection et adapté à la flore vésicale : un antibiotique A un jour de la semaine A en alternance avec un antibiotique B la semaine suivante (type nitrofuranes, fosfomycine, trimetoprim-sulfaméthoxazole, cefixime) Cette méthode semble diminuer significativement les IUN symptomatiques sans risque écologique chez les patients porteurs d'une vessie neurologique [12].

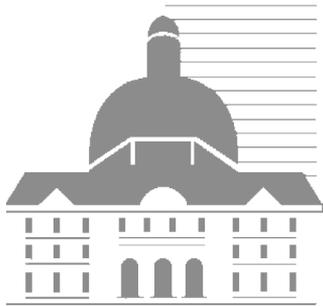
En conclusion, l'infection urinaire nosocomiale, qu'elle soit sur sonde et/ou chez un patient ayant une vessie neurologique, pose encore des problèmes physiopathologiques et de définition. Les nouvelles méthodes de prévention des IUN sont prometteuses.

### Références

1. Klotz R, Joseph PA, Ravaut JF, Wiart L, Barat M, the Tetrafigap Group. The tetrafigap survey on the long term outcome of the tetraplegic spinal cord injured persons : Part III Medical complications and associated factors. *Spinal Cord* 2002;40:457-67
2. Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J. A European perspective on nosocomial urinary tract infections II, report on incidence, clinical characteristics and outcome. *European Study group on Nosocomial Infection. Clin Microbiol Infect* 2001; 7:532-42.
3. Bakke A, Digranes A, Hoisaeter PA. Physical predictors of infection in patients treated with clean intermittent catheterization: a prospective 7-year study. *Br J Urol* 199;79:85-90.

## Chapitre 5 - Infections urinaires : quoi de neuf ?

4. Perrouin-Verbe B, Labat JJ, Richard I et al. Clean intermittent catheterisation from the acute period in spinal cord injury patients. Long term evaluation of urethral and genital tolerance. *Paraplegia* 1995 ;33:619-24.
5. The prevention and management of urinary tract infections among people with spinal cord injuries, National Institute on Disability and rehabilitation Research Consensus statement. *J Am Paraplegia Soc* 1992; 15: 194-204
6. Bryan CS, Reynolds KL. Hospital acquired bacteremic urinary tract infection: epidemiology and outcome. *J Urol* 1984; 132:494-8.
7. Newman E, Price M. Bacteriuria in patients with spinal cord lesions : Its relationship to urinary drainage appliances. *Arch Phys Med Rehabil* 1977;58:427-30.
8. Dow G, Rao P, Harding G, Brunka J, Kennedy J, Alfa M, Nicolle LE. A prospective, randomized trial of 3 or 14 days of ciprofloxacin treatment for acute urinary tract infection in patients with spinal cord injury. *Clin Infect Dis*. 2004;39(5):658-64.
9. Hull R, Rudy D, Donovan W, Svanborg c, Wleser I, Stewart C, et al. Urinary tract infection prophylaxis using *E.coli* 83792 in spinal cord injured patients. *J Urol* 2000;163:872-7
10. Reid G, Hsieh J, Potter P, Mighton J, Lam D, Warren D, et al. Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* 2001 ;39(1) :26-30.
11. Bernard L, Vuagnat A, Perronne C, et al. Cranberry juice to reduce urinary infections in paraplegic patients under clean intermittent catheterization: a randomized cross-over study. Abstract In: 41ème ICAAC, Chigago september 22-25, 2001.
12. Salomon J, Denys P, Merle C, Chartier-Kastler E, Perronne C, Gaillard JL, Bernard L. Prevention of urinary tract infection in spinal cord-injured patients: safety and efficacy of a weekly oral cyclic antibiotic (WOCA) programme with a 2 year follow-up--an observational prospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Apr;57(4):784-8.



Chapitre 6

**Une autre  
approche  
du risque  
vasculaire  
et rénal**

# Apport de l'imagerie dans l'appréciation de la fonctionnalité du rein en aval d'une sténose de l'artère rénale

**N. Grenier**

Groupe Hospitalier Pellegrin, Bordeaux

Le caractère fonctionnel ou non d'une sténose artérielle rénale pose le problème de sa définition.

En effet, une sténose est considérée comme hémodynamiquement significative, c'est-à-dire, responsable d'une altération significative de l'hémodynamique intra-rénale lorsqu'elle dépasse 60 % de cette sténose. Ceci ne signifie pas qu'elle sera systématiquement responsable d'une hypertension artérielle réno-vasculaire ou d'une insuffisance rénale, ces deux anomalies devenant, de ce fait, potentiellement réversibles avec un geste de revascularisation (1).

Il n'existe pas de lien direct entre le degré de sténose avec ses conséquences hémodynamiques d'aval d'une part, et les altérations cliniques ou fonctionnelles rénales d'autre part. Cette discordance est liée aux mécanismes d'autorégulation compensatrice mis en jeu au niveau du parenchyme rénal. D'où la difficulté de mettre en évidence des critères d'imagerie, à la fois sensibles et spécifiques.

En aval d'une sténose athéromateuse, des lésions de néphropathie ischémique, ou de néphropathie athéroscléreuse, dont l'origine est multifactorielle dans ce contexte, vont progressivement s'installer, associant à des degrés divers hypertension, altération fonctionnelle rénale, maladie coronarienne voire insuffisance cardiaque. La régression de l'altération fonctionnelle rénale après revascularisation reste aléatoire : dans certains cas elle est susceptible de transformer l'évolution de la maladie, mais elle peut être inefficace et même dégrader l'état fonctionnel antérieur. Cette réponse aléatoire témoigne du caractère multifactoriel, hétérogène et

variable des lésions intra-rénales de néphropathie athéroscléreuse, qu'il est très difficile de caractériser.

L'imagerie non invasive pourrait participer à la validation de critères prédictifs de réponse favorable à un geste de revascularisation, reflétant peut-être les différents types de lésions parenchymateuses, ceci pour améliorer la sélection des patients, candidats potentiels.

Plusieurs techniques sont à ce jour disponibles mais elles demeurent soit techniquement difficiles à mettre en œuvre, soit pas ou peu évaluées.

## Modifications morphologiques

Certains critères morphologiques, reflétant l'altération fonctionnelle rénale, sont encore largement utilisés avant toute décision de revascularisation. Ils témoigneraient d'une hypoperfusion rénale avec un retentissement parenchymateux conduisant à une perte néphronique progressive. Ces signes seraient donc en faveur d'une sténose hémodynamiquement significative avec retentissement rénal.

## Les critères

Les paramètres morphologiques qui peuvent être utilisés sont les suivants :

- Le diamètre bi-polaire rénal, qui est le plus simple à mesurer, le plus souvent en échographie, est le plus ancien.
- L'épaisseur totale du parenchyme rénal, en échographie, en TDM ou en IRM. Malheureusement, celle-ci est hétérogène sur un même rein, du fait de l'irrégularité du bord

interne, sinusal, du parenchyme, responsable ainsi d'une faible reproductibilité. La mesure de la surface parenchymateuse totale sur une coupe médiane paraît plus reproductible.

- L'épaisseur du cortex est par contre plus fiable à mesurer car elle apparaît plus homogène que l'épaisseur totale du parenchyme. Comme précédemment, la mesure de la surface corticale serait plus représentative. Néanmoins, elle nécessite une injection de produit de contraste, en TDM ou en IRM : en effet, en échographie, la jonction cortico-médullaire ne peut pas être localisée ; en TDM sans injection, il n'y a pas de différenciation cortico-médullaire visible et celle-ci disparaît en cas d'insuffisance rénale en IRM. Il faut toutefois souligner que l'épaisseur du cortex peut varier sur les images injectées avec la progression du produit de contraste au sein du parenchyme, vers la médullaire.
- Le volume rénal total (obtenu sans ou avec injection) ou le volume cortical total (obtenu après injection), peut aussi être mesuré à partir d'acquisitions tri-dimensionnelles. Mais elles nécessitent des algorithmes de segmentation automatique par traitement d'image.

### Les résultats

La réduction du diamètre bi-polaire est un signe relativement tardif. Il faut compter sur une différence de 15 à 20 mm entre les deux reins pour qu'elle soit significative. Un diamètre inférieur à 8 ou à 9 cm est classiquement une contre-indication à la revascularisation, car prédictif d'une non-réponse(1).

Un amincissement de l'épaisseur corticale (mesurée ponctuellement ou en surface) est observé en aval des sténoses artérielles rénales athéromateuses (seuils de 8 mm d'épaisseur et de 800 mm<sup>2</sup> de surface) alors que le diamètre bi-polaire n'était pas encore modifié (2).

Récemment, la comparaison de ces différents paramètres 2D et 3D avec la fonction rénale séparée mesurée en médecine nucléaire chez des patients porteurs de SAR a montré une meilleure corrélation entre le GFR et les paramètres 3D qu'avec les paramètres 2D, et une forte proportion de reins vraisemblablement " hibernants " avec un volume conservé et une fonction diminuée (3).

Cependant, la valeur pronostique de ces marqueurs n'a jamais été démontrée et la recherche de corrélation entre ces modifications morphologiques et le succès de la revascularisation doit encore être entreprise.

## Modifications fonctionnelles

### Modifications hémodynamiques

#### \* Analyse de l'hémodynamique des artères rénales

Les modifications hémodynamiques au sein de l'artère rénale en aval de la sténose peuvent être observées en Doppler ou en IRM :

- en Doppler : les sténoses significatives associent une dispersion du profil de l'écoulement et une vitesse systolique maximale supérieure ou égale à 160 cm/s en regard du rétrécissement. Ces signes proximaux sont considérés comme les plus performants pour le diagnostic (4). Cependant, il n'est pas possible de quantifier l'impact hémodynamique de cette sténose sur le flux sanguin rénal car la mesure du débit est très difficile en ultrasons.
- en IRM, il est possible de mesurer le débit sanguin au niveau de chaque artère rénale par la technique de contraste de phase. Le degré de déphasage des spins semble corrélé au gradient de pression tran-sténotique et les modifications des courbes vélocimétriques corrélées au degré de sténose (5,6). Un index de débit rénal (débit en millilitre par minute divisé par le volume rénal en centimètre cube) de moins de 1,5 ml/mn/cm

#### \* Analyse de l'hémodynamique intra-rénale

Celle-ci n'est accessible qu'en écho-Doppler qui permet d'échantillonner les petites artères intra-parenchymateuses. Deux anomalies, de mécanisme très différent, peuvent se rencontrer :

- En cas de sténose serrée de l'artère, au delà de 75 %, des signes indirects peuvent apparaître au niveau des artères distales interlobaires, et en particulier une diminution de l'accélération systolique évaluée par la mesure du temps de montée systolique (4). Ce signe, très inconstant, n'a jamais été corrélé à une réversibilité fonctionnelle après revascularisation.

- La deuxième anomalie de l'hémodynamique intra-rénale est l'augmentation des index de résistance (IR) qui n'a rien de spécifique, mais qui témoigne volontiers de modifications tissulaires périphériques fixées et irréversibles. Ainsi, Radermacher et al (8) ont pu montrer qu'un IR inférieur à 0,8 était un index de bon pronostic, quant au succès de la revascularisation, tant pour le traitement de l'hypertension réno-vasculaire que pour l'amélioration potentielle de la fonction rénale.
- L'écho-Doppler sensibilisé au captopril : la sensibilisation de l'examen écho-Doppler par la prise de captopril était essentiellement destinée à sensibiliser la détection des signes indirects intra-rénaux de sténose (9). En effet, la vasodilatation induite par l'IEC s'accompagnait d'une baisse des index de résistance. A notre connaissance, aucune étude prospective n'a cherché à mettre en relation ces modifications induites par l'IEC, avec le succès de la revascularisation.

### \* Analyse de la perfusion tissulaire rénale

Le niveau de perfusion intra-rénale (en ml/min/g de tissu) en aval d'une sténose dépend du degré de sténose et du degré de vaso-réactivité compensatrice. Il est possible aujourd'hui de mesurer des indices de perfusion ou une perfusion parenchymateuse relative ou absolue en IRM à l'aide de traceurs soit intrinsèques (mouvement des spins intra-vasculaires) (10) soit extrinsèques en utilisant des chélates du Gd (11) ou des agents de contraste à distribution intravasculaires comme les particules d'oxyde de fer (12).

Toutes ces méthodes ont montré une diminution des index ou des valeurs de perfusion du côté de la sténose, parfois corrélée au degré de rétrécissement. Malheureusement, aucune de ces études n'a permis de montrer un rôle pronostique de ces paramètres.

### **Modifications de la filtration glomérulaire**

L'évaluation de la fonction de filtration à l'état basal n'est ni suffisamment sensible ni suffisamment spécifique pour détecter un dysfonctionnement en aval d'une sténose, à cause de la mise en jeu des mécanismes compensatoires, et en particulier du système rénine-angiotensine. Dans un futur proche, il devrait être possible de mesurer la fonction rénale séparée de chaque rein en IRM fonc-

tionnelle, ce qui pourrait peut-être changer cette approche (13).

A ce jour, seules les évaluations sensibilisées par la prise d'IEC ont apporté des arguments pronostiques. Nous avons vu que ce test appliqué à l'écho-Doppler ne jouait que sur la composante hémodynamique. La scintigraphie au Captopril est le seul examen pour lequel il a été démontré un rôle pronostique après revascularisation, en particulier dans le cadre de l'hypertension réno-vasculaire. La prédiction d'une réponse positive à la revascularisation sur l'hypertension est de l'ordre de 92 % (14). Ce test de sensibilisation au captopril peut aussi être réalisé en IRM en étudiant la symétrie de concentration intra-médullaire du produit de contraste, induite par l'administration de l'IEC (15). Malheureusement, ce test perd sa sensibilité en cas d'altération fonctionnelle rénale.

### **Autres modifications fonctionnelles**

Il est possible d'avoir accès en IRM à d'autres paramètres fonctionnels comme les coefficients par diffusion, qui traduisent le mouvement des molécules d'eau dans les tissus, ou la chute du T2\* qui est un reflet de l'oxygénation tissulaire. Dans le cadre de la sténose de l'artère rénale, les résultats restent encore très préliminaires : il a été montré dans la littérature que les coefficients de diffusion diminuaient au niveau intra-rénal en présence d'une sténose de l'artère rénale (16) et que l'oxygénation intra-tissulaire, en particulier médullaire, mais aussi corticale, diminuait au cours de l'occlusion expérimentale aiguë de l'artère rénale chez le cochon (17). Ici aussi, leur rôle dans la stratégie reste encore indéterminé.

### Modifications tissulaires rénales

Au même titre que l'augmentation de l'IR intra-rénal mettrait en évidence des modifications irréversibles du lit vasculaire distal, il est possible que d'autres paramètres de lésions irréversibles parenchymateuses comme le degré de fibrose intra-rénale voient le jour dans le futur. Des pistes sont en cours de mise au point et d'évaluation dans le domaine de l'élastographie, qui quantifie le degré de rigidité tissulaire et qui pourrait être, comme au niveau du foie, un bon marqueur de fibrose. La diffusion en IRM pourrait également être utilisée comme marqueur, le degré de diffusion étant restreint en cas de fibrose tissulaire.

## Conclusion

Les critères de sténose fonctionnelle, c'est-à-dire la recherche de bons pronostics après revascularisation, seraient aujourd'hui très utiles dans un contexte d'insuffisance rénale pour sélectionner les patients répondeurs à un geste de revascularisation. De nombreux biomarqueurs pourraient être utilisés mais demandent encore à être validés de façon prospective.

L'IRM de diffusion et d'oxygénation : 3 étaient prédictives d'un succès clinique après revascularisation (7). Néanmoins, cette étude unique n'a jamais été confirmée par d'autres travaux.

## Références

- 1 Safian RD, Textor SC. Renal artery stenosis. *N Engl J Med* 344:431-442, 2001
- 2 Mounier-Vehier C, Lions C, Devos P, et al. Cortical thickness: an early morphological marker of atherosclerotic renal disease. *Kidney Int* 61:591-598, 2002
- 3 Cheung CM, Shurrab AE, Buckley DL et al. MR-derived renal morphology and renal function in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 2006;69:715-722
- 4 Conkbayir I, Yucesoy C, Edguer T, et al. Doppler sonography in renal artery stenosis. An evaluation of intrarenal and extrarenal imaging parameters. *Clin Imaging* 27:256-260, 2003
- 5 Schoenberg S.O, Knopp M.V, Londy F, et al. Morphologic and functional magnetic resonance imaging of renal artery stenosis: a multireader tricenter study. *J Am Soc Nephrol* 13: 158-169, 2002
- 6 Zhang HL, Schoenberg SO, Resnick LM, et al. Diagnosis of renal artery stenosis: combining gadolinium-enhanced three-dimensional magnetic resonance angiography with functional magnetic resonance pulse sequences. *Am J Hypertens* 16:1079-1082, 2003
- 7 Binkert C.A, Debatin J.F, Schneider E, et al. Can MR measurement of renal artery flow and renal volume predict the outcome of percutaneous transluminal renal angioplasty ? *Cardiovasc Intervent Radiol* 24: 233-239, 2001
- 8 Radermacher J, Chavan A, Bleck J et al. Use of Doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 344:410-417, 2001
- 9 Oliva VL, Soulez G, Lesage D, et al. Detection of renal artery stenosis with Doppler sonography before and after administration of captopril : Value of early systolic rise. *AJR* 170: 169-175, 1998
- 10 Spin tag
- 11 Michaely HJ, Schoenberg SO, Oesingmann N et al. Renal artery stenosis: functional assessment with dynamic MR perfusion measurements--feasibility study. *Radiology* 2006;238:586-96.
- 12 Schoenberg SO, Aumann S, Just A et al. Quantification of renal perfusion abnormalities using an intravascular contrast agent (part 2): results in animals and humans with renal artery stenosis. *Magn Reson Med* 49:288-98, 2003
- 13 Grenier N. Functional and cellular MR of the kidney. In Prigent A and Pieiz A (edits) : *Functional Imaging in Nephro-Urology*, Taylor and Francis, London 2006, p.173-196
- 14 Taylor A. Functional testing: ACEI renography. *Semin Nephrol* 2000;20:437-444
- 15 Grenier N, Trillaud H, Combe C, et al. Diagnosis of renovascular hypertension with captopril-sensitized dynamic MR of the kidney: feasibility and comparison with scintigraphy. *AJR* 166:835-843, 1996
- 16 Namimoto T, Yamashita Y, Mitsuzaki K, et al. Measurement of the apparent diffusion coefficient in diffuse renal disease by diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 9:832-837, 1999
- 17 Juillard L, Lerman LO, Kruger DG et al. Blood oxygen level-dependent measurement of acute intra-renal ischemia. *Kidney Int* 65:944-950, 2004

# Approches thérapeutiques des sténoses athéroscléreuses des artères rénales

**Antoine Chédid, Patrick Rossignol, Pierre-François Plouin**

Service de Médecine Vasculaire et Hypertension Artérielle

Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

Les sténoses athéroscléreuses des artères rénales (SAAR) peuvent induire une hypertension, une insuffisance rénale progressive ou un œdème pulmonaire récidivant. La revascularisation par chirurgie ou dilatation avec ou sans endoprothèse rétablit efficacement la perméabilité artérielle [1-4]. Elle vise à réduire la pression artérielle (PA) [1, 3, 4] et à prévenir les événements cliniques tels qu'une insuffisance rénale progressive [2] ou un œdème pulmonaire [5]. Toutefois les essais contrôlés ont montré que la revascularisation avait une efficacité limitée sur l'hypertension [3, 6-9] tandis que les essais permettant d'estimer sa valeur pour la préservation de la fonction rénale sont en cours de recrutement. Cette revue décrit l'histoire naturelle de la maladie athéroscléreuse des artères rénales et la place actuelle de l'angioplastie pour la prise en charge des patients ayant une SAAR associée à une hypertension ou à une insuffisance rénale.

*Tableau 1 : situations cliniques où les sténoses athéroscléreuses de l'artère rénale sont fréquentes*

	Patients examinés, n=	Réduction de diamètre définissant une sténose, %	Prévalence des sténoses, %	Prévalence de l'hypertension en cas de sténose, %
Patients autopsiés après un AVC [13]	346	≥ 75	10,4	-
Patients autopsiés après un infarctus [12]	297	≥ 75	12,0	-
Patients ayant un cathétérisme cardiaque [11]	1235	≥ 50	15,2	53,2
Patients ≥ 50 ans arrivant en hémodialyse [10]	45	≥ 60	22,2	100
Patients ayant une artériopathie périphérique [14]	127	≥ 50	27,6	61,4
Patients âgés ayant une insuffisance cardiaque [15]	86	≥ 50	34,0	35,0

## Epidémiologie

### Prévalence

La fréquence des SAAR dans une population non sélectionnée est inconnue. D'anciennes séries d'autopsie ont rapporté une fréquence supérieure à 25 % chez les sujets de plus de 50 ans, indépendamment de leur niveau tensionnel [revue dans 10]. Dans l'ensemble de la population hypertendue, la prévalence des cas diagnostiqués de SAAR est probablement inférieure à 5 %. Elle est plus élevée dans certains sous-groupes : une sténose supérieure à 60% a été rapportée chez 10 des 45 patients ayant bénéficié d'un Doppler des artères rénales avant la mise en place d'une hémodialyse [10]. Une SAAR était également fréquente chez les patients ayant une maladie coronaire, un antécédent d'accident vasculaire cérébral, une artériopathie périphérique ou une insuffisance cardiaque [2,5,11-15] (tableau 1). Chez ces derniers, les sténoses sont fréquemment bilatérales et ne sont pas nécessairement associées à une hypertension [14, 15].

### Histoire naturelle

La survie rénale des patients ayant une SAAR commence à être mieux connue. L'insuffisance rénale terminale est généralement la complication d'une sténose bilatérale ou sur rein unique, ou encore de sténoses associées à une maladie parenchymateuse d'aval [2, 16, 17]. Dans une étude prospective [18], les taux de survie sans hémodialyse étaient à deux ans de 97 %, 82 % et 45 % respectivement chez les patients ayant une sténose unilatérale, une sténose bilatérale, ou une sténose unilatérale avec occlusion controlatérale. La maladie parenchymateuse d'aval associe les conséquences de l'âge, de la néphrosclérose induite par l'hypertension, et le cas échéant celles d'un diabète ou d'embolies de cholestérol (revue dans 16, 17). Elle se manifeste généralement par une protéinurie [19, 20].

La progression vers l'insuffisance rénale chez des patients ayant une SAAR peut refléter la progression de la sténose elle-même, celle de la maladie parenchymateuse associée, ou la combinaison des deux. Une grande étude prospective donne une bonne information sur la progression de la sténose [21]. Chez 170 patients ayant au moins une SAAR, la taille des reins et la perméabilité de l'artère rénale ont été surveillées par un Doppler périodique au cours d'un suivi moyen de 33 mois. Globalement, l'incidence à trois ans d'une progression, définie comme une augmentation détectable du degré de réduction de diamètre luminal affectant au moins une artère rénale, était de 35 %. Elle était de 19 %, 28 % et 49 % respectivement sur les artères rénales initialement normales, porteuses d'une sténose inférieure à 60 % ou supérieure à 60 %. L'occlusion rénale était rare (3,1 %) et survenait seulement dans les SAAR dépassant 60 % à l'examen initial. En analyse multivariée, les facteurs indépendamment associés à la progression étaient une systolique supérieure à 160 mmHg, la présence d'un diabète, et la présence d'une sténose dépassant 60 % en début de surveillance.

La progression de la maladie parenchymateuse reste mal étudiée. Elle est indirectement reflétée par une réduction de la taille des reins. Dans l'étude de cohorte ci-dessus, l'incidence d'une atrophie rénale, définie par une réduction de hauteur du rein d'au moins un centimètre, était de 5,5 %, 11,7 % et 20,8 % respectivement pour les reins ayant en début de surveillance une artère rénale

normale, une sténose inférieure à 60 % ou supérieure à 60 %. La survenue d'une atrophie était corrélée avec une augmentation de la créatinémie [22]. Notre connaissance de la relation entre le degré de sténose et la maladie parenchymateuse s'arrête là car il est bien connu que la maladie parenchymateuse, et donc l'insuffisance rénale, peuvent progresser malgré une revascularisation rénale satisfaisante [16, 17, 23].

### Devenir cardiovasculaire

Une minorité des patients ayant une SAAR évoluent vers l'insuffisance rénale terminale. Les SAAR reflètent généralement une athérosclérose diffuse dont les atteintes coronaires ou carotidiennes sont les plus dangereuses et dont la prévention est la première priorité. Dans une étude suédoise, le risque relatif de mortalité cardiovasculaire était de 5,7 chez des patients ayant une SAAR d'au moins 50 % par comparaison à une population témoin de même âge [24]. Sur les 44 patients décédés au cours d'un suivi moyen de 71 ans, 33 sont morts de maladie cardiovasculaire, 9 de maladie non rénale et non cardiovasculaire, et 2 seulement ont progressé vers l'hémodialyse.

### Objectifs et moyens thérapeutiques

L'objectif d'un programme thérapeutique adapté aux patients ayant une SAAR est avant tout de prévenir les événements cliniques tels qu'une mort prématurée ou un événement cardiovasculaire majeur, puis de ralentir l'évolution de l'insuffisance rénale. Les moyens en sont la revascularisation, les médicaments antihypertenseurs, hypolipidémiques ou antiagrégants, et une surveillance spécifique. La quasi totalité des patients ayant une SAAR devrait donc recevoir la combinaison de traitements dont l'efficacité en prévention coronaire est prouvée : statines, aspirine, bêta-bloquants, mais également inhibiteurs de l'enzyme de conversion. En ce qui concerne la revascularisation, les options sont la dilatation avec ou sans endoprothèse et la chirurgie reconstructrice. De nos jours, la dilatation est le traitement de première intention car un essai randomisé portant sur des patients ayant une sténose athéroscléreuse ostiale a montré que la dilatation était plus simple et aussi efficace que la chirurgie [3]. Cette dernière est réservée aux patients chez qui la dilatation avec ou sans endoprothèse est un échec ou aux patients qui combinent

une SAAR et une pathologie aorto-iliaque justifiant une reconstruction chirurgicale. Les limites de la dilatation sont le retour élastique ("recoil") qui peut entraîner un échec immédiat, et à plus long terme la resténose, ces deux événements étant plus fréquents dans les sténoses ostiales que dans les sténoses tronculaires [4, 25]. La pose d'endoprothèse prévient efficacement le retour élastique mais ne prévient pas la resténose. Dans une revue de 14 séries de dilatation avec endoprothèse [4], le taux de resténose était de 17,0 % (tableau 2). Un essai contrôlé a comparé la dilatation avec endoprothèse et la dilatation seule chez 84 patients ayant une SAAR [8]. Le taux de succès immédiat était supérieur et le taux de resténose était inférieur avec les endoprothèses, la perméabilité à six mois étant finalement de 80 % après dilatation + endoprothèse contre 51 % après dilatation seule. La nature et le nombre de complications étaient similaires avec les deux techniques.

### La revascularisation abaisse-t-elle la PA ?

Trois essais contrôlés ont répondu à cette question [6, 7, 9] (tableau 3). Dans l'ensemble, la différence de PA finale entre les patients traités par dilatation

Tableau 2 : Effets de la pose d'endoprothèse sur la perméabilité de l'artère rénale, la pression artérielle et la fonction rénale dans 14 séries.

Adapté de la métaanalyse de Leertouwer et al. [4]

et ceux traités par le traitement médical était minime, et seule une minorité de patients dilatés ont pu arrêter leur traitement médical après dilatation. Les résultats de deux méta-analyses de ces essais [26-27] confirment un bénéfice tensionnel modeste de l'angioplastie (systolique : -6.3 mmHg IC 95% [-11.7, -0.8], P = 0.02 ; diastolique : -3.3 mmHg IC 95 % [-6.2, -0.4], P= 0.03) [26]. En revanche, le score de traitement, c'est-à-dire le nombre de médicaments requis pour contrôler la PA correctement, était significativement plus bas après dilatation qu'après traitement médical seul. Ceci est un avantage clair de la dilatation chez les patients ayant une hypertension résistante au traitement.

Il n'y a pas d'essai qui ait comparé la revascularisation avec endoprothèse au traitement médical seul. Dans l'essai cité plus haut comparant la dilatation avec endoprothèse à la dilatation seule [8], le résultat tensionnel et rénal n'était guère lié au degré de perméabilité artérielle. Alors que le taux de perméabilité artérielle était significativement plus grand après endoprothèse qu'après dilatation seule, il n'y avait pas de différence entre les deux méthodes en termes de PA et de fonction rénale. Cette observation souligne que le gradient de pression à travers une SAAR n'est qu'un composant de la maladie rénovasculaire ; des composants non modifiés par la dilatation sont l'athérosclérose des branches de l'artère rénale, la réduction du calibre artériolaire, la présence d'une atrophie glomérulaire, d'une glomérulosclérose,

	Effectif présentant l'événement /effectif où l'événement a été recherché	%
Patients ayant une sténose ostiale	371/510	72,7
Patients ayant des complications	111/678	16,4
Incluant :		
• complications du point de ponction	40	5,9
• insuffisance rénale	34	5,0
• complication parenchymateuse ou artérielle rénale	24	3,5
• divers	13	1,9
Mortalité globale à un mois	11/515	2,1
Patients suivis cliniquement ayant une guérison de l'hypertension	69/345	20,0
Patients suivis biologiquement ayant une amélioration de la fonction rénale	110/384	28,6
Resténoses sur les artères ayant fait l'objet d'un contrôle angiographique	98/575	17,0

	Traitement	Effectif (%) ayant une		Evolution par rapport à la valeur initiale		Taux de complications (%)	Score de traitement final
		sténose ostiale	sténose bilatérale	de la pression artérielle, mmHg	de la créatinine, $\mu\text{mol/l}$		
Weibull [3]	Dilatation seule, n=29	29 (100)	0	-42/-20	2	5 (17)	-
	Chirurgie, n=29	29 (100)	0	-45/-20	2	9 (31)	-
Van de Ven [8]	Dilatation seule, n=42	42 (100)	8 (19)	-19/-12	24	16 (38)	1,8
	Dilatation + stent, n=42	42 (100)	10 (24)	-19/-12	24	18 (43)	1,5
Webster et al [6]							
groupe unilatéral	Médicaments, n=13	-	0	-8/-6	0	-	-
	Revascularisation, n=14	-	0	-9/-5	8	-	-
groupe bilatéral	Médicaments, n=12	-	12 (100)	-2/-2	4	-	-
	Revascularisation, n=16	-	16 (100)	-19/-4	1	-	-
Plouin [7]	Médicaments, n=26	12 (46)	0	-8/-5	-9	2 (8)	1,8
	Dilatation $\pm$ stent, n=23	17 (30)	0	-12/-10	1	6 (26)	1,0*
Uzzo [41] **	Médicaments, n=27	-	**	**	**	**	**
	Chirurgie, n=25						
Van Jaarsveld [9]	Médicaments, n=50	-	(11) 22	-1/0	-9	-	2,4
	Dilatation $\pm$ stent, n=56	-	(12) 23	-8/-5	0	-	1,9

Tableau 3: Issue tensionnelle et rénale de la revascularisation dans 6 essais randomisés

La pression artérielle était mesurée en consultation sauf dans l'essai de Plouin [7] où la pression artérielle était la moyenne ambulatoire de 24 h. Pas de différences significatives sauf pour le score de traitement (\*  $p < 0,01$ ). \*\*: dans cet essai, les patients présentaient des sténoses bilatérales ou sur rein unique  $> 75\%$ , et une insuffisance rénale (débit de filtration glomérulaire  $< 70 \text{ ml/min}$ ). Au terme d'un suivi médian de 74 mois, il n'a pas été observé de différence significative entre les deux groupes pour les 4 critères de jugement évalués : 1. HTA mal contrôlée (PAD  $> 100 \text{ mmHg}$ ) 2. Altération fonctionnelle rénale 3. infarctus myocardique, accident vasculaire cérébral 4. Décès. Cependant, la puissance statistique était limitée du fait de faibles effectifs.

enfin les conséquences éventuelles d'une maladie athéro-embolique ou d'une hypertension essentielle préexistants à la sténose, ces conséquences affectant les deux reins [2, 16, 17].

### La dilatation améliore-t-elle la fonction rénale ?

Les essais randomisés –y compris après méta-analyse- n'ont pas montré de différence de fonction rénale dans les comparaisons intra-groupe (fonc-

tion rénale finale comparée à la fonction rénale initiale) ou inter-groupe (comparaison des patients ayant eu un traitement médicamenteux seul ou une dilatation avec ou sans endoprothèse) (tableau 3). Il faut faire la réserve que le suivi était court (6 à 12 mois) et que la majorité des patients avait une sténose unilatérale. Or le taux de filtration glomérulaire (mesurée directement ou estimée par la créatininémie) ne reflète pas la fonction rénale individuelle dans les cas où la sténose est unilatérale car l'hyperfiltration du rein non sténosé peut compenser la filtration réduite du rein isché-

mique. La seule façon d'estimer le bénéfice rénal de la revascularisation en cas d'atteinte unilatérale est de déterminer simultanément la filtration glomérulaire globale et sa répartition entre les reins par scintigraphie. Avec ces techniques, on peut montrer que la dilatation améliore modestement la fonction du rein sténosé [28-29].

On ne sait pas si la dilatation prévient l'occlusion rénale. Dans l'essai DRASTIC [9], un suivi angiographique était disponible chez 48 des 56 patients traités par dilatation et 43 des 50 traités par médicaments seuls. Il n'y a pas eu d'occlusion dans le groupe dilaté et 4 cas d'occlusion dans le groupe traité médicalement. Il n'y a pas eu d'occlusion rénale dans l'essai écossais et l'essai EMMA [6, 7]. Il est possible que la dilatation prévienne la progression vers l'occlusion mais également qu'elle la provoque de façon aiguë à l'occasion d'un infarctus rénal ou d'une embolie de cholestérol. Dans les études de cohortes portant sur des patients ayant des SAAR et une insuffisance rénale progressive, la dilatation a amélioré la fonction rénale de 41 à 43 % des patients au prix d'une mortalité de 5 à 6 % [2]. Dans une cohorte de 163 patients ayant une SAAR traitée par endoprothèse et suivis jusqu'à 4 ans, une progression de l'insuffisance rénale a pu survenir malgré une revascularisation satisfaisante [23]. La revascularisation a été compliquée de 3 décès, de 21 épisodes d'insuffisance rénale liée au produit de contraste, et de 2 épisodes d'hémorragie rétro-péritonéale. Une étude récente plus modeste (25 patients suivis en moyenne 20 mois) rapporte que la pente de croissance de la créatinine a été réduite par la pose d'endoprothèse [30]. Cette étude non contrôlée a exclu les cas où le suivi rénal était inférieur à 8 mois, ce qui écartait les échecs précoces de la procédure. Dans l'essai déjà mentionné comparant la dilatation à la chirurgie [3], un cas d'occlusion rénale est survenu dans chaque groupe thérapeutique. Dans l'essai comparant dilatation simple et endoprothèse [8], quatre patients de chaque groupe ont eu des embolies de cholestérol.

Les essais contrôlés publiés ne permettent pas de juger la valeur de prévention rénale de la dilatation parce qu'ils avaient une puissance insuffisante et qu'ils étaient trop brefs. Leur durée brève peut avoir surestimé les complications précoces par comparaison au bénéfice à long terme. Deux essais contrôlés en cours de réalisation en Europe

comparent la revascularisation avec ou sans endoprothèse au traitement médicamenteux avec l'objectif de ralentir la progression de l'insuffisance rénale. Ils incluent des patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée parce que ces patients ont un risque de complication ou de mort prématurée plus faible que ceux qui ont une insuffisance rénale sévère [31]. A contrario, le bénéfice rénal de la revascularisation dans les cas d'insuffisance rénale sévère reste difficile à prédire.

### **Propositions pour la prise en charge des patients ayant une SAAR**

L'objectif du clinicien est de prolonger la survie sans hémodialyse et la survie tout court. Le traitement doit être individualisé en tenant compte de l'âge, de l'atteinte vasculaire associée, de la PA et du résultat des traitements déjà testés (i.e. le score de traitement), de la fonction rénale et de la taille des reins. L'âge est une limitation universelle au traitement invasif de l'hypertension. Quelque soit la cause d'une hypertension secondaire, la probabilité de normaliser la PA après traitement spécifique se réduit avec l'âge, ce qu'on voit aussi bien dans les SAAR que dans les cas d'adénome de Conn ou de phéochromocytome [32]. Un âge avancé est associé à un diabète plus fréquent et à une plus grande extension de l'athérosclérose, ce qui augmente le risque de complication au point de ponction ou d'embolie de cholestérol. Beaucoup de sujets âgés athéroscléreux ont une SAAR avec une fonction rénale et une PA proches de la normale. Ils ne doivent pas être exposés aux complications de la revascularisation à moins qu'ils aient une insuffisance cardiaque. Chez les patients ayant une SAAR et une hypertension dominante avec une fonction rénale proche de la normale [6, 7, 9], l'hypertension peut être contrôlée par les médicaments dans la majorité des cas et la revascularisation n'est clairement justifiée que chez ceux dont l'hypertension résiste à une trithérapie ou qui ont besoin d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion du fait d'un antécédent d'insuffisance cardiaque ou d'infarctus du myocarde. Quant aux patients ayant une SAAR et une insuffisance rénale modérée, leur risque de mourir d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral est considérablement supérieur à celui d'évoluer vers l'insuffisance rénale terminale (voir ci-dessus) [24, 31]. Le rapport bénéfice/risque de la revascularisation est alors mal

connu. On s'accorde généralement à proposer une dilatation aux patients ayant une SAAR et une insuffisance rénale rapidement progressive, ou à ceux dont la créatininémie s'est élevée d'au moins 20 % au cours d'un traitement inhibiteur de l'enzyme de conversion [16, 33] (figure).

### Choix des options thérapeutiques et modalités de surveillance

L'artériographie, faisant généralement suite à un angio-scanner de dépistage (voir les recommandations diagnostiques récentes sur <http://www.anaes.fr>), est un préalable obligé de la revascularisation parce qu'elle permet une bonne localisation des lésions (uni ou bilatérales, ostiales ou tronculaires) et une quantification précise (degré de sténose, longueur des sténoses). En outre, elle donne une image de l'aorte et de l'architecture des reins. Si le rein du côté de la sténose a moins de 8 cm de hauteur [16], et/ou si l'index de résistance est supérieur à 80 [34], il y a peu de chance d'améliorer la fonction rénale ou la PA [16]. La mesure de l'épaisseur corticale rénale en tomodynamométrie pourrait être également un index intéressant de l'étendue des lésions intra-parenchymateuses rénales [35]. Dans les cas où le rein garde une dimension acceptable, la dilatation percutanée est le traitement de premier choix [3], la revascularisation chirurgicale étant réservée aux patients qui ont une maladie aorto-iliaque associée ou qui ont subi des échecs de dilatation. La pose d'une endoprothèse est nécessaire s'il y a un retour élastique avec une sténose résiduelle de plus de 30 %, ce qui est beaucoup plus fréquent dans les sténoses ostiales que dans les sténoses tronculaires. Néanmoins beaucoup de radiologues mettent en place une endoprothèse dans les sténoses proximales, ostiales ou à moins de 10 mm de la lumière aortique [4, 8, 23]. Le traitement médical complémentaire comporte 100 à 300 mg d'aspirine (au long cours), associé au clopidogrel pendant un mois si la dilatation a été complétée d'une endoprothèse.

Chez les patients traités médicalement ou ayant bénéficié d'une revascularisation, la PA et la créatinine doivent être mesurées tous les trois mois. La taille des reins et la perméabilité de l'artère rénale doivent être estimées chaque année, et probablement tous les six mois chez les patients traités médicalement qui ont une sténose de plus de 60 %

ou des sténoses bilatérales [21, 22]. Dans les essais randomisés, une angiographie de contrôle était généralement pratiquée 6 et 12 mois après la procédure. Dans la routine clinique, la surveillance ultrasonique paraît acceptable, l'angiographie de contrôle n'étant requise qu'en cas d'ascension de la PA ou de la créatinine ou si l'échographie suggère une resténose ou une atrophie rénale progressive.

### Perspectives thérapeutiques

Depuis les grands essais de la dernière décennie, on sait que du fait de leur haut risque vasculaire, les patients porteurs de SAAR doivent recevoir un traitement médical comportant une association d'antihypertenseurs (dont des bêta bloquants et des inhibiteurs du système rénine angiotensine), un antiagrégant plaquettaire, et une statine. Désormais il ne serait donc pas éthique d'évaluer l'effet propre des statines sur la progression de ces sténoses au cours d'essais placebo-contrôlés. En 1995, l'étude REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) a montré une moindre progression de lésions coronariennes après deux ans de traitement par pravastatine 40 mg/j vs. placebo chez 885 hommes ayant un cholestérol total entre 4 et 8 mmol/l, et devant subir une coronarographie pour l'évaluation de leur coronaropathie [36]. Au cours des années 90, nous avons réalisé une étude-pilote évaluant l'effet sur le volume de la lumière artérielle rénale de l'administration pendant deux ans de 40 mg de pravastatine par jour, par comparaison au placebo [37] : nous n'avons pas observé de différence significative. Cependant, cette étude manquait de puissance, du fait de faibles effectifs (n= 28 dans chaque groupe). Il serait intéressant de tester dans la même indication des composés HDL mimétiques, susceptibles de transporter « à rebours » le cholestérol de la plaque vers le sérum, puis vers le foie. Nissen et al. ont en effet récemment montré dans une étude pilote, multicentrique, conduite en double aveugle et placebo-contrôlée, qu'une perfusion hebdomadaire (pendant cinq semaines) d'ApoA-I Milano recombinante, complexée à un phospholipide, induit une réduction significative du volume de plaques coronariennes mesuré par échographie intravasculaire [38].

Au cours des dernières années, l'expertise accrue des équipes réalisant les angioplasties (se traduisant notamment par une diminution de la durée de procédure de 42 à 23 minutes), et l'optimisation des matériels (diminution du diamètre et plus grande flexibilité des cathéters, dispositifs hémostatiques...) ont conduit à une diminution du taux de complications de l'angioplastie [39]. Faisant suite à l'avènement des endoprothèses actives avec des immunosuppresseurs en pathologie coronaire, se pose actuellement la question d'un éventuel bénéfice de ce type de dispositif pour prévenir les resténoses artérielles rénales à l'intérieur de l'endoprothèse. Aucune étude contrôlée n'a été prévue à ce jour. L'étude GREAT, étude multicentrique non contrôlée dont les résultats préliminaires ont été présentés en 2004, n'a pas montré de différence significative en terme de resténose intrastent (> 50 %), entre 52 patients traités par stent classique, et 53 patients porteurs de stents au sirolimus, même si le taux de resténose a été divisé par 2 chez les porteurs de stent actif (14 % vs. 7%). A l'instar des dispositifs testés avec succès en prévention cérébrovasculaire, l'utilisation pendant la procédure d'angioplastie d'un filtre placé en aval du site de sténose pourrait protéger le parenchyme rénal de microembols générés par la procédure de revascularisation. Dans une étude rétrospective portant sur 46 patients présentant une néphropathie ischémique et une SAAR, Holden et

al [40]. ont montré que ces filtres ramenaient des débris macroscopiques ou microscopiques dans 65 % des cas. Il s'agissait de thrombus frais ou chronique, de fragments athéromateux, ou de cristaux de cholestérol. Chez 95 % des patients traités à l'aide de ce type de protection rénale, la fonction rénale post-angioplastie s'est soit stabilisée (57% i.e. créatininémie ayant varié de +/- 20 % par rapport à la créatininémie initiale) soit améliorée (28%, i.e. diminution de créatininémie de plus de 20%), pour un suivi moyen de 12.5 mois. Ces résultats encourageants nécessitent confirmation dans le cadre d'essais contrôlés.

**En conclusion**, la majorité des patients ayant une SAAR a toujours besoin d'un traitement médicamenteux de prévention cardiovasculaire à distance de la revascularisation. Ce traitement peut être allégé mais la réduction du score de traitement doit être mise en balance avec le risque de complication et de resténose, particulièrement chez les patients âgés qui ont une athérosclérose diffuse. La plupart des patients âgés ayant une SAAR meurent de maladie coronaire ou d'accident vasculaire cérébral bien avant d'avoir besoin d'une hémodialyse. A tout âge, ces événements cardiovasculaires extra rénaux peuvent et doivent être prévenus par les antihypertenseurs, les statines et l'aspirine.

### Références

1. Ramsay LE, Waller PC: Blood pressure response to percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension: an overview of published series. *Br Med J* 300: 569-72, 1990
2. Rimmer JM, Gennari FJ: Atherosclerotic renovascular disease and progressive renal failure. *Ann Intern Med* 118: 712-719, 1993
3. Weibull H, Bergqvist D, Bergentz SE, Jonsson K, Hulthén UL, Manhem P: Percutaneous transluminal renal angioplasty versus surgical reconstruction of atherosclerotic renal artery stenosis: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 18: 841-852, 1993
4. Leertouwer TC, Gussenhoven EJ, Bosch JL et al. Stent placement for renal arterial stenosis: where do we stand? A meta-analysis. *Radiology* 216: 78-85, 2000
5. Bloch MJ, Trost DW, Pickering TG, Sos TA, August P: Prevention of recurrent pulmonary edema in patients with bilateral renovascular disease through renal artery stent placement. *Am J Hypertens* 12: 1-7, 1999
6. Webster J, Marshall F, Abdalla M et al. : Randomised comparison of percutaneous angioplasty vs continued medical therapy for hypertensive patients with atheromatous renal artery stenosis. Scottish and Newcastle Renal Artery Stenosis Collaborative Group. *J Hum Hypertens* 12: 329-335, 1998
7. Plouin PF, Chatellier G, Darne B, Raynaud A: Blood pressure outcome of angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a randomized trial. Essai Multicentrique Medicaments vs Angioplastie (EMMA) Study Group. *Hypertension* 31: 823-829, 1998

8. van de Ven PJ, Kaatee R, Beutler JJ et al. : Arterial stenting and balloon angioplasty in ostial atherosclerotic renovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 353: 282-286, 1999
9. van Jaarsveld BC, Krijnen P, Pieterman H et al. : The effect of balloon angioplasty on hypertension in atherosclerotic renal-artery stenosis. Dutch Renal Artery Stenosis Intervention Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 342: 1007-1014, 2000
10. Appel RG, Bleyer AJ, Reavis S, Hansen K. Renovascular disease in older patients beginning renal replacement therapy. *Kidney Int* 48: 171-176, 1995
11. Harding MB, Smith LR, Himmelstein SI et al. : Renal artery stenosis: prevalence and associated risk factors in patients undergoing routine cardiac catheterization. *J Am Soc Nephrol* 2: 1608-1616, 1992
12. Uzu T, Inoue T, Fujii T et al. : Prevalence and predictors of renal artery stenosis in patients with myocardial infarction. *Am J Kidney Dis* 29: 733-738, 1997
13. Kuroda S, Nishida N, Uzu T et al. : Prevalence of renal artery stenosis in autopsy patients with stroke. *Stroke* 31: 61-65, 2000
14. Missouriis CG, Buckenham T, Cappuccio FP, MacGregor GA: Renal artery stenosis: a common and important problem in patients with peripheral vascular disease. *Am J Med* 96: 10-14, 1994
15. MacDowall P, Kalra PA, O'Donoghue DJ, Waldek S, Mamtora H, Brown K: Risk of morbidity from renovascular disease in elderly patients with congestive cardiac failure. *Lancet* 352: 13-16, 1998
16. Textor SC: Revascularization in atherosclerotic renal artery disease. *Kidney Int* 53: 799-811, 1998
17. Conlon PJ, O'Riordan E, Kalra PA. New insights into the epidemiologic and clinical manifestations of atherosclerotic renovascular disease. *Am J Kidney Dis* 35: 573-587, 2000
18. Connolly JO, Higgins RM, Walters HL et al. Presentation, clinical features and outcome in different patterns of atherosclerotic renovascular disease. *QJM* 87: 413-21, 1994
19. Halimi JM, Ribstein J, Du Cailar G, Ennouchi JM, Mimran A: Albuminuria predicts renal functional outcome after intervention in atheromatous renovascular disease. *J Hypertens* 13: 1335-42, 1995
20. Makanjuola AD, Suresh M, Laboi P, Kalra PA, Scoble JE. Proteinuria in atherosclerotic renovascular disease. *QJM* 92: 515-518, 1999
21. Caps MT, Perissinotto C, Zierler RE et al. : Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Circulation* 98: 2866-2872, 1998
22. Caps MT, Zierler RE, Polissar NL et al. : Prospective study of atherosclerotic disease progression in the renal artery. *Kidney Int* 53: 735-742, 1998
23. Dorros G, Jaff M, Mathiak L et al. : Four-year follow-up of Palmaz-Schatz stent revascularization as treatment for atherosclerotic renal artery stenosis. *Circulation* 98: 642-7, 1998
24. Johansson M, Herlitz H, Jensen G, Rundqvist B, Friberg P: Increased cardiovascular mortality in hypertensive patients with renal artery stenosis. Relation to sympathetic activation, renal function and treatment regimens. *J Hypertens* 17: 1743-50, 1999
25. Plouin PF, Darné B, Chatellier G et al. : Restenosis after a first percutaneous transluminal renal angioplasty. *Hypertension* 21: 89-96, 1993
26. Ives NJ, Wheatley K, Stowe R et al. Continuing uncertainty about the value of percutaneous revascularization in atherosclerotic renovascular disease : a meta-analysis of randomized trials. *Nephrol Dial Transplant*. 18:298-304, 2003
27. Nordmann AJ, Woo K, Parkes R, Logan AG. Balloon angioplasty or medical therapy for hypertensive patients with atherosclerotic renal artery stenosis ? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 114:44-50, 2003
28. La Batide-Alanore A, Azizi M, Froissart M, Raynaud A, Plouin PF. Split renal function outcome after renal angioplasty in patients with unilateral renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 12: 1235-1241, 2001
29. Leertouwer TC, Derckx FHM, Pattynama PMT, Deinum J, Van Dijk LC, Schalekamp MADH. Functional effects of renal artery stent placement on treated and contralateral kidneys. *Kidney Int*. 62:574-579, 2002
30. Watson PS, Hadjipetrou P, Coc SV, Piemonte TC, Eisenhauer AC. Effect of renal artery stenting on renal function and size in patients with atherosclerotic renovascular disease. *Circulation* 2000; 102: 1671-7.
31. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 356: 147-152, 2000
32. Streeten DHP, Anderson GH, Wagner S: Effect of age on response of secondary hypertension to specific treatment. *Am J Hypertens* 3: 360-5, 1990
33. van de Ven PJ, Beutler JJ, Kaatee R, Beek FJ, Mali WP, Koomans HA: Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* 53: 986-93, 1998
34. Radermacher J, Chavan A, Bleck J et al. Use of doppler ultrasonography to predict the outcome of therapy for renal - artery stenosis. *N Engl J Med* 344: 410-7, 2001
35. Mounier-Vehier C, Lions C, Devos P et al. Cortical thickness: an early morphological marker of atherosclerotic renal disease. *Kidney Int*. 61: 591-8, 2002

36. Jukema J-W, Bruschke A-V-G, Van Boven A-J et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 91:2528-2540, 1995
37. Azizi M, Chatellier G, Lievre M, Battaglia C, Raynaud A, Plouin PF. Natural history of atherosclerotic renal artery stenosis: a pilot randomized comparison of pravastatin vs placebo. 3rd European Research Conference on blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension* 1998 ; 32: 802
38. Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu E-M, et al. Effect of recombinant ApoA-1 Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A randomized controlled trial. *JAMA*. 290: 2292-2300, 2003
39. Zeller T, Frank U, Müller C et al. Technological advances in the design of catheters and devices used in renal artery interventions : impact on complications. *J Endovasc Ther* 10: 1006-1014, 2003
40. Holden A, Hill A. Renal angioplasty and stenting with distal protection of the main renal artery in ischemic nephropathy: early experience. *J Vasc Surg*: 38: 962-8, 2003
41. Uzzo RG, Novick AC, Mascha E, Pohl. Medical versus surgical management of atherosclerotic renal artery stenosis. *Transplant Proc*, 34: 723-5, 2002

# Embolies rénales de cholestérol

**Alain Meyrier**

Hôpital Broussais, Hôpital Georges Pompidou et Faculté de Médecine René Descartes, Paris

Les embolies rénales de cholestérol représentent une complication redoutable de la radiologie interventionnelle, de la chirurgie vasculaire de même que des anticoagulants chez les patients athéroscléreux. Pourtant il est fréquent que le diagnostic ne soit pas fait, ce qui s'explique par la diversité des manifestations de cette sorte d'angéite microcristalline [1].

## Épidémiologie et fréquence

Les embolies de cholestérol sont essentiellement une complication d'une athérosclérose disséminée chez les sujets d'origine européenne. Il semblerait qu'elles soient rares chez les noirs, à moins que les signes cutanés soient chez eux plus difficiles à interpréter [2]. La fréquence des embolies de cholestérol est diversement appréciée, selon que l'on se fonde sur des publications cliniques ou sur des données autopsiques. Une série ancienne comportait 221 cas d'embolies cholestéroliques prouvés histologiquement [3]. Dans 75 d'entre eux le diagnostic d'atteinte rénale n'était fait que dans 22,7 % des cas par les cliniciens, tandis que sur 92 autopsies des cristaux de cholestérol étaient présents dans les reins dans 100% des cas.

En fait la fréquence des localisations viscérales est plus ou moins proportionnelle au débit sanguin des organes intéressés. Le flux sanguin rénal représentant quelque 25 % du débit cardiaque, il n'est pas surprenant que les embolies de cholestérol figurent parmi les causes fréquentes d'insuffisance rénale aiguë, subaiguë et chronique.

## Terrain

Les embolies de cholestérol s'observent sur un terrain particulier. Dans 90 % des cas il s'agit de su-

jets de sexe masculin, de la soixantaine, le plus souvent fumeurs, maigres et souffrant de diverses localisations de la maladie athéroscléreuse [1, 4]. Presque tous ces malades ont des plaques sur leur crosse aortique [4]. L'association à un anévrisme de l'aorte abdominale est très fréquente, observé dans deux tiers des cas. Un tiers des malades atteints d'embolies cholestéroliques ont des plaques athéroscléreuses de leurs artères rénales, associées avec une fréquence significative à une coronaropathie. Cette constatation a des implications en termes de revascularisation des reins ischémiques comme en matière de transplantation rénale.

## Facteurs déclenchants

Dans près de 80 % des cas les embolies de cholestérol sont d'origine iatrogène [1, 4, 5]. Les causes les plus fréquentes sont l'angioplastie ou la chirurgie vasculaire mais aussi les traitements anticoagulants et fibrinolytiques. Cependant chez les patients porteurs d'une aortite ulcérée, les plaques d'athérosclérose peuvent se détacher spontanément. Ailleurs elles distillent silencieusement leurs cristaux à partir de la paroi malade. Dans environ 2 % des cas, les autopsies découvrent des cristaux qui n'avaient pas eu de manifestations cliniques du vivant du malade [6].

## L'insuffisance rénale des embolies cholestéroliques

Les formes rénales des embolies de cholestérol peuvent adopter trois tableaux : l'insuffisance rénale peut être aiguë, subaiguë ou chronique [1, 4, 5].

L'insuffisance rénale aiguë survenant environ une semaine après le facteur déclenchant s'observe

dans environ un tiers des cas. Elle est souvent évidente témoignant d'une migration massive de cristaux, et en pareil cas le rein est rarement et probablement jamais le seul organe intéressé. Cela permet de différencier la maladie des embolies de cholestérol des insuffisances rénales aiguës précoces faisant suite à une injection de produit de contraste iodé [1]. Les atteintes viscérales associées sont multiples. Si l'on suit le trajet de l'aorte depuis son origine, on comprend que parmi les diverses atteintes emboliques figurent les coronaires, la rétine, l'encéphale, la moelle épinière, le pancréas, le territoire mésentérique et les glandes surrénales. L'oligoanurie est précoce et s'accompagne en règle d'une hypertension sévère à rénine élevée, ou encore de l'aggravation subite d'une hypertension préexistante. Les douleurs rénales et les hématuries sont rares. En revanche, les malades souffrent souvent de douleurs abdominales et de troubles digestifs dus à l'ischémie mésentérique et pancréatique, deux localisations particulièrement fréquentes. Ces patients se dénutrissent rapidement. L'atteinte cutanée des membres inférieurs est presque constante [7]. C'est en soulevant les draps que l'on observe des orteils pourpres, une livedo reticularis qui peut aller jusqu'à la région lombaire, de même que des nécroses parcellaires des orteils, qui lorsqu'elles s'étendent peuvent conduire à l'amputation. Elles sont très douloureuses.

Les formes subaiguës sont trompeuses, et cela en raison d'un long délai entre l'évènement déclenchant et les manifestations cliniques. Ce délai peut se chiffrer en semaines ou en mois. Dans une série de 17 malades il avait été noté qu'une insuffisance rénale était apparue  $5,3 \pm 0,9$  semaines après une angiographie [8]. L'insuffisance rénale progresse souvent par paliers au fil des semaines. Chaque aggravation fait suite un nouvel évènement déclenchant : angiographie, angioplastie, intervention vasculaire, traitement anticoagulant [4].

Le syndrome urinaire est peu évocateur : la protéinurie reste minime et l'hématurie microscopique inconstante. Dans certains cas on a observé une protéinurie abondante avec à l'histologie rénale des lésions de hyalinose segmentaire et focale [9]. Il est possible en effet que l'ischémie rénale s'inscrive parmi les causes de cette podocytopathie.

L'insuffisance rénale chronique est fréquente et son diagnostic difficile. Elle se manifeste par un tableau peu caractéristique d'insuffisance rénale

progressive avec des épisodes d'aggravation. Chez un malade athéroscléreux de la soixantaine, déjà hypertendu et souffrant d'une insuffisance rénale modérée, il n'est que trop fréquent de porter ici un diagnostic de néphroangiosclérose plutôt que d'embolies de cholestérol [10]. Cette confusion peut être regrettable si l'on met en oeuvre, par exemple, un traitement anticoagulant.

### Physiopathologie

Les cristaux de cholestérol émanent de plaques ulcérées et en général tapissées d'un caillot protecteur. On conçoit que le passage d'un cathéter de Seldinger, la pression d'un ballonnet d'angioplastie, où l'écrasement par un clamp chirurgical libèrent une pluie de cristaux dans la circulation. De même un traitement anticoagulant favorisant par l'action de la plasmine la lyse de ces "caillots pansements" supprime le dernier obstacle à la migration des cristaux de cholestérol [7].

Les cristaux sont trop petits pour obstruer complètement des artères de 150 à 200  $\mu\text{m}$ , le plus souvent artères arquées et interlobulaires, dans lesquelles ils se logent. En revanche ils induisent progressivement une réaction inflammatoire endothéliale qu'il finit par conduire à une obstruction complète dans un délai de plusieurs semaines ou de plusieurs mois, comme cela a été montré par des études expérimentales [11]. On peut dire que la migration dans les vaisseaux de cristaux de cholestérol conduit à une variété d'angéite micro cristalline, ANCA négative, ce qui explique l'élévation de la vitesse de sédimentation et de la C-réactive protéine. L'éosinophilie est très fréquente, signe utile pour envisager une rechute cliniquement muette. L'hypocomplémentémie est beaucoup plus rare.

Une fois logés dans les artères de petit calibre les cristaux de cholestérol persistent indéfiniment. L'examen histologique les montre sous forme de fentes biconvexes, transparentes, car ils ont été dissous par le fixateur [7]. La réaction endothéliale fibreuse progressive finit par obstruer les vaisseaux et explique l'ischémie d'aval retardée.

### Diagnostic

Le diagnostic est facile dans les formes fulminantes survenant dans les suites immédiates d'une manœuvre de radiologie interventionnelle rénale ou de chirurgie vasculaire de l'aorte ou de ses branches. En pareil cas les signes cutanés suffisent pratiquement à faire le diagnostic: ils sont

constants. Celui-ci est plus difficile dans les formes subaiguës, où les premières manifestations s'observent des semaines voire des mois après l'évènement déclenchant [8]. Le diagnostic se fonde sur l'aspect de la peau. Dans 25 % des cas un examen attentif du fond d'oeil peut montrer des cristaux. Les embolies de cholestérol peuvent également être identifiées par des biopsies cutanées, des biopsies de moelle osseuse, ou des prélèvements de muqueuse gastrique ou colique [4, 5, 7]. Dans ces conditions il n'est guère que dans 20 % des cas où la ponction biopsie rénale est le seul moyen de porter le diagnostic.

### **Embolies de cholestérol et chirurgie des artères rénales**

Une équipe de chirurgiens vasculaires a évalué les relations entre les embolies de cholestérol et les résultats de la revascularisation chirurgicale de reins ischémiques [12]. Des embolies ont été observées sur les biopsies rénales faites au cours de l'intervention chez 36 % des malades. Dans un délai de six ans la survie comme la survenue de diverses complications étaient significativement plus élevées chez les malades déjà porteurs d'embolies de cholestérol au moment de l'intervention.

### **Embolies de cholestérol et transplantation rénale**

Très peu de cas d'embolies de cholestérol compliquant une transplantation rénale ont été publiés [13]. Il est pourtant certain que cette complication est beaucoup plus fréquente qu'on ne le croit. La source des cristaux peut-être l'artère rénale du donneur ou le système vasculaire du receveur. Les embolies compromettant la fonction du greffon surviennent tôt après la transplantation lorsqu'elles émanent de l'artère rénale du donneur. Lorsque la cause en est l'athérosclérose du receveur, l'apparition d'embolies de cholestérol est beaucoup plus tardive, survenant des mois ou des années après la greffe et provoquée par les facteurs déclenchants décrits ci-dessus.

### **Traitement**

Le traitement des embolies de cholestérol ne peut-être que préventif et symptomatique.

Jusqu'à une date récente le pronostic était considéré comme très grave. En effet le diagnostic clinique n'était pas toujours fait et les séries publiées étaient pratiquement toutes autopsiques. Les pa-

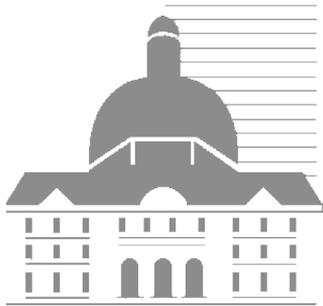
tients souffrant de formes graves d'embolies de cholestérol ne meurent cependant pas d'insuffisance rénale, car on les dialyse. Il meurent des complications de l'ischémie d'autres organes: cérébrale, spinale, coronarienne, pancréatique et méésentérique.

Il y a sept ans l'équipe de néphrologie de l'hôpital Broussais avait publié une série de 76 malades [4], mettant leur expérience à profit pour élaborer un protocole thérapeutique basé sur les mesures suivantes: arrêter toute forme d'anticoagulation et interdire toute nouvelle manœuvre de radiologie ou de chirurgie vasculaire; traiter l'hypertension par les antagonistes de l'angiotensine 2 et les vasodilatateurs de même que par un contrôle strict de la volémie par ultrafiltration et de fortes doses de diurétiques de l'anse; mettre en oeuvre une nutrition parentérale et entreprendre une corticothérapie à dose modérée pour améliorer l'appétit et diminuer les douleurs abdominales. La survie des patients ainsi traités fut meilleure que celle rapportée dans des publications récentes. Toutefois dans un remarquable article consacré aux embolies de cholestérol, Scolari et al [5] ont observé les mêmes résultats sans traitement particulier, ce qui indique peut-être que l'équipe de Broussais avait un biais de recrutement. Des publications actuelles semblent indiquer que l'iloprost a un effet favorable sur les lésions ischémiques des membres inférieurs de même que sur la fonction rénale [14]. Il est un peu tôt pour savoir si ce traitement devrait être systématique.

La prévention des embolies de cholestérol se base sur la connaissance de leur physiopathologie. Chez un grand athéroscléroseux il faut mûrement peser les indications des anticoagulants, de la radiologie interventionnelle comme de la chirurgie vasculaire. Il a été établi que les statines ont un effet stabilisant sur les plaques d'athérosclérose. Dans une étude prospective Scolari et al [15] ont montré que cette classe thérapeutique était efficace pour prévenir les rechutes. Il y a tout lieu de croire qu'elles sont toujours indiquées chez un malade menacé ou atteint d'embolies de cholestérol.

Références

- 1- MEYRIER A. Cholesterol crystal embolism: Diagnosis and treatment. *Kidney Int* **69**:1308-1312, 2006
- 2- SAKLAYEN MG: Atheroembolic renal disease. Preferential occurrence in whites only. *Am J Nephrol* **9**:87-88, 1989
- 3- FINE MJ, KAPOOR W, FALANGA V: Cholesterol crystal embolization: A review of 221 cases in the English literature. *Angiology* **42**:769-784, 1987
- 4- BELENFANT X, MEYRIER A, JACQUOT C: Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* **33**:840-850, 1999
- 5- SCOLARI F, TARDANICO R, ZANI R et al: Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* **36**:1089-1109, 2000
- 6- CROSS SS: How common is cholesterol embolism? *J Clin Pathol* **44**:859-861, 1991
- 7- MEYRIER A. Athérosclérose et reins. *Néphrologie et Thérapeutique* **1**:183-202, 2005
- 8- FROCK J, BIERMAN M, HAMMEKE M, REYES A: Atheroembolic renal disease: experience with 22 patients. *Nebr Med J* **79**:317-321, 1994
- 9- GREENBERG A, BASTACKY SI, IQBAL A, BOROCHOVITZ D, JOHNSON JP: Focal segmental glomerulosclerosis associated with nephrotic syndrome in cholesterol atheroembolism. *Am J Kidney Dis* **29**:334-344, 1987
- 10- ZUCHELLI P, ZUCCALA A: The diagnostic dilemma of hypertensive nephrosclerosis: the nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* **21**:87-91, 1993
- 11- WARREN BA, VANES O: The ultrastructure of the stages of atheroembolic occlusion of renal arteries. *Br J Exp Pathol* **54**:469-478, 1973
- 12- KRISHNAMURTHI V, NOVICK AC, MYLES JL: Atheroembolic renal disease: effect on morbidity and survival after revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis. *J Urol* **161**:1093-1096, 1999
- 13- SCOLARI F, TARDANICO R, POLA A et al.: Cholesterol crystal embolic disease in renal allografts. *J Nephrol*; **16**:139-143, 2003
- 14- ELINAV E, CHAJEK-SHAUL T, STERN M Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. *BMJ*. **324** (7332):268-269, 2002
- 15- SCOLARI F, RAVANI P, POLA P et al.: Predictors of renal and patient outcomes in atheroembolic renal disease: a prospective study *J Am Soc Nephrol* **14**:1584-1590, 2003



Chapitre 7

# Vignettes

# Fibrose systémique néphrogénique

**Patricia Senet<sup>1</sup>, Camille Francès<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Consultation de Dermatologie, Hôpital Rothschild, Paris

<sup>2</sup>Service de Dermatologie, Hôpital Tenon, Paris

Décrite en 1997, cette entité a été individualisée en 2000 par Cowper et al sous le terme de dermopathie fibrosante néphrogénique (DFN) et considérée initialement comme une forme particulière de scléromyxoedème survenant chez les patients hémodialysés (1). Depuis, plus de 200 observations ont été rapportées mettant en évidence la possibilité d'une atteinte systémique d'où le terme de fibrose systémique néphrogénique aujourd'hui retenu (2-4).

## 1-Epidémiologie

Tous ces cas touchent électivement dans les 2 sexes l'insuffisant rénal dialysé ou non, antérieurement transplanté ou non, en insuffisance rénale chronique dans la large majorité des cas, les observations avec insuffisance rénale aiguë étant inférieure à 10. L'âge moyen est de 50 ans mais des cas pédiatriques ont été décrits. La cause de néphropathie ne semble pas intervenir (2-4), la fonction rénale dans les cas d'insuffisance rénale aiguë pouvant même revenir à la normale (2). Plusieurs facteurs concomitants ont été mis en exergue : thrombose récente avec ou sans facteurs prothrombotiques individualisés congénitaux ou acquis (antiphospholipides, érythropoïétine...), intervention chirurgicale à composante vasculaire ou autre geste vasculaire interventionnel (cathéter central, fistule artérioveineuse...), atteinte hépatique avec cirrhose post hépatitique fréquente chez le dialysé, pneumopathie fibrosante ou calcifications dystrophiques diffuses dans un pourcentage limité de cas (2). Plus troublante est la précession, pratiquement constante dans les cas récemment publiés, des symptômes de 1 à 8 semaines par un examen en résonance magnétique nucléaire avec injection de gadodamide (Omniscan®, cf infra).

## 2-Aspects cliniques cutanés

Les lésions débutent fréquemment au niveau des membres inférieurs, par des tuméfactions oedémateuses, progressivement résolutive, laissant place à des plaques ou des papules confluentes et indurées, brunâtres, en « peau d'orange » et parcourues de sillons profonds. Une couleur jaunâtre a été signalée à la vitropression (10). Un prurit et une sensation de brûlure de la peau atteinte sont fréquents. Les lésions cutanées touchent constamment les membres inférieurs, puis s'étendent aux membres supérieurs (77%) y compris le dos des mains et parfois au tronc (30%) avec une évolution ascendante (3, 4). Le visage et le cou sont épargnés ; il n'y a pas de syndrome de Raynaud associé. La capillaroscopie est normale. Les diagnostics cliniques différentiels sont la sclérodermie, le scléromyxoedème et le scléroedème de Buschke.

## 3-Manifestations non-dermatologiques

Les atteintes systémiques sont de plus en plus souvent rapportées. La chronologie de l'atteinte systémique est difficile à préciser mais l'atteinte systémique serait plus fréquente en cas d'atteinte cutanée étendue (3). L'atteinte musculaire se traduit par une induration des muscles des jambes, des cuisses et des avant-bras, sans déficit musculaire patent.

La limitation des mouvements articulaires voire la contracture en flexion des articulations peut être sévère, confinant le malade au fauteuil, liée à l'épaississement des tendons et des tissus périarticulaires, sans synovite ou arthrite mise en évidence (3). Une polyneuropathie sensitivo-motrice peut être favorisée par l'insuffisance rénale terminale associée. Les atteintes fibrosantes myocardique, pé-

ricardique, pleurale, ou diaphragmatique sont notées dans des cas autopsiques ; quelques rares observations d'hypertension artérielle pulmonaire ont été rapportées.

### 4-Données biologiques

Au moment du diagnostic, un syndrome inflammatoire biologique non spécifique est inconstant (2). Il n'a pas été mis en évidence de lien avec une éventuelle anomalie du bilan phosphocalcique, du bilan thyroïdien ou du bilan martial. Il n'y a pas d'association avec la présence d'une immunoglobuline monoclonale ou d'auto-anticorps (2-4).

### 5-Histopathologie et hypothèses physiopathologiques

Histologiquement, la DFN se caractérise par un épaississement de l'ensemble du derme composé de gros faisceaux de collagène disposés en tout sens, séparés par de larges fentes optiquement vides. La teneur en mucine est augmentée (coloration bleu Alcian ou fer colloïdal). Il existe un nombre important de cellules fusiformes et dendritiques sécrétant du collagène de type I, CD34+, CD45RO similaires aux fibrocytes circulants d'origine leucocytaire<sup>6,7</sup> ; des cellules multinucléées dispersées de petite taille, probablement dendritiques (CD68+ ou Facteur XIIIa+) sont également présentes<sup>5</sup>. Des myofibroblastes peuvent être présents après 3 à 4 semaines d'évolution et disparaissent dans les lésions plus anciennes. Une prolifération capillaire est absente dans les stades précoces mais apparaît au bout de 2 semaines d'évolution, tout en restant modérée. Des dépôts calciques peuvent être présents mais sont inconstants. Une expression du TGF- $\beta$  a été mise en évidence dans les tissus pathologiques (5). Enfin, une fibrose du pérmysium et de l'endomysium est observée en cas d'atteinte musculaire, ainsi qu'une atrophie des muscles, sans infiltrat inflammatoire bien que quelques cellules CD 68+ soient retrouvées dans les travées fibreuses.

### 6-Imputabilité du gadolinium

Le risque de contracter cette fibrose, chez les insuffisants rénaux exposés au gadodiamide, serait multiplié par 32,5 par rapport à celui des sujets non exposés (95% IC 1,9-549,2) (7). Aussi le gadiodamide (Omniscan®) introduit sur le marché mondial quelques années avant la description du premier cas de fibrose néphrogénique pourrait-il être un maillon nécessaire à la cascade d'éléments abou-

tissant à cette pathologie mais en aucun cas le seul facteur causal. D'autres éléments comme l'acidité sanguine ont été incriminés (8). Le gadolinium serait retrouvé dans les tissus de patients atteints de NSF dans une étude préliminaire (9), ce qui serait en faveur d'une association réelle entre l'exposition au gadolinium et la survenue d'une NSF chez les insuffisants rénaux. L'imputabilité du gadiomide par rapport à d'autres gadoliniums commercialisés reste une question ouverte.

### 7- Traitement et pronostic

Le pronostic repose sur l'extension et la gravité de l'atteinte cutanée et des atteintes viscérales. Il est sombre puisque que près d'1/3 des patients décèdent et 1/3 n'ont aucune amélioration de la symptomatologie. Un petit pourcentage de rémission est observé après amélioration de la fonction rénale ou arrêt de la dialyse. Les autres traitements ont permis des améliorations dans des cas isolés (plasmaphèreses, immunoglobulines intraveineuses, interféron) ou semblent inefficaces (corticostéroïdes, méthotrexate, ciclosporine et photophèreses).

### 8-Etude rétrospective française

En France, quelques cas seulement ont été rapportés. Une étude est en cours, coordonnée par le service de néphrologie de la Pitié, en vue de déterminer la prévalence de la fibrose néphrogénique dans notre pays. Dans un premier temps, le recueil rétrospectif des données médicales des patients vus en néphrologie ou dans un des centres de dialyse et s'étant vus prescrire une IRM entre le 1er juillet 2005 et le 1er juillet 2006 est réalisé. Chaque observation suspecte est secondairement analysée et classée par un comité scientifique pluridisciplinaire avec une confrontation clinico-histologique.

### Références

- 1- Cowper SE, Su LD, Bhawan J et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy. *Am J Dermatopathol* 2001 ;23 :383-93
- 2- Schwartz RD, Crofford LJ, Phan SH, et al. Nephrogenic fibrosing dermatopathy : a novel cutaneous fibrosing disorder in patients with renal failure. *Am J Med* 2003 ; 114 :563-572
- 3- Mendoza FA, Artlett CM, Sandorfi N et al. Description of 12 cases of nephrogenic fibrosing dermatopathy and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:238-249.

## Chapitre 7 - Vignettes

- 4- Cowper SE, Bucala R, Leboit PE. Nephrogenic fibrosing dermatopathy/nephrogenic systemic fibrosis--setting the record straight. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:208-210.
- 5- Jimenez SA, Artlett CM, Sandorfi N et al. Dialysis-associated systemic fibrosis (nephrogenic fibrosing dermatopathy). Study of inflammatory cells and TGF- $\beta$ 1 expression in affected skin. *Arthr Rheum* 2004;50:2660-2666
- 6- Ortonne N, Lipsker D, Chantrel F, Boehm N, Grosshans E, Cribier B. Presence of CD45RO+ CD34+ cells with collagen synthesis activity in nephrogenic fibrosing dermatopathy : a new pathogenic hypothesis. *Br J Dermatol* 2004 ; 150 : 1050
- 7- Marckmann P, Skov L, Rossen K et al. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected causative role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2359-62
- 8- Grobner T. gadolinium- a specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermatopathy and nephrogenic systemic fibrosis? *Nephrol Dial Transplant* 2006; oct 11 [Epub ahead of print]
- 9- High WA, Ayers RA, Chandler J, et al. Gadolinium is detectable within the tissue of patients with nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Nov 11; [Epub ahead of print]

# Nouvelle terminologie de l'ostéodystrophie rénale

Tilman B. Drüeke et Sharon M. Moe

Unité 507 de l'INSERM et Service de Néphrologie, Hôpital Necker, Paris  
Indiana University School of Medicine and Roudebush VAMC, Indianapolis, IN, USA

## Résumé

*En raison de la définition relativement floue du terme "ostéodystrophie rénale", un groupe de travail de l'association internationale "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) propose de réserver l'utilisation de ce terme à l'atteinte osseuse observée dans l'insuffisance rénale chronique (IRC). Il recommande d'utiliser un nouveau terme, qui refléterait mieux l'ensemble des anomalies du métabolisme phosphocalcique et osseux de l'IRC et la morbidité et mortalité qui en résultent. Le terme que nous proposons est "Désordre du métabolisme minéral et osseux lié à l'insuffisance rénale chronique (DMO-IRC)".*

Les perturbations du métabolisme minéral et osseux sont une complication bien connue de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Elles sont habituellement décrites sous le terme "ostéodystrophie rénale". Ce terme n'est cependant pas utilisé de façon univoque. On l'applique tantôt de façon très réduite, à l'atteinte osseuse proprement dite, tantôt de façon beaucoup plus large, en y incluant les anomalies biochimiques et les atteintes multiviscérales associées à l'ostéopathie rénale. Nous citerons comme exemple l'hypercalcémie et l'hyperphosphorémie, la diminution de la qualité de la vie et les calcifications des tissus mous qui sont sensées contribuer à la mortalité cardiovasculaire accélérée des patients atteints d'IRC.

Il faut ici rappeler qu'au cours de la dernière décennie, l'intérêt des néphrologues pour cette complication de l'IRC a considérablement augmenté. Cela s'explique par les nombreux progrès faits dans ce

domaine de la néphrologie. Ces progrès comprennent la découverte de nouveaux facteurs impliqués dans le remodelage osseux, la reconnaissance de problèmes liés aux méthodes de mesure de plusieurs marqueurs existants, la prise de connaissance de la progression rapide des calcifications vasculaire grâce au développement de nouvelles techniques d'imagerie, la description de nouveaux marqueurs circulants, l'introduction de nouvelles classes de médicaments, et une meilleure compréhension de la pathogénie des perturbations du métabolisme phosphocalcique. La perception de l'importance relative des différentes perturbations du métabolisme phosphocalcique a donc évolué. Cette évolution a conduit à reconsidérer les concepts diagnostiques et thérapeutiques de ce qui fut jusqu'ici appelé "ostéodystrophie rénale", dans le sens large du terme.

Tenant compte des changements survenus, l'association internationale "Kidney Disease: Improving Global Outcomes" (KDIGO) a créé un groupe de travail, appelé actuellement "Global Mineral and Bone Initiative (Global MBI)", dont l'une des tâches était de mettre à jour la définition, l'évaluation et la classification de ce désordre du métabolisme minéral et osseux, de parvenir à une standardisation des outils de diagnostic et de stimuler la recherche dans ce domaine. Au cours d'une conférence internationale à Madrid en 2005, ce groupe d'experts est tombé d'accord pour deux recommandations majeures.

- 1) Le terme d'ostéodystrophie rénale doit être exclusivement utilisé pour définir des altérations de la morphologie osseuse associée à l'IRC.

2) On doit utiliser le terme "CKD-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)", en français "Désordre du métabolisme minéral et osseux lié à l'insuffisance rénale chronique (DMO-IRC)" pour décrire un syndrome clinique plus vaste. Ce nouveau terme reflète mieux l'ensemble de ces perturbations. Le DMO-IRC se manifeste par une anomalie de l'une ou plusieurs des paramètres suivants : anomalies de laboratoire reflétant des perturbations du métabolisme minéral, anomalies osseuses et calcifications extra-osseuses. Cet ensemble d'anomalies est résumé de façon plus complète dans le tableau 1. La nouvelle nomenclature a été recommandée dans un article de positionnement du groupe de travail "Global MBI", paru en 2006 [1].

**Définition du DMO-IRC**

Un désordre systémique du métabolisme minéral et osseux secondaire à l'IRC, qui se manifeste par l'une ou plusieurs des anomalies suivantes :

- Anomalies du métabolisme du calcium, du phosphore, de la PTH, ou de la vitamine D
- Anomalies osseuses du remodelage, du volume, de la croissance linéaire et de la résistance à la fracture
- Calcifications vasculaires et des autres tissus mous

**Définition de l'ostéodystrophie rénale**

- L'ostéodystrophie rénale est une altération de la morphologie osseuse chez les patients atteints d'IRC.
- Elle est une mesure de la composante squelettique du désordre systémique appelé DMO-IRC qui est quantifiable par histomorphométrie osseuse.

Tableau 1 : Définition du DMO-IRC et de l'ostéodystrophie rénale

Le groupe a en outre suggéré d'adopter une classification simple des patients atteints d'IRC, en fonction de la présence ou non d'anomalies biochimiques, osseuses et/ou d'imagerie reflétant les perturbations du métabolisme minéral et osseux (tableau 2). Il s'agit d'un premier essai de classification qui a le mérite d'exister mais qui dont la justification et l'utilité clinique doivent être évaluées par la suite.

Type	Anomalies de Laboratoire (L)	Atteinte Osseuse (O)	Calcification vasculaire ou d'autres tissus mous (C)
L	+	-	-
LO	+	+	-
LC	+	-	+
LOC	+	+	+

Tableau 2 : Proposition de classification du DMO-IRC

La définition de l'ostéodystrophie rénale doit donc être limitée à la pathologie osseuse rencontrée chez les patients atteints d'IRC. Par conséquent, elle ne représentera plus qu'une des composantes de l'entité DMO-IRC. L'évaluation et le diagnostic définitif de l'ostéodystrophie rénale requièrent la pratique d'une biopsie osseuse. Une évaluation qualitative de la biopsie suffit pour le diagnostic clinique mais une analyse histomorphométrique est nécessaire pour des études de recherche, en utilisant la nomenclature standard de la "American Society for Bone and Mineral Research" [2]. Pour établir une interprétation largement acceptée des résultats de la biopsie osseuse dans le cadre de l'évaluation de l'ostéodystrophie rénale, le groupe de travail "Global MBI" a trouvé un consensus pour l'utilisation de trois paramètres-clé dans la description histologique des observations – le remodelage, la minéralisation et la volume (système "TMV", ou "RMV" en français), avec toutes les combinaisons possibles entre ces trois paramètres pour un fragment osseux donné. Ce schéma de classification garantit une description simple qui est d'intérêt clinique parce qu'elle permet de caractériser facilement, pour chaque cas individuel, la pathologie osseuse impliquée. Il aidera aussi à mieux définir la physiopathologie sous-jacente et à améliorer le traitement des malades.

Le terme DMO-IRC ne reflète pas expressément la présence potentielle de calcifications vasculaires dans l'entité ainsi définie. Un certain nombre d'experts du groupe de travail "Global MBI" étaient en faveur de cette inclusion alors que d'autres s'y opposaient fermement. Après une longue discussion il a été finalement décidé d'y renoncer, du moins pour l'instant, en raison de la complexité des mécanismes par lesquels les perturbations du métabolisme minéral et osseux modifient la structure et la

fonction de la paroi vasculaire, et en raison des nombreux autres mécanismes impliqués dans les altérations des vaisseaux dans l'IRC. Il est clair que nous ne sommes qu'au début de notre compréhension du lien entre les perturbations du métabolisme minéral et osseux et la progression rapide des calcifications vasculaires dans les néphropathies chroniques.

Il était dans l'intention du groupe de travail de conférer au terme DMO-IRC une certaine spécificité pour l'IRC. Son utilisation devrait être réservée aux perturbations causées par une réduction significative de la fonction rénale. En général, cette terminologie devrait s'appliquer aux seuls sujets adultes ayant un débit de filtration glomérulaire  $< 60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup> puisque ce n'est qu'en-dessous de ce seuil de fonction rénale que les anomalies du métabolisme phosphocalcique peuvent généralement être attribuées à l'IRC. Il n'en va pas de même pour les patients pédiatriques chez lesquels des anomalies de type DMO-IRC peuvent apparaître plus précocement, pour des débits de filtration glomérulaire  $< 90$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>. À l'opposé, chez le sujet âgé, il faut tenir compte du fait qu'une fragilité osseuse accrue s'installe avec les années (ostéoporose sénile ou post-ménopausique), et que la maladie athéromateuse se développe indépendamment de l'IRC. Elle peut ainsi s'observer dès les premiers stades de la néphropathie chronique, et co-exister par la suite avec le DMO-IRC. Ce dernier point est important à souligner puisque l'IRC peut altérer le diagnostic, le pronostic et l'approche thérapeutique de l'ostéoporose et de la maladie athéromateuse. Le squelette en particulier, est susceptible d'être atteint plus sévèrement que ce à quoi on s'attendrait en présence du processus de vieillissement normal. Cela peut avoir des conséquences majeures en termes de fragilité osseuse.

Par ailleurs, plusieurs études récentes ont montré que le degré de calcification de l'athérome du malade urémique était fréquemment bien plus sévère que dans la population générale à âge comparable. Cela peut également avoir des implications majeures pour le traitement de ces pathologies. Par conséquent, alors que le terme DMO-IRC devrait s'appliquer seulement aux anomalies phosphocalciques liées à l'IRC, la contribution précise des altérations causées par l'IRC à des états pathologiques communément rencontrés dans la population générale n'est pas toujours évidente. Il faudra de l'expérience et de la perspicacité pour délimiter les contributions relatives des différents processus pathologiques à chaque stade d'IRC.

En conclusion, l'utilisation d'une terminologie commune et internationalement acceptée devrait faciliter la comparaison de toutes les études faites dans le domaine des perturbations du métabolisme minéral et osseux et améliorer la prise en charge des patients atteints de néphropathie chronique.

### Références bibliographiques

1. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G: *Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 69: 1945-1953, 2006.
2. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Maluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR: *Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee*. *J Bone Miner Res* 2:595-610, 1987.

# Prise en charge urologique de la lithiase de la femme enceinte

**Professeur Pierre Conort**

Service d'Urologie. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. Paris

## Epidémiologie

La lithiase urinaire au cours de la grossesse reste un événement peu fréquent, estimé entre 0,03% et 0,5% des femmes enceintes. Cette variabilité tient du fait que les cas rapportés ne concernent que les formes douloureuses ou fébriles. De plus le système du PMSI ne permet pas un codage unique (« traçeur ») de cette pathologie.

## Physiopathologie

L'hypercalciurie est physiologique au cours de la grossesse. En effet la diminution de la réabsorption rénale du calcium, l'augmentation de la résorption osseuse et de l'absorption intestinale du calcium concourent à une hypercalciurie, croissante du premier au troisième trimestre de grossesse. Les inhibiteurs urinaires de la cristallisation, comme le citrate et surtout le magnésium, mais aussi l'élimination de macromolécules peuvent expliquer la fréquence relativement faible des lithiases malgré une sursaturation oxalo-calcique.

Un autre facteur important à noter est l'augmentation du pH urinaire due à une diminution de la réabsorption tubulaire proximale des bicarbonates et de l'élimination tubulaire distale des ions H<sup>+</sup>.

La nature des calculs éliminés au cours de la grossesse est tout à fait compatible avec ces modifications physiologiques. En effet les phosphates de calcium, comme la carbapatite, sont deux fois plus fréquents (> 50%). Le phosphate octocalcique pentahydraté est lui cinq fois plus fréquent. Les lithiases dites 'calcium-dépendant' sont deux fois plus fréquentes. Par contre il n'y a pas d'augmentation du risque lithogène d'origine infectieuse (11%).

## Avant la conception

Les gynéco-obstétriciens sont assez rarement confrontés à la lithiase en phase pré-conceptionnelle (insuffisance rénale, polykystose, lithiase connue). Cependant la découverte d'un calcul à ce stade justifie un avis urologique afin de débiter une grossesse avec le risque le plus faible possible de complications lithiasiques. Les techniques d'endo-urologie, comme l'urétéroscopie souple et la chirurgie percutanée pour les plus gros calculs, permettent d'extraire tous les calculs dans un délai rapide qui ne reporte que de peu le début d'une grossesse programmée.

## Symptômes pendant la grossesse

La revue des publications des vingt dernières années, montre que les symptômes surviennent en moyenne chez une femme de 28 ans, aux alentours de la 23<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Le calcul mesure environ 8 mm. Dans près de 50% des cas, la lithiase est bilatérale ou multiple. Elle était diagnostiquée avant la grossesse une fois sur quatre, ce qui pose le problème de la prise en charge avant une grossesse. La lithiase semble être plus fréquente chez la multipare.

Les symptômes les plus fréquents sont la colique néphrétique (3 cas sur 4) et la pyélonéphrite aiguë (une fois sur deux). L'hématurie macroscopique mais aussi microscopique concerne plus de la moitié des parturientes. L'infection urinaire accompagne 60 à 80 % des lithiases.

## Diagnostic

Le diagnostic est difficile du fait d'une intrication avec les symptômes obstétricaux. L'échographie rénale et pelvienne est toujours l'examen de choix. Réalisée en radiologie, elle peut déceler une dilatation anormale des cavités, un calcul rénal ou urétéral prévésical. L'échographie endo-vaginale, l'échographie-doppler peuvent compléter cette exploration et affirmer ou non l'obstruction urétérale. La radiographie conventionnelle est contre-indiquée en dehors d'une urgence vitale. L'imagerie par Résonance Magnétique (IRM) doit être très discutée et réservée aux cas complexes (infection, doute échographique...). Elle est contre-indiquée pendant le premier trimestre. L'IRM (acquisition ultra-rapide, séquences RARE et HASTE) ne met pas en évidence le calcul et peut montrer la dilatation avec un arrêt urétéral convexe évocateur d'un obstacle endoluminal, ainsi que des signes indirects rénaux d'obstruction. Elle peut aider au diagnostic différentiel (torsion d'annexes par exemple). Il s'agit souvent d'un diagnostic de probabilité. En effet, dans environ 20% des cas, aucun calcul ne sera ultérieurement mis en évidence, ce qui semble confirmé par les quelques séries d'urétéroscopies réalisées pendant la grossesse.

Un bilan biologique doit être réalisé avec, en particulier l'objectif d'éliminer une hyperparathyroïdie, grevée de 40 à 80% de complications fœtales.

## Traitement

La prise en charge est toujours pluridisciplinaire. En effet il faut en permanence un suivi obstétrical car la lithiase urinaire symptomatique serait un facteur de risque d'accouchement prématuré dans 7 à 40% des cas.

### Traitement médical

Le traitement doit tenir compte de la toxicité fœtale des médicaments.

La morphine est le traitement antalgique de choix. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne doivent pas être utilisés. Ils sont formellement contre-indiqués au troisième trimestre. Les tocolytiques ont probablement un effet bénéfique sur la douleur et la migration des calculs. Au moindre doute infectieux (bandelette urinaire, ECBU) un traitement antibiotique probabiliste compatible avec la grossesse est débuté.

## Traitement urologique

Dans plus de la moitié des cas (50 à 80%), les calculs sont expulsés spontanément. Cependant dans les formes hyperalgiques et/ou infectées, un drainage est indispensable. Cependant il est des cas où le choix thérapeutique est difficile entre l'attente de l'expulsion spontanée et la menace d'accouchement prématuré.

Dans 40 % des cas un drainage est proposé.

La néphrostomie et la sonde double J sont les deux options actuelles.

*La néphrostomie* qui a l'avantage d'une mise en place sous échographie et sous anesthésie locale, est surtout indiquée avant le sixième mois de grossesse. La tolérance est correcte mais ne peut se comparer à celle d'une sonde double J, si l'implantation est prolongée.

*La sonde double J* peut également être mise en place sous anesthésie locale, mais il est préférable d'envisager une sédation anesthésique au moins. Le geste est court, facile avec un contrôle échographique per-opératoire qui visualise parfaitement le guide d'introduction et la boucle supérieure de la JJ. Le contrôle cystoscopique confirme la bonne position de la sonde. Un drainage vésical associé de 24 à 48 heures est utile.

Néphrostomie et sonde double J sont exposées au même risque d'incrustation importante du fait de l'hypercalciurie. Leur surveillance est difficile en l'absence de cliché radiographique. Elles doivent donc obligatoirement être changées toutes les 4 semaines environ, sous anesthésie locale. L'organisation de ces gestes urologiques est en fait assez lourde puisque les équipes urologique et obstétricale sont sollicitées. L'utilisation de sonde en biomatériaux dits "longue durée" est indispensable pour limiter les risques d'incrustation. L'implantation d'une sonde double J expose à un retard de traitement du calcul après l'accouchement dans le contexte d'une maternité prenante.

Certains ont proposé l'urétéroscopie souple. La miniaturisation de ces endoscopes (3 mm) permet une exploration rétrograde, similaire à l'agressivité d'une montée de sonde, et sans irradiation également. Cependant cette approche n'est pas validée. Le risque de complications, urologiques et fœtales demeurent. Cette endoscopie aurait l'avantage

d'explorer tout l'arbre urinaire, de faire le diagnostic d'absence de calcul (20% des cas) et éventuellement, pour de petits calculs (<5 mm), de l'extraire simplement. Il serait par contre dangereux de vouloir réaliser une urétéro-réno-scopie complète avec fragmentation de calculs.

La lithotripsie extracorporelle est définitivement une contre-indication pendant la grossesse. Si elle a été cependant involontairement réalisée et sans conséquence apparente, les lésions acoustiques potentielles pour le fœtus doivent en exclure son usage.

### **Après l'accouchement**

Il convient de faire assez rapidement un bilan radiologique, au mieux avec un scanner sans puis avec injection, pour planifier le traitement du calcul et/ou l'ablation du drainage. En effet il est probable qu'aucun calcul ne soit mis en évidence alors.

Un bilan biologique doit être programmé au-delà 3<sup>ème</sup> mois, même si l'hypercalciurie disparaît après l'accouchement.

Il convient de ne pas retarder l'ablation de la sonde et le traitement du calcul, par LEC, urétéroscopie ou néphrolithotomie percutanée pour les plus gros calculs. Le retrait simple du drainage, calcul laissé en place et surveillé, risque de compliquer inutilement le début de la maternité, en cas de nouvelle migration douloureuse.

### **Conclusion**

La prise en charge de la lithiase de la femme enceinte est assez bien codifiée mais les principes ne sont peut-être pas suffisamment connus. La simplicité du drainage urinaire doit faire poser son indication au moindre doute après une concertation pluridisciplinaire.

### **Ne pas oublier**

- *Hypercalciurie et urines alcalines pendant la grossesse*
- *Hyperparathyroïdie primaire possible*
- *Intérêt diagnostique de l'échographie faite en radiologie*
- *Prise en charge pluridisciplinaire*
- *Antalgique : morphine*
- *Plus de 50% d'élimination spontanée*
- *Dans les formes hyperalgiques et/ou infectées : drainage urinaire, par néphrostomie ou sonde double J, à changer ensuite toutes les 4 semaines*
- *Programmer bilan et traitement éventuel du calcul après l'accouchement*

# Anti-aldostérone : quoi de neuf pour le néphrologue ?

**Olivier Imhoff et Bruno MOULIN**

Service de Néphrologie-Transplantation Rénale  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Depuis sa découverte, il y a une cinquantaine d'années, l'aldostérone est essentiellement connue pour ses propriétés d'hormone minéralocorticoïde impliquée dans la régulation du volume extra-cellulaire et de l'homéostasie potassique. Dans ce cadre, sa sécrétion par les cellules de la zone glomérulée de la glande surrénale, est sous le contrôle de 3 stimuli : le système rénine-angiotensine (SRA), l'hyperkaliémie et l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH). L'aldostérone se fixe sur son récepteur cytoplasmique aux niveaux de ces cibles classiques : les cellules épithéliales des tubules rénaux, du colon et des glandes salivaires ou sudoripares. Après translocation dans le noyau, elle va induire la transcription de nombreuses protéines impliquées dans la réabsorption sodée et la sécrétion potassique. Ainsi, en cas de régime pauvre en sel ou de perte hydro-sodée, son action s'avère bénéfique voire vitale. Par ailleurs, son implication dans la physiopathologie d'états pathologiques d'inflation hydro-sodée comme l'insuffisance cardiaque, la cirrhose ou le syndrome néphrotique est également bien établie (1).

En marge de ces effets endocrines, de plus en plus de travaux ont décrit les effets paracrines délétères de l'aldostérone sur des cibles cellulaires non classiques. En effet, l'aldostérone peut également être sécrétée localement par des types de cellules différentes de la surrénale. Son récepteur est également exprimé notamment au niveau cardiaque et vasculaire. Des études récentes ont révélé le rôle néfaste de l'aldostérone sur le système cardio-vasculaire en favorisant la nécrose et la fibrose vasculaire, l'épaississement des parois artérielles (hypertrophie des cellules musculaires lisses vasculaires), une diminution de la fibrinolyse et une dys-

fonction endothéliale. Toutes ces actions participant à l'aggravation de l'insuffisance cardiaque (2). Les actions pro-fibrotiques et vasculaires de l'aldostérone concourent au développement des lésions rénales dans différents types de néphropathies. La progression des lésions fibrosantes rénales est liée en particulier à l'action de multiples acteurs incluant des cytokines (TGF- $\beta$  notamment) et des hormones vaso-actives au premier rang desquelles le système rénine-angiotensine-aldostérone (3). De nombreux travaux ont démontré l'intérêt de bloquer ce système par des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) notamment chez les sujets hypertendus et/ou diabétiques. Cependant, si tous ces traitements diminuent la vitesse de progression de la maladie rénale chronique, ils n'empêchent pas toujours l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale. La plupart de ces études ne permettent toutefois pas de distinguer la part d'amélioration liée à la diminution de l'angiotensine II de celle liée à la diminution de l'aldostérone. Enfin, lors du traitement par bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC/ARA2), il existe à terme un échappement au contrôle de la production d'aldostérone. Ces observations expérimentales et cliniques ont suggéré un rôle délétère propre de l'aldostérone dans la progression de la maladie rénale chronique et suscité de nombreux travaux sur le sujet (4).

## **Anti-aldostérone et progression des néphropathies : aspects expérimentaux**

Plusieurs mécanismes, souvent indépendants du système rénine-angiotensine et de l'hypertension,

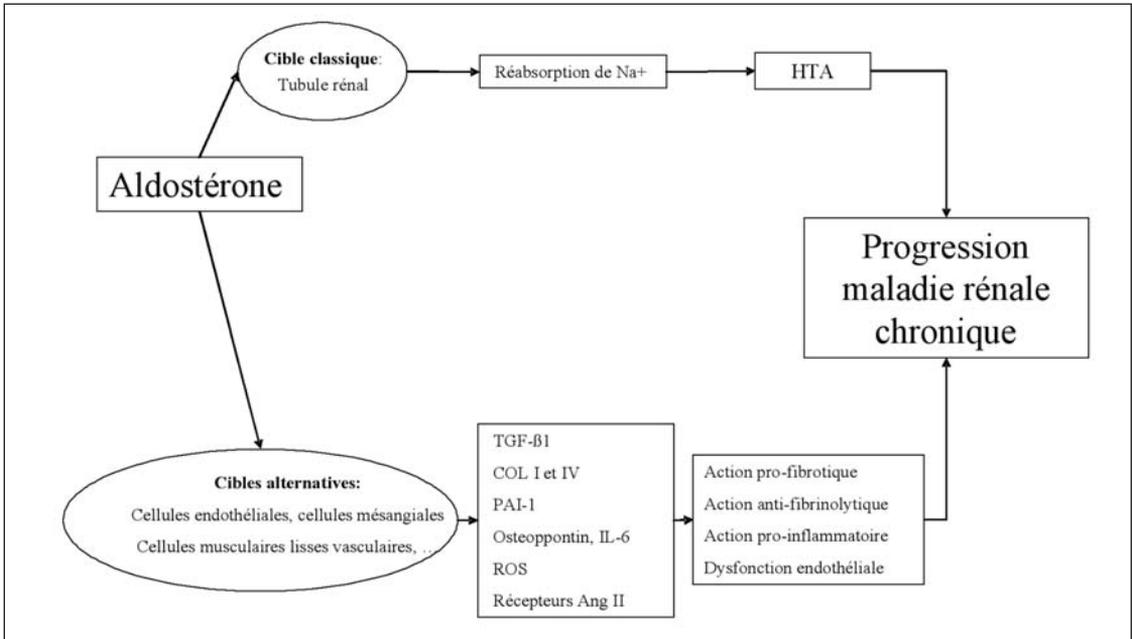


Figure 1 : schéma des multiples effets délétères exercés par l'aldostérone et participant à la progression de la maladie rénale chronique.

A côté de ses effets rénaux tubulaires classiques favorisant la rétention sodée et l'hypertension artérielle, l'aldostérone possède de nombreuses cibles alternatives où son action participe à la progression de la maladie rénale chronique en favorisant la fibrogenèse, l'inflammation, la dysfonction endothéliale et en perturbant le remodelage de la matrice extra-cellulaire. TGF-β1: Transforming Growth Factor- β1, COL I et IV: Collagène I et IV, PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1, IL-6: Interleukin-6, ROS: Reactive Oxygen Species, Ang II: Angiotensine II

pourraient expliquer l'effet délétère de l'aldostérone sur la progression de la maladie rénale chronique (figure 1).

### 1. L'aldostérone, médiatrice de la progression des lésions rénales

- L'aldostérone, au même titre que l'angiotensine II, possède un **effet pro-fibrotique**. En effet, l'aldostérone peut induire la sécrétion de collagène IV par les cellules mésangiales in vitro (5). La perfusion d'aldostérone induit également la synthèse de TGF-β1, cytokine clé des processus de fibrogenèse, et de collagène I chez le rat uni-néphrectomisé (6).
- L'aldostérone semble exercer un impact sur le **remodelage de la matrice extra-cellulaire** comme tendent à le démontrer les nombreuses études objectivant une induction du PAI-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1), molécule centrale dans le cadre de la fibrinolyse et de la régulation du remodelage tissulaire. Cette molécule semble particulièrement importante dans la fibrogenèse induite par l'aldostérone (7).

- In vivo, l'aldostérone peut également induire la synthèse rénale de multiples **molécules pro-inflammatoires** dont l'ostéopontine (OPN), la monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), l'interleukin-6 (IL-6) et l'interleukin-1beta (IL-1β) (8).
- L'aldostérone pourrait également avoir un impact négatif sur la **dysfonction endothéliale** en diminuant les mécanismes de défense contre le stress oxydatif comme semble le suggérer indirectement les études mettant en évidence une amélioration de la fonction endothéliale après traitement par bloqueur des récepteurs de l'aldostérone (9).
- Outre son effet sur les cellules endothéliales, le rôle délétère de l'aldostérone sur le système vasculaire est aussi lié à son action sur les **cellules musculaires lisses vasculaires**. A ce niveau, elle participe à l'hypertrophie de ces cellules conjointement avec l'angiotensine II (10). L'aldostérone induit d'ailleurs une sur-expression des récepteurs de l'angiotensine II ainsi qu'une potentialisation de ses effets vaso-presseurs (11).

## 2. Apports des modèles animaux

Les études de plusieurs modèles animaux viennent conforter la pertinence physiopathologique de ces observations (12) :

- Dans le modèle d'insuffisance rénale chronique par néphrectomie sub-totale, les rats non traités ont une aldostéronémie, une protéinurie et une glomérulosclérose supérieures aux rats témoins. La protéinurie et la glomérulosclérose sont diminuées chez les rats traités par losartan et énalapril. Mais la perfusion d'aldostérone à des rats néphrectomisés traités par losartan et énalapril fait réapparaître les mêmes niveaux de protéinurie et de glomérulosclérose (13).
- Des données similaires sont observées dans un modèle de rat présentant des lésions de micro-angiopathie thrombotique proche de celles observées dans les néphroangioscléroses malignes (14).
- Plus récemment, Blasi et coll, rapportent également une atteinte rénale sévère associant une glomérulosclérose, des lésions vasculaires de micro-angiopathie thrombotique et un infiltrat interstitiel inflammatoire chez le rat uni-néphrectomisé recevant de l'aldostérone et un régime riche en sel. Ces lésions sont induites dans un modèle présentant une activité rénine plasmatique et une angiotensine II effondrées (8).

Ainsi, l'aldostérone possède un effet délétère sur la progression de la maladie rénale chronique de part son implication dans l'hypertension artérielle induite par l'activation du système rénine-angiotensine. Mais de nombreux arguments expérimentaux plaident désormais en faveur d'un rôle pathogène propre via les multiples effets cellulaires directs favorisant la fibrogenèse, l'inflammation, et la dysfonction endothéliale.

Ces données donnent un fondement rationnel à l'utilisation des bloqueurs de l'aldostérone tant dans le cadre de la prévention de la progression de l'insuffisance cardiaque que de celle de la maladie rénale chronique.

## Anti-aldostérone et progression des néphropathies : aspects cliniques

En démontrant que les anti-aldostérones pouvaient réduire la protéinurie et atténuer ou permet-

tre la régression des indices de fibrose rénale, ces travaux ont suggéré un rôle majeur de l'aldostérone, indépendant de celui du SRA, comme médiateur de lésions rénales et ont suscité plusieurs études cliniques.

### 1. Effets cliniques des anti-aldostérones sur la protéinurie

Bien que la plupart des recommandations de pratiques cliniques recommandent le blocage du SRA avec un IEC ou un ARA2, de telles stratégies n'ont pas abouti au contrôle complet de la progression de l'insuffisance rénale. Plusieurs études cliniques ont récemment permis de montrer l'effet antiprotéinurique des anti-aldostérones donnés en addition des IEC ou des ARA2. Dans ces travaux, l'adjonction d'un anti-aldostérone permettait de réduire significativement la protéinurie ou la microalbuminurie chez des patients diabétiques ou non et déjà traités par IEC ou ARA2.

Un travail récent a ainsi montré l'effet additif de l'éplérénone à la posologie de 50 et 100mg/j sur le ratio albumine/créatinine urinaire chez des patients diabétiques déjà traités par IEC. La réduction significative de l'albuminurie a été obtenue dès la 4<sup>ème</sup> semaine de traitement. Le pourcentage maximum de réduction du ratio albumine/créatinine urinaire était noté de 41 % à la posologie de 50mg/j sans effet supplémentaire pour le groupe traité par jusqu'à 100 mg ne permettait pas de réduction significative supplémentaire (48 %) (15).

### 2. Echappement de l'aldostérone au blocage du système rénine-angiotensine

Bien que le rôle de l'angiotensine II dans la progression des néphropathies ait été largement documenté (16), il existe comme on l'a vu des arguments cliniques et expérimentaux pour retenir le rôle de l'aldostérone dans la progression de l'insuffisance rénale. La prise en compte de cet effet propre de l'aldostérone est d'autant plus pertinente que nombre de travaux ont rapporté l'insuffisance de l'action des bloqueurs du système rénine-angiotensine, IEC ou ARA2, sur la synthèse de l'aldostérone sur le long terme. Pour exemple, dans l'étude RESOLVD (17), comparant les effets de d'un IEC et d'un ARA2 ou de leur combinaison chez des patients insuffisants cardiaques, la diminution initiale de l'aldostéronémie (à la semaine 17), était suivie d'un retour aux concentrations initiales ou la dépassait après 43 semaines. Les raisons de cet échappement au blocage de

L'enzyme de conversion ou du récepteur de l'angiotensine II ne sont pas clairement établies. La diminution de l'excrétion du potassium suite au traitement par IEC ou ARA2 conduirait à une tendance à l'hyperkaliémie qui stimulerait en retour la sécrétion d'aldostérone. Par ailleurs, le maintien d'une concentration plasmatique élevée d'aldostérone pourrait également traduire un blocage incomplet du système rénine angiotensine et notamment de la production d'angiotensine II.

## Effets secondaires du blocage de l'aldostérone

### 1. Blocage non sélectif des récepteurs de l'aldostérone

La spironolactone est un agent antialdostérone efficace, sa large utilisation est limitée par ses effets secondaires notamment sexuels indésirables. A dose standard, impuissance et gynécomastie peuvent être induites chez les hommes alors chez les femmes pré-ménopausées, on observe des modifications du cycle menstruel. Les effets secondaires sont liés à une liaison de la spironolactone au récepteur de la progestérone et des androgènes. Dans l'étude RALES II (18), l'incidence de 10 % de gynécomastie est rapportée chez les sujets mâles recevant 25 à 50 mg par jour de spironolactone. Cette incidence est significativement plus élevée qu'avec le placebo (10% vs 1%,  $p < 0,001$ ) et est responsable d'un arrêt de traitement significativement plus important.

### 2. Blocage sélectif de l'aldostérone

L'éplérénone récemment apparue dans la pharmacopée est une nouvelle classe de bloqueur sélectif de l'aldostérone. Sa structure chimique diffère de la spironolactone par un remplacement du groupe 17-alpha thioacetyl par un groupe carbomethoxy. L'éplérénone est un antagoniste compétitif du récepteur de l'aldostérone hautement sélectif (19) dont l'efficacité a été démontrée notamment dans l'insuffisance cardiaque congestive. Son avantage réside essentiellement dans l'absence d'effets sexuels secondaires caractéristiques des antagonistes non sélectifs (20).

### 3. Anti-aldostérone et risques d'hyperkaliémie

Chez les patients insuffisants rénaux, l'excrétion du potassium par néphron est augmentée, mais la

capacité à excréter le potassium diminue néanmoins au cours de la progression de l'insuffisance rénale exposant le patient à une balance positive pour le potassium et à l'hyperkaliémie. Chez la plupart des patients insuffisants rénaux, une hyperkaliémie menaçante n'apparaît pas avant l'insuffisance rénale terminale. La concentration sérique d'aldostérone est élevée chez la plupart des patients avec insuffisance rénale. L'aldostérone stimule l'activité de la NaK-ATPase et de la HK-ATPase, favorisant la sécrétion de potassium dans le tubule collecteur limitant les risques d'hyperkaliémie. Les risques d'accident d'hyperkaliémie sont donc élevés chez les patients traités par antagoniste de l'aldostérone, notamment lorsqu'ils sont ajoutés à un traitement par IEC ou ARA2.

Dans l'étude observationnelle de la région de Toronto sur les conséquences de la publication de l'étude RALES, un lien entre l'augmentation significative de la proportion de patients insuffisants cardiaques traités par l'association IEC-spironolactone et l'augmentation des hospitalisations pour hyperkaliémie et de la mortalité associée a été rapporté (21). Bien qu'un certain nombre de facteurs confondants n'ait pas été véritablement analysé dans l'étude, ce large travail observationnel, pointé à une large échelle, les risques classiques d'hyperkaliémie liée à la suppression du blocage total du SRA en cas d'insuffisance rénale. Les facteurs de risques d'hyperkaliémie chez les insuffisants rénaux ont été signalés dans une étude rétrospective récente et incluent le terrain diabétique, un débit de filtration glomérulaire inférieur à 40 ml/mn et une posologie de spironolactone supérieure à 25 mg (22). Le bénéfice lié à l'utilisation de l'éplérénone, sur le risque d'hyperkaliémie reste à démontrer. Plusieurs études ont indiqué qu'à la dose de 50 mg, son association aux IEC n'augmentait pas le risque d'hyperkaliémie menaçante ( $> 6$  mEq/l) chez des patients diabétiques de type 2 microalbuminuriques (15).

## Conclusions

Des observations récentes indiquent clairement que les effets de l'aldostérone ne doivent plus être considérés comme limités aux fonctions endocrines mais également à celles paracrines. Les actions hémodynamiques et humorales de l'aldos-

térone ont d'importantes implications cliniques notamment sur le plan cardiovasculaire mais aussi dans la prise en charge de la progression des maladies rénales et devraient influencer les futures stratégies antihypertensives. Bien que l'utilisation des IEC et/ou des ARA2 retarde la progression de l'insuffisance rénale, la réduction du risque est limitée en partie du fait de l'échappement de l'aldostérone. Des travaux cliniques récents utilisant des antagonistes de l'aldostérone ont clairement démontré la diminution de la protéinurie chez les patients atteints de néphropathie diabétique. Des essais à long terme et à plus grande échelle sont néanmoins nécessaires pour obtenir un niveau de preuves suffisant sur des critères solides concluant à l'effet bénéfique des anti-aldostérones sur la progression de l'insuffisance rénale.

## Références

1. Fuller PJ, Young MJ. Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 2005;46(6):1227-35.
2. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000;2(3):327-34.
3. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996;49(2):578-97.
4. Epstein M. Aldosterone blockade: an emerging strategy for abrogating progressive renal disease. *Am J Med* 2006;119(11):912-9.
5. Wakisaka M, Spiro MJ, Spiro RG. Synthesis of type VI collagen by cultured glomerular cells and comparison of its regulation by glucose and other factors with that of type IV collagen. *Diabetes* 1994;43(1):95-103.
6. Juknevičius I, Segal Y, Kren S, Lee R, Hostetter TH. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286(6):F1059-62.
7. Ma J, Weisberg A, Griffin JP, Vaughan DE, Fogo AB, Brown NJ. Plasminogen activator inhibitor-1 deficiency protects against aldosterone-induced glomerular injury. *Kidney Int* 2006;69(6):1064-72.
8. Blasi ER, Rocha R, Rudolph AE, Blomme EA, Polly ML, McMahon EG. Aldosterone/salt induces renal inflammation and fibrosis in hypertensive rats. *Kidney Int* 2003;63(5):1791-800.
9. Farquharson CA, Struthers AD. Spironolactone increases nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;101(6):594-7.
10. Rocha R, Stier CT, Jr. Pathophysiological effects of aldosterone in cardiovascular tissues. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(7):308-14.
11. Ullian ME, Schelling JR, Linas SL. Aldosterone enhances angiotensin II receptor binding and inositol phosphate responses. *Hypertension* 1992;20(1):67-73.
12. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications. *Am J Kidney Dis* 2001;37(4):677-88.
13. Greene EL, Kren S, Hostetter TH. Role of aldosterone in the remnant kidney model in the rat. *J Clin Invest* 1996;98(4):1063-8.
14. Rocha R, Chander PN, Zuckerman A, Stier CT, Jr. Role of aldosterone in renal vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999;33(1 Pt 2):232-7.
15. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, et al. Selective Aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:940-51.
16. Wolf G, Ritz E. Combination therapy with ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers to halt progression of chronic renal disease: pathophysiology and indications. *Kidney Int* 2005;67(3):799-812.
17. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, Avezum A, Burns RJ, Probstfield J, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999;100(10):1056-64.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
19. Delyani JA. Mineralocorticoid receptor antagonists: the evolution of utility and pharmacology. *Kidney Int* 2000;57(4):1408-11.
20. Krum H, Nolly H, Workman D, He W, Roniker B, Krause S, et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients. *Hypertension* 2002;40(2):117-23.
21. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004;351(6):543-51.
22. Wrenger E, Muller R, Moesenthin M, Welte T, Frolich JC, Neumann KH. Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003;327(7407):147-9.

# Quelle cible de protéinurie pour obtenir une néphroprotection optimale ?

**Maurice Laville**

Service de Néphrologie, Pavillon P, Hôpital Edouard Herriot  
UMR-MA 103, Université Claude Bernard, Lyon I

## Introduction

La stratégie de prévention de la progression de l'insuffisance rénale chronique recommandée par l'ANAES en septembre 2004 précise que la pression artérielle doit être inférieure à 13/80 mmHg, et la protéinurie inférieure à 0,5 g/j. Cet objectif doit être atteint par une prescription comportant de première intention une restriction sodée à 100 mmol/j (6 g/j), associée à un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) pour les patients diabétiques de type 2, ou à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) pour les autres patients, diabétiques de type 1 et non-diabétiques. Ces recommandations s'appliquent aux patients adultes dont le débit de filtration glomérulaire (DFG) est inférieur à 60 ml/min.

Les questions qui se posent 2 ans après la publication de ces recommandations sont :

- la cible de protéinurie à 0,5 g/24 h doit-elle être conservée pour tous les patients, ou en d'autres termes, la relation entre protéinurie et progression de l'IRC est-elle indépendante de la néphropathie causale ?
- cette cible est elle également pertinente chez des patients dont la fonction rénale est moins altérée ?
- les moyens thérapeutiques d'atteindre cette cible sont-ils équivalents en termes d'effets sur la progression de l'IRC ou le risque cardiovasculaire, dont on connaît l'augmentation chez les patients IRC (1) ?

## Protéinurie et progression de l'IRC

Il a été décrit depuis longtemps, sur des cohortes rétrospectives, que les néphropathies les plus protéinuriques étaient aussi celles qui évoluaient le

plus rapidement vers une insuffisance rénale terminale (2, 3, 4). La protéinurie a été successivement considérée comme un marqueur de risque de progression, puis comme un co-facteur d'effet de la normalisation de la pression artérielle, chez les patients atteints de néphropathie du diabète de type 1 (5) ou d'autres néphropathies : notamment l'étude MDRD (6) a démontré que la relation entre niveau de pression artérielle et vitesse de progression de l'insuffisance rénale était largement conditionnée par le niveau de protéinurie initiale (7), et dans l'étude REIN la protéinurie était la seule variable corrélée à la vitesse de décroissance du DFG (8). Parallèlement, les données expérimentales ont démontré les effets néfastes de la protéinurie sur les structures tubulaires et interstitielles rénales (9). La protéinurie est ainsi apparue comme un facteur de progression indépendant de la néphropathie initiale, modifiable et donc cible à part entière du traitement.

Dans cette perspective, l'effet antiprotéinurique des IEC, connu depuis les premières études d'intervention (10, 11) et dont la spécificité avait été démontrée (12), a mis en lumière les relations entre protéinurie et système rénine-angiotensine, et leur importance dans le choix et l'évaluation du traitement antihypertenseur et néphroprotecteur. Les patients avec une protéinurie élevée semblent mieux répondre au traitement par IEC (tableau 1), quel que soit le sexe (Jafar, 2001) (13) : dans un modèle multivarié, chaque gramme de protéinurie supplémentaire s'accompagne d'une augmentation du RR d'insuffisance rénale terminale ou doublement de la créatininémie de 6,73 [IC 95 % 3,76-12,0]. La méta-analyse de Jafar et al. (14) sur 1860 patients a montré que le risque de progression est supérieur

## Quelle cible de protéinurie pour obtenir une néphroprotection optimale ?

Tableau 1 : Risque relatif d'évolution selon la protéinurie initiale d'après Jafar et al. 2001.

Protéinurie initiale	RR d'insuffisance rénale terminale IEC versus autre TT	RR d'insuffisance rénale terminale ou doublement de la créatininémie
< 0,5 g/l	1,01 [0,44-2,32]	1,35 [0,78-2,35]
0,5-1 g/l	0,66 [0,28-1,56]	0,44 [0,21-0,90]
1-3 g/l	0,59 [0,37-0,94]	0,58 [0,40-0,84]
> 3 g/l	0,54 [0,32-0,92]	0,51 [0,34-0,75]

[Intervalle de confiance à 95 %]

pour les patients ayant une plus faible réponse au traitement en termes de baisse de la protéinurie : une protéinurie résiduelle basse sous traitement prédit un risque évolutif faible, comme l'avait déjà souligné l'étude REIN (15). Une analyse complémentaire de l'étude RENAAL (16), sur 1513 diabétiques de type 2, a montré que la réduction initiale de la protéinurie dans les six premiers mois de traitement est corrélée au degré de néphroprotection à long terme. Chaque réduction de 50% de l'albuminurie est liée à une réduction du risque d'IRT de 45%. Quelle que soit la valeur de protéinurie résiduelle, le risque de progression est plus faible chez les patients traités par IEC.

La méta-analyse de Jafar a également montré que le risque de progression est supérieur pour les patients ayant une plus faible réponse au traitement en termes de baisse de la pression artérielle systolique. Il faut donc tenir compte de l'association de ces deux facteurs prédictifs. Chez les patients avec une protéinurie supérieure à 1 g/24 heures, une pression artérielle systolique de 110 à 129 mmHg est associée au risque le plus faible de progression. Chez les patients avec une protéinurie inférieure à 1 g/24 heures, le risque de progression s'élève significativement pour une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg. Après prise en compte des évolutions de la protéinurie et de la pression artérielle, l'effet des IEC reste

significatif, suggérant un effet bénéfique des IEC additionnel à leurs seuls effets antiprotéinurique ou antihypertenseur.

Au total, les IEC ont un effet significatif dans la prévention de l'insuffisance rénale terminale chez les patients non diabétiques avec une IRC et une protéinurie initiale supérieure à 0,5 g/l, quel que soit le niveau de la fonction rénale initiale.

### Microalbuminurie et risque rénal

Chez les patients diabétiques, l'effet protecteur des antagonistes du système rénine-angiotensine est bien connu dès le stade de microalbuminurie, avant l'apparition d'une insuffisance rénale. Les IEC réduisent de 65% le risque de passage du stade de microalbuminurie (30-300 mg/j) au stade de protéinurie avérée (> 300 mg/j), mais sans effet protecteur sur la fonction rénale (17). Les ARA2 ont une efficacité similaire (18), et la régression de la microalbuminurie est un excellent prédicteur de l'évolution ultérieure de la fonction rénale (19). Au total chez les patients diabétiques de type 2, une prise en charge précoce dès le stade de microalbuminurie, par un traitement comportant un antagoniste de l'angiotensine, permet de réduire significativement le taux de progression vers une néphropathie avérée, et secondairement vers une IRC terminale (20).

Dans la population générale, l'existence d'une microalbuminurie est également un facteur de risque rénal, comme l'a bien montré l'étude PREVENT (21), et à ce titre sa recherche devrait être systématique chez tous les sujets à risque.

### Albuminurie et risque cardiovasculaire

Une relation entre protéinurie et risque cardiovasculaire a été observée de longue date (22). La microalbuminurie est un facteur indépendant de risque cardiovasculaire, aussi bien chez les patients porteurs de néphropathie, diabétiques, ou hypertendus, que chez les sujets normotendus (23). En tant que telle, elle représente à la fois une indication et une cible de traitement (24).

### Conclusion

L'albuminurie est un marqueur de risque rénal et cardiovasculaire. La relation est linéaire (25) et par conséquent, toute intervention capable de réduire l'albuminurie apporte un bénéfice, la cible à atteindre étant la plus basse possible et certainement, chez

les patients atteints de maladie rénale chronique, inférieure à 0.5 g/24 h de protéinurie. La définition des cibles à atteindre est brouillée par l'usage alternatif de la protéinurie et de l'albuminurie, et il faudrait mesurer simultanément ces deux paramètres même chez les patients 'macro'-protéinuriques, afin de documenter la cible 'albuminurie'. Le bénéfice en terme de protection rénale sous blocage du système rénine-angiotensine est plus lié à la diminution de la protéinurie par rapport aux valeurs initiales, qu'au niveau de protéinurie résiduelle.

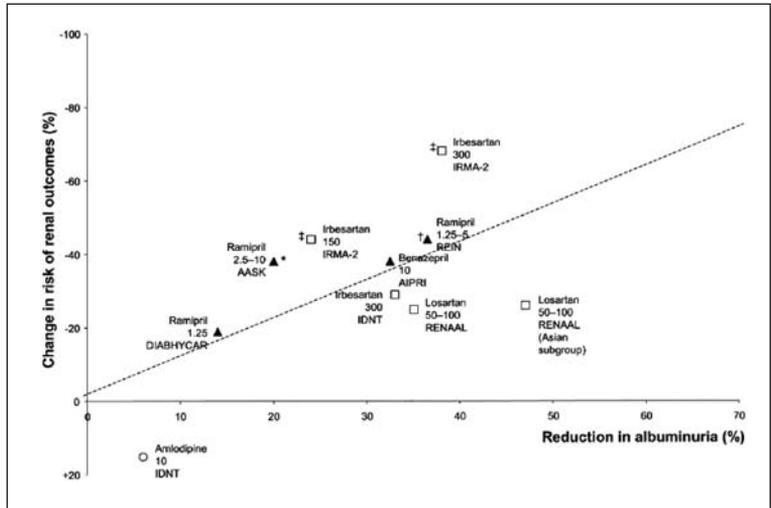


Figure 1. Relation entre la réduction de l'albuminurie et la réduction du risque d'évènement rénal sous traitement (d'après Basi S., réf. n° 25).

## Références

1. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004, 351: 1296-305.
2. Ruilope LM, Alcazar JM, Hernandez E, et al. Does an adequate control of blood pressure protect the kidney in essential hypertension? *J Hypertens.* 1990, 8:525-31.
3. Locatelli F, Marcelli D, Comelli, M, et al. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11:461-467.
4. Jungers P, Hannedouche T, Itakura Y, et al. Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial Transplant.* 1995, 10: 1353-60.
5. Breyer JA, Bain RP, Evans JK, et al. Predictors of the progression of renal insufficiency in patients with insulin-dependent diabetes and overt diabetic nephropathy. *The Collaborative Study Group. Kidney Int* 1996, 50: 1651 - 1658.
6. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994; 330:877-884.
7. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. *Ann Intern Med* 1995, 123: 754-762.
8. GISEN: Randomized placebo-controlled trial effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349: 1857- 1863, 1997
9. Hirschberg R, Wang S. Proteinuria and growth factors in the development of tubulointerstitial injury and scarring in kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005, 14:43-52.
10. Lewis EJ., Hunsicker L.G., Bain R.P., et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *New. Engl. J. Med.* 1993, 329: 1456-62.
11. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. *The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. N Engl J Med.* 1996, 334:939-45.
12. Gansevoort R.T., Sluiter W.J., Hemmelder M.H., et al. Antiproteinuric effect of blood-pressure-lowering agents : a meta-analysis of comparative trials. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1995, 10 : 1963-1974.
13. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001, 35: 73-87.
13. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease : the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition : a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003, 9: 244-52.
15. Ruggenenti P, Perna A, Remuzzi G, et al. Retarding progression of chronic renal disease: the neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int.* 2003, 63:2254-61.

## Quelle cible de protéinurie pour obtenir une néphroprotection optimale ?

16. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int* 2004, 65: 2309-20.
17. Lovell HG. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria (Cochrane Review). In0: *The Cochrane Library, Issue 3. Chichester: John Wiley & Sons ; 2004.*
18. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. *N Engl J Med*. 2001, 345:870-8.
19. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, et al. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004, 19:2784-2788.
20. Palmer AJ, Valentine WJ, Tucker DM, et al. A French cost-consequence analysis of the renoprotective benefits of irbesartan in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2006, 22:2095-100.
21. Verhave JC, Gansevoort RT, Hillege HL, et al. An elevated urinary albumin excretion predicts de novo development of renal function impairment in the general population. *Kidney Int* 2004, 66:S18-S21.
22. Kannel WB, Stampfer MJ, Castelli WP, et al. The prognostic significance of proteinuria: the Framingham study. *Am Heart J*. 1984, 108:1347-52.
23. de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH, J Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease. *Am Soc Nephrol*. 2006, 17:2100-5.
24. Asselbergs FW, van Roon AM, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004, 110:2809-16.
25. Basi S, Lewis JB. Microalbuminuria as a Target to Improve Cardiovascular and Renal Outcomes. *Am. J. Kidney Dis*. 2006, 47: 927-946.

# Quels antiagrégants plaquettaires et à quelles doses chez le patient insuffisant rénal chronique coronarien ?

Jean-Philippe Collet et Gilles Montalescot

Institut de Cardiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

## Les recommandations concernant la maladie coronaire stable

Les antiagrégants plaquettaires en monothérapie sont la pierre angulaire du traitement de prévention secondaire de la maladie athérombotique coronaire stable (1, 2).

*L'aspirine à faire dose (75 à 162 mg/j) doit être donné (Grade 1A) et il est suggéré de le poursuivre indéfiniment (Grade 2C).*

*Chez les patients à haut risque de récurrence d'événements athérombotique (risque annuel > 10% de décès cardiovasculaire, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde), c'est-à-dire ceux ayant une maladie coronaire tritonculaire avec de multiples stents, les diabétiques avec petits vaisseaux, ceux ayant récidivé sous monothérapie antiagrégante, ceux ayant une localisation extracoronaire symptomatique, il est suggéré d'y associer du clopidogrel (75 mg) sur le long terme (Grade 2C) (2).*

## Recommandations dans les suites immédiates d'un syndrome coronaire aigu ou d'une angioplastie coronaire avec stent

A ce jour, cinq grands essais randomisés, totalisant plus de 70 000 patients, ont permis de démontrer de façon consistante que le clopidogrel en association avec l'aspirine permettait de réduire la survenue d'événements cardiovasculaires graves (décès, décès ou infarctus, décès/infarctus/AVC) par rapport à l'aspirine seule dans les suites d'une angioplastie coronaire, à la phase aiguë des syndromes coronaires aigus, mais également dans leur prise en charge sur le plus long terme (3-7).

Ce n'est que très récemment, que les recommandations se sont simplifiées (8) à la lumière de tous ces essais. Elles indiquent que *l'administration d'une dose de charge de clopidogrel de 300 mg suivie d'une dose d'entretien de 75 mg pendant 1 an en association avec une faible dose d'aspirine (classe 1B)*. Il est préconisé une durée minimale de traitement par clopidogrel de 1 mois en cas de stent nu, de 3 mois en cas de stent actif au sirolimus et de 6 mois en cas de stent actif au paclitaxel.

## Quelle dose de charge en clopidogrel ?

La simplification de ces recommandations ne concerne que la durée de traitement. Il persiste certaines interrogations sur la dose de charge en clopidogrel. Le clopidogrel (Plavix®), principal agent anti-agrégant plaquettaire de la classe des thiéno-pyridines, inhibe les processus d'activation et de sécrétion plaquettaire médiés par le récepteur plaquettaire à l'ADP P2Y<sub>12</sub>. Il existe une très grande variabilité inter individuelle de la réponse plaquettaire au clopidogrel aux posologies recommandées (figure 1) (9). Certains patients sont ainsi classés 'mauvais répondeurs', c'est à dire conservant sous clopidogrel une capacité d'agrégation plaquettaire à l'ADP peu ou pas modifiée par rapport à l'état basal. Cette résistance biologique serait associée à une réduction de l'efficacité thérapeutique en terme de prévention des accidents thrombotiques [Matetzky S., 2004 #2; Muller I, 2003 #41]. L'hypothèse selon laquelle l'augmentation de la dose de charge à 600 mg puis à 900 mg pouvait diminuer le taux 'd'hypo répondeur' s'est vérifiée (10, 11) (figures 1 et 2).

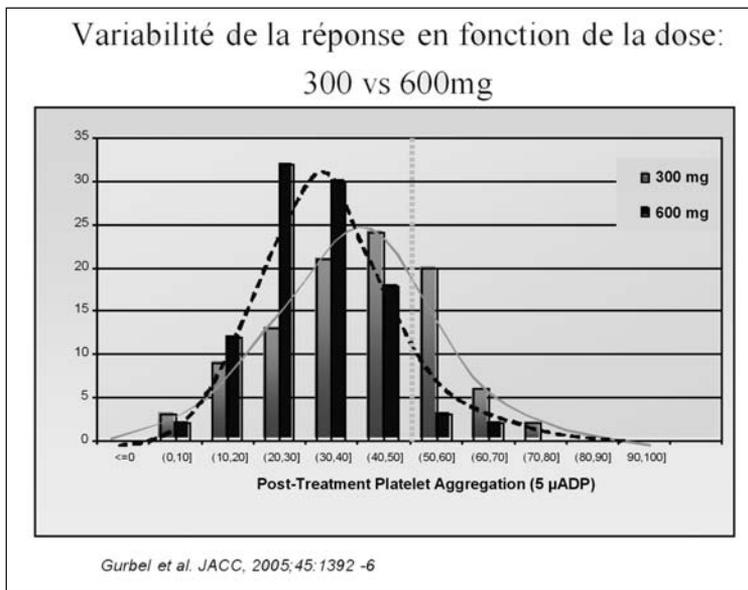
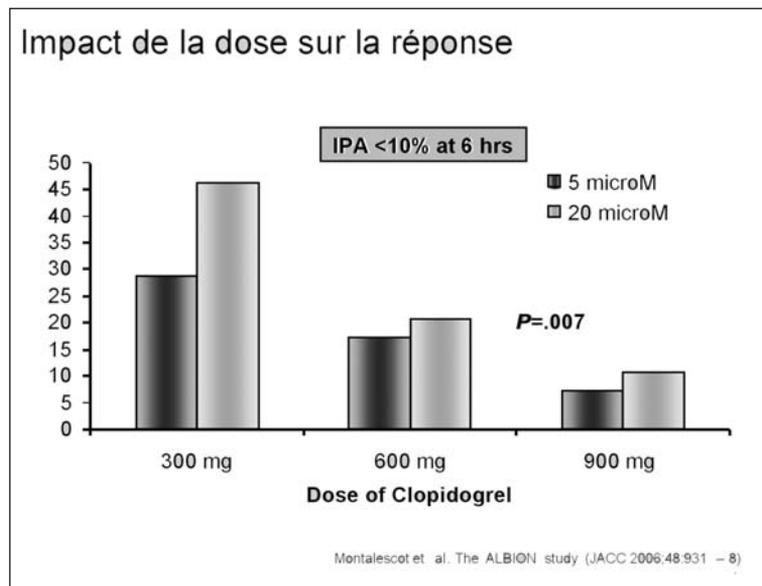


Figure 1 : Effet de la dose de charge en clopidogrel sur la réponse antiagrégante (stimulation par 5 $\mu$ M d'ADP). On observe un glissement vers la droite de la courbe indiquant une réduction du taux de mauvais répondeur avec l'augmentation des doses (11).

Figure 2 : impact de la dose de charge sur le taux de patients résistants définis par une inhibition plaquettaire < 10% (11).

Selon les recommandations européennes, la dose de charge est passée de 300 à 600mg en cas d'angioplastie effectuée dans un contexte de syndrome coronaire aigu chez des patients non pré-traités (12). Il est suggéré d'attendre deux heures avant de réaliser une angioplastie après une dose de charge de 600 mg pour avoir davantage de certitude d'une pleine efficacité de l'effet du clopidogrel (13).



### Le contexte particulier de l'insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale est une comorbidité fréquente en pathologie cardiovasculaire mais qui constitue aussi un critère d'exclusion majeur des essais randomisés (14). Il n'existe donc que des données limitées sur le bénéfice et la tolérance des antiagrégants plaquettaires oraux chez ces patients. L'insuffisance rénale est un facteur indépendant d'hémorragie majeure mais également de mortalité cardiovasculaire précoce (15, 16). L'hémorragie

majeure est une complication qui n'est pas rare (incidence évaluée à 2% à 6 mois), survenant essentiellement durant la phase hospitalière, et qui est multipliée la mortalité intrahospitalière par 6 (2.3% vs 13.7%). Elle multiplie également l'incidence des récurrences d'infarctus ou d'AVC ischémique par 2,5, alors que la létalité des complications hémorragiques reste exceptionnelle et en général 10 fois moindre que celle associée aux complications ischémiques (17). L'hémorragie majeure est à considérer comme un intégreur du très haut risque,

en particulier d'événement ischémique sévère. De façon intéressante, il a été récemment clairement établi que l'on pouvait réduire de plus de 50% l'incidence de ces complications hémorragiques majeures intrahospitalières en diminuant les doses d'anticoagulants et en réduisant leur durée d'utilisation notamment dans les suites d'une revascularisation coronaire percutanée (18, 19). En ce qui concerne les antiagrégants plaquettaires oraux, l'utilisation de dose d'aspirine < 100 mg/j permet également de réduire l'incidence des hémorragies majeures, plus particulièrement en cas d'association avec d'autres antithrombotiques, notamment le clopidogrel (20).

### En pratique, que faut-il faire chez l'insuffisant rénal chronique ?

#### **Concernant l'utilisation du clopidogrel chez l'insuffisant rénal sévère**

Hauts Risques Ischémiques : SCA TnI + (ST+ ou ST-), sans sur-risque hémorragique et en particulier sans insuffisance rénale sévère (**clerance créatinine > 30 mL/min**)

Patients non traités à l'arrivée :

→ 600/900g puis 150mg/j pendant l'hospitalisation puis 75mg/j à la sortie

Patients déjà sous clopidogrel (75mg/j) ou déjà chargés (avec 300mg) ou en récurrence ischémique :

→ Recharger à concurrence de 600/900mg puis 150mg/j pendant l'hosp. puis 75mg/j à la sortie

- Bas Risques Ischémiques : SCA TnI - (ST-) ou coronariens stables sans sur-risque hémorragique :  
→ 300mg puis 75mg/j
- Haut Risques Hémorragiques (en particulier thrombolyse et insuffisance rénale sévère)  
→ 300mg puis 75mg/j
- Hémorragies en cours ou récentes  
→ Pas de clopidogrel

#### **Concernant l'utilisation de l'aspirine chez l'insuffisant rénal sévère**

Utiliser de faibles doses d'aspirine sur le long terme (< 100mg/j) et y associer un inhibiteur de la pompe à proton dès qu'il existe un antécédent d'ulcère digestif haut (avec ou sans hémorragie).

#### **Concernant l'utilisation de l'association aspirine et clopidogrel chez l'insuffisant rénal sévère**

Elle doit être utilisée selon les mêmes recomman-

datations que chez le patient n'ayant pas d'insuffisance rénale sévère.

Le cas particulier du patient en attente de greffe doit faire privilégier une association de plus courte durée. Pour ce faire, il convient de limiter l'utilisation des endoprothèses actives chez ces patients et ce dans la mesure du possible.

#### **Concernant l'utilisation des anticoagulants chez l'insuffisant rénal sévère**

Privilégier les faibles doses d'anticoagulants en particulier en cas d'HBPM.

Ne pas mélanger les différents types d'anticoagulants (les relais et associations sont délétables).

#### **Concernant le cathétérisme cardiaque chez l'insuffisant rénal sévère**

Privilégier la voie radiale en cas d'angiographie et d'angioplastie. Les complications hémorragiques sont beaucoup moins fréquentes (21).

### Références

- 1 - Antiplatelet trialists' collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
- 2 - Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, Connor CMO, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Anti-thrombotic Therapy for Coronary Artery Disease The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:513S-548S.
- 3 - Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS, COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21.
- 4 - Metha SR, Yusuf S, Peters RJS, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht HJ, Chrolavicius S, Copland I, Fox KAA, for the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *The Lancet* 2001;358:527-533.

## Quels antiagrégants plaquettaires et à quelles doses chez le patient insuffisant rénal chronique coronarien ?

- 5 - Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Lewis BS, Murphy SA, McCabe CH, Braunwald E, Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 2005;294:1224-32.
- 6 - Steinhubl SR, Berger S, Mann JT, Fry ETA, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ, for the Credo Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention. *Jama* 2002;288:2411.
- 7 - The CURE Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Eng J Med* 2001;345:494-502.
- 8 - Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006;113:2363-72.
- 9 - Bates ER, Lau WC, Bleske B. Loading, pretreatment, and interindividual variability issues with clopidogrel dosing. *Circulation* 2005;111:2557-2559.
- 10 - Gurbel PA, Bliden KP, Hayes KM, Yoho JA, Herzog WR, Tantry US. The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and the incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1392-6.
- 11 - Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):931-8.
- 12 - Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:804-47.
- 13 - Hochholzer W, Trenk D, Frundi D, Blanke P, Fischer B, Andris K, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Time dependence of platelet inhibition after a 600-mg loading dose of clopidogrel in a large, unselected cohort of candidates for percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005;111:2560-4.
- 14 - Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006;296:1377-84.
- 15 - Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA, Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-53.
- 16 - Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24:1815-23.
- 17 - Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-82.
- 18 - Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR, STEEPLE Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2006;355:1006-17.
- 19 - Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354(14):1464-76.
- 20 - Peters RJG, Mehta SR, Fox KAA, Zhao F, Lewis BS, Kopeccky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S, Recurrent ftCIUatp, Events (CURE) Trial Investigators. Effects of Aspirin Dose When Used Alone or in Combination With Clopidogrel in Patients With Acute Coronary Syndromes Observations From the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) Study. *Circulation* 2003;108:1682-87.
- 21 - Montalescot G, Öngen Z, Guindy R, Sousa A, Lu SZ, Pahlajani D, Pellois A, Vicaut E, for the RIVIERA Investigators. Predictors of outcome in patients undergoing elective or primary percutaneous coronary intervention. Results of the international RIVIERA study. *Eur Heart J* 2006.

# Maniement des bisphosphonates chez le patient insuffisant rénal

**Vincent Launay-Vacher\*, Nicolas Janus, Svetlana Karie, Gilbert Deray**  
ICAR - Service de Néphrologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

## Introduction

Les métastases osseuses constituent une pathologie fréquente, responsable d'une grande part de la morbidité des cancers ; près de deux tiers des patients atteints de cancers à un stade avancé présentent des métastases osseuses, signe d'une généralisation de leur maladie. Les cellules tumorales migrent par voie hémotogène, traversent les capillaires sinusoides dans la moelle, entrent dans les travées osseuses et sécrètent des facteurs humoraux (cytokines, facteurs de croissance), à l'origine d'une ostéolyse par stimulation des ostéoclastes ou d'une ostéocondensation (métastases condensantes) via les ostéoblastes, voire les deux. La première forme de métastases osseuses est plus fréquente que la seconde avec un ratio de 90/10 en faveur de l'ostéolyse. Les métastases osseuses surviennent, en règle générale, secondairement à des cancers dits ostéophiles tels que les tumeurs du sein (40% des cancers du sein se compliquent de métastases osseuses), de la prostate (80% d'évolutivité osseuse), du poumon, du rein, de la thyroïde ou encore certains cancers digestifs. C'est l'imagerie (radiologies simples) qui permet de préciser l'aspect ostéolytique, condensant ou mixte de la métastase. Par ailleurs, la tomographie permet le plus souvent de préciser le caractère malin de la lésion lytique en précisant son extension, l'effraction de la corticale et, éventuellement, l'envahissement des tissus mous. La scintigraphie osseuse permet de préciser l'extension des métastases et de suivre l'évolution. D'un point de vue biologique, il existe le plus souvent un syndrome inflammatoire avec élévation de la vitesse de sédimentation et du taux de protéine C réactive ;

des anomalies du métabolisme phosphocalcique sont possibles avec hypercalciurie associée ou non à une hypercalcémie [1-9].

Depuis une dizaine d'années, les thérapeutiques antalgiques 'classiques' jusqu'alors utilisées pour traiter la douleur osseuse métastatique ont trouvé un certain renfort par l'arrivée sur le marché des bisphosphonates, et particulièrement les formes intraveineuses de cette classe. Aujourd'hui, les principaux produits de la classe utilisés dans la prise en charge de smétastases osseuses sont, par ordre de commercialisation, le pamidronate (Aredia®), le zoledronate (Zometa®), et l'ibandronate (Bondronat®).

Dans cet article, nous effectuerons une mise au point sur les interactions entre ces bisphosphonates IV et le rein en termes de toxicité rénale potentielle et d'adaptation posologique chez les patients présentant une insuffisance rénale.

## Pharmacocinétique des bisphosphonates

L'inhibition de la résorption osseuse ostéoclastique semble être le mécanisme d'action principal des bisphosphonates, bien que leurs effets ne soient pas clairement tous élucidés à ce jour [10]. Leur forte affinité pour les cristaux d'hydroxyapatite explique leur activité préférentielle sur les tissus minéralisés, particulièrement lors de la formation et de la résorption osseuse. Les bisphosphonates sont ensuite relargués à partir de l'os lorsque celui-ci est à nouveau résorbé, leur demi-vie d'élimination terminale dépend directement du taux de

remodelage osseux, et peut atteindre plusieurs années. Les bisphosphonates ne sont pas métabolisés dans l'organisme et ils sont complètement excrétés par les reins dans les urines sous forme active [10]. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, les modifications de la pharmacocinétique de ces médicaments peuvent être importantes et nécessiter une adaptation des posologies pour éviter une accumulation, un surdosage et une toxicité.

### Effets secondaires des bisphosphonates

Administrés par voie intraveineuse, les bisphosphonates peuvent entraîner une réaction aiguë (chez environ un tiers des patients après la première injection). Cette réaction aiguë se manifeste essentiellement par une fièvre, des maux de tête, un syndrome pseudo-grippal, une douleur osseuse, une anorexie, des nausées et parfois une conjonctivite. Ces symptômes sont en règle bien tolérés. Ces manifestations peuvent durer quelques jours et ne requièrent pas de traitement spécifique si ce n'est, dans certains cas, un traitement de la fièvre par antipyrétiques. Dans certains cas, une hypocalcémie peut se manifester. Il existe d'autres effets secondaires plus sérieux et moins uniformément retrouvés parmi les bisphosphonates IV : une toxicité rénale et une toxicité osseuse se manifestant par des ostéonécroses de la mâchoire. Nous ne traiterons ici que de la toxicité rénale de ces médicaments.

Depuis la publication par une équipe de la commission de pharmacovigilance de la Food and Drug Administration en 2003 dans le *New England Journal of Medicine* d'un article rapportant 72 cas d'insuffisances rénales aiguës suite à l'administration de zolédronate dans des conditions usuelles, la tolérance rénale des bisphosphonates est un thème d'actualité [11].

Les études précliniques ont mis en évidence des différences majeures entre les bisphosphonates quant à leur potentielle toxicité rénale, aiguë ou bien liée à un effet cumulatif au cours de traitements au long cours [12, 13]. De plus, des données cliniques suggèrent que la toxicité rénale n'est pas un effet classe des bisphosphonates. Une toxicité rénale induite par un bisphosphonate peut entraîner une insuffisance rénale aiguë cliniquement si-

gnificative aux conséquences parfois très sévères. Ainsi, dans le rapport de la FDA, sur les 72 cas rapportés de toxicité rénale du zolédronate, 27 ont nécessité un recours à la dialyse et 18 patients sont décédés [11]. Par ailleurs, des études rétrospectives ont également démontré les effets délétères sur le rein du zolédronate [14-16]. Suite à l'apparition et à l'analyse de ces cas, le Résumé des Caractéristiques du Produit de Zometa® (Novartis Pharma) en France, en Europe, et aux États-Unis a été modifié pour inclure des avertissements et des mesures de surveillance supplémentaires relatives à la tolérance rénale. De plus, des restrictions de prescription chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min ont également été ajoutées [17, 18].

Dans une étude publiée récemment [19], les auteurs ont analysé les données de laboratoire sur 3340 patientes nord-américaines présentant un cancer du sein et ont déterminé la fréquence de survenue d'une insuffisance rénale (IR), définie par une diminution de 25% ou plus du Débit de Filtration Glomérulaire estimé par la formule aMDRD [20], dans un groupe de patientes traitées par zolédronate (N=312), dans un groupe de patientes recevant du pamidronate (N=166), et dans un groupe de patientes non traitées par bisphosphonate (N=2862). Les patientes des groupes zolédronate et pamidronate présentaient des caractéristiques comparables à l'inclusion et la fréquence de survenue d'une IR dans ces deux groupes n'était pas statistiquement différente : 24% et 27%, respectivement. Dans le groupe des patientes ne recevant pas de bisphosphonate (cancer du sein non métastatique pour 98,7% d'entre elles), cette fréquence était significativement plus faible : 14%. Sur les 18 mois de suivi, la fréquence de survenue d'une IR augmentait avec la durée du traitement : 16% des patientes traitées moins de 6 mois versus 42% des patientes traitées plus de 18 mois avec le zolédronate et 16% des patientes traitées moins de 6 mois versus 40% des patientes traitées plus de 18 mois avec le pamidronate. Le nombre de survenue d'une IR par personne et par an était supérieur dans les groupes zolédronate et pamidronate par rapport au groupe des patientes non traitées par bisphosphonate, et également supérieur dans le groupe zolédronate par rapport au groupe pamidronate. En analyse multivariée, le risque de survenue d'une insuffisance rénale chez les patientes présentant un cancer du sein et recevant du zolé-

dronate ou du pamidronate était deux fois plus important que pour les patientes ne recevant pas de bisphosphonate. De plus, les patientes sous zolédronate étaient plus à risque de survenue d'une insuffisance rénale que celle sous pamidronate : Andersen-Gill Hazard Ratio : 1.44 [19].

Dans une autre étude, 6% des patients recevant de l'ibandronate ou un placebo notaient une augmentation significative de leur créatininémie après 2 années de traitement [21]. Les incidences d'effets rénaux cliniquement significatifs étaient également identiques dans le groupe ibandronate et le groupe placebo (4,5% versus 4,0%, NS), aucun de ces effets rénaux n'étant considéré comme sévère [22]. Ces données confirment les résultats des essais de phase III de développement de l'ibandronate démontrant que son profil de tolérance rénale est similaire au placebo [23].

La toxicité rénale des bisphosphonates peut se manifester selon différents mécanismes. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une nécrose tubulaire aiguë. Parfois, avec le pamidronate notamment, ont été rapportées des glomérulopathies à type de glomérulonéphrite segmentaire et focale, collapsante ou non, de lésions glomérulaires minimales, de néphrite interstitielle aiguë associée à une tubulopathie proximale, ou des troubles hydro-électrolytiques. Très récemment, lors du dernier congrès de la Société de Néphrologie, le premier cas d'insuffisance rénale chronique irréversible lié au zolédronate a été rapporté, le mécanisme toxique étant une néphrite tubulo-interstitielle [24]. Nous détaillerons dans ce chapitre le mécanisme de la nécrose tubulaire aiguë (NTA), mécanisme le plus fréquemment observé avec les bisphosphonates IV.

Une insuffisance rénale aiguë secondaire à une NTA peut être observée après exposition à de multiples agents pharmacologiques ou toxiques, et en particulier les bisphosphonates [25]. Parmi les 72 cas rapportés dans l'article de la FDA, 45 avaient préalablement été traités par pamidronate avant l'introduction du zolédronate. L'insuffisance rénale aiguë apparaissait après une durée moyenne de traitement de 56 jours [11]. Classiquement, l'analyse des échantillons de tissus après ponction biopsie rénale montrait une nécrose toxique des cellules tubulaires rénales, sans processus inflammatoire [25]. Contrairement aux NTA toxiques causées par d'autres agents, la NTA induite par les

bisphosphonates s'exprime par une élévation progressive de la créatininémie, parfois sur plusieurs mois. La récupération de la fonction rénale après arrêt du médicament en cause est lente et très progressive. Les mécanismes impliqués dans la toxicité tubulaire des bisphosphonates sont vraisemblablement similaires à ceux régissant leur efficacité sur les ostéoclastes, suggérant ainsi une corrélation potentielle entre le pouvoir anti-ostéoclastique de la molécule et sa potentielle toxicité rénale. Ainsi, comme dans les ostéoclastes, les bisphosphonates sont internalisés dans les cellules tubulaires proximales rénales dans lesquelles ils peuvent exercer leurs effets intracellulaires, et en particulier l'inhibition de la voie du mévalonate, conduisant à une apoptose [26-28]. Les bisphosphonates peuvent également entraîner une rupture du cytosquelette des ostéoclastes. Des effets similaires avec perte de la bordure en brosse des cellules épithéliales des tubules proximaux ont également été évoqués dans le cadre d'une toxicité rénale au zolédronate [29].

Du fait de la potentielle toxicité rénale des bisphosphonates, il a été recommandé de surveiller avec attention la fonction rénale des patients traités, avant la mise en place de tout traitement et avant chacune des cures ultérieures. Si une augmentation de la créatininémie est observée sous traitement par pamidronate ou zolédronate, il est recommandé de reporter l'administration suivante et d'attendre que la créatininémie ait de nouveau diminué jusqu'à être de retour à la normale (+ ou - 10%). De plus, il est nécessaire d'adapter la posologie des bisphosphonates IV chez les patients présentant une insuffisance rénale chronique. Le pamidronate et l'ibandronate peuvent être administrés à leur posologie usuelle chez les patients dont la clairance de la créatinine (estimée par la formule de Cockcroft et Gault) est supérieure à 30 ml/min. En revanche, le zolédronate nécessite une adaptation posologique dès 60 ml/min de clairance de la créatinine, avec une réduction de la posologie pour chaque diminution de 10 ml/min jusqu'à 30 ml/min. Pour les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, le zolédronate ne doit pas être utilisé. Le pamidronate et l'ibandronate peuvent être utilisés, à une posologie adaptée au niveau de l'insuffisance rénale, y compris chez les patients dialysés (tableau I) [30].

ClCr (ml/min)	Pamidronate (90 mg/10 ml ou 60 mg/10 ml ou 15 mg/10 ml)	Zolédronate (4 mg/5 ml)	Ibandronate (6 mg/6 m ou 2 mg/2 ml)
90-60	60-90 mg	4 mg	6 mg
60-30		60-50 : 3,5 mg	
		50-40 : 3,3 mg	
30-15 Hémodyalyse	60 mg	Non recommandé	2 mg

Tableau I : Adaptations posologiques des bisphosphonates IV chez le patient insuffisant rénal.

Ces recommandations d'adaptation posologique pour les bisphosphonates diffèrent également de par leur mode d'élaboration [30]. Pour le pamidronate, ces recommandations de réduction de la dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min proviennent de cas rapportés dans la littérature suggérant une meilleure tolérance, sans perte d'efficacité a priori, à 60 mg plutôt qu'à 90 mg. Pour le zolédronate, les recommandations d'adaptation posologique ont été élaborées à partir de simulations pharmacocinétiques réalisées par le laboratoire. Les différentes doses ont été déterminées de façon à obtenir des aires sous la courbe de médicament (Area Under the Curve, AUC) similaires quel que soit le niveau de fonction rénale. Pour l'ibandronate, une étude a porté sur la pharmacocinétique plasmatique mais aussi osseuse du médicament administré à la posologie de 2 mg au lieu de 6 mg chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale et hémodialysés. Dans cette étude, Raoul Bergner et al. ont démontré qu'à la posologie de 2 mg administrée toutes les 4 semaines, aucune accumulation d'ibandronate n'était notée dans le compartiment plasmatique (pas d'augmentation du Cmax ou des taux résiduels). De plus, les auteurs montrent qu'à cette posologie, la charge délivrée à l'os, c'est-à-dire la quantité de médicament atteignant le site d'action, était la même que chez les patients à fonction rénale normale recevant la dose usuelle

de 6 mg. Par conséquent, les auteurs concluent que chez les patients dont la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min, la dose de 2 mg d'ibandronate est suffisante pour obtenir la même quantité de médicament au site d'action et qu'il n'est pas nécessaire d'administrer 6 mg, même si des données plus récentes suggèrent qu'à cette dose, la tolérance est également satisfaisante chez ces patients.

## Conclusion

Les bisphosphonates, de part leur action sur les métastases osseuses et leurs complications, sont devenus un traitement de référence. L'allongement de la survie en situation métastatique des patients atteints de cancer explique que leur utilisation soit de plus en plus fréquente.

L'augmentation de la fréquence et de la durée d'utilisation de ces médicaments explique également l'émergence plus importante de leurs effets secondaires en clinique. Parmi les plus sévères, la toxicité rénale est celui des effets secondaires sur lequel il est possible et utile d'avoir une action. Ainsi, une évaluation adéquate de la fonction rénale des patients avant de débiter un traitement par bisphosphonate IV doit être systématique. Lorsque la fonction rénale est anormale, c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 90 ml/min selon la définition internationale [31, 32], les mesures classiques de prévention de la toxicité tubulaire des médicaments doivent être mises en place : hydratation appropriée, arrêt des autres traitements potentiellement néphrotoxiques (parfois difficile lorsqu'il s'agit de l'utilisation de médicaments anticancéreux comme certains sels de platine), ou correction d'une éventuelle anémie. Lorsque cela est possible, le choix devra s'orienter vers le médicament le moins néphrotoxique afin de minimiser le risque rénal global chez ces patients. En fonction de la sévérité de l'insuffisance rénale, la posologie du bisphosphonate devra de plus être adaptée au niveau de fonction rénale.

Une telle situation est rencontrée fréquemment en pratique clinique. Ainsi, dans une étude que nous avons pilotée récemment [33], nous avons observé une fréquence particulièrement élevée de patients atteints de cancer avec une fonction rénale anormale. Dans cette étude observationnelle

nationale, parmi les 4684 patients atteints de cancer inclus, 57,4% et 52,9% d'entre eux présentaient une fonction rénale anormale respectivement avec la formule de Cockcroft et Gault et la formule aMDRD [33]. Chez ces patients à risque d'insuffisance rénale aiguë du fait de leur fonction rénale anormale, la tolérance rénale des médicaments prescrits doit être prise en considération et les posologies adaptées au niveau de fonction rénale.

### Références bibliographiques

- [1] Levy MH, Samuel TA. Management of cancer pain. *Semin Oncol* 2005; 32: 179-93.
- [2] Fine PG, Miaskowski C, Paice JA. Meeting the challenges in cancer pain management. *J Support Oncol* 2004; 2: 5-22.
- [3] Mantyh PW, Hunt SP. Mechanisms that generate and maintain bone cancer pain. *Novartis Found Symp* 2004; 260: 221-38.
- [4] Ripamonti C, Fulfaro F. Pathogenesis and pharmacological treatment of bone pain in skeletal metastases. *Q J Nucl Med* 2001; 45: 65-77.
- [5] Thomas EM, Weiss SM. Non pharmacological interventions with chronic pain in adults. *Cancer control* 2000; 7: 157-64.
- [6] Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. Standards, Options et Recommandations 2002 pour le traitement antalgique médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour. *Bull Cancer* 2002; 89: 1067-74.
- [7] Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80: 1588-94.
- [8] Luger NM, Mach DB, Sevcik MA, Mantyh PW. Bone cancer pain: from model to mechanism to therapy. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 532-46.
- [9] Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2003; 327: 469.
- [10] Rodan GA, Fleish HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692-6.
- [11] Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med* 2003;349: 1676-1679.
- [12] Pfister T, Atzpodiën E, Bauss F. The renal effects of minimally nephrotoxic doses of ibandronate and zoledronate following single and intermittent intravenous administration in rats. *Toxicology* 2003; 191: 159-167.
- [13] Body JJ, Pfister T, Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *Oncologist*. 2005; 10 Suppl 1: 3-7.
- [14] Johnson KB, Gable P, Kaime EM et al. Significant deterioration in renal function with the new bisphosphonate, zoledronic acid. *J Clin Oncol* 2003;22:738.
- [15] Klothe DD, McDermott RS, Rogatko A et al. Impact of zoledronic acid (Zol) on renal function in patients (pts) with cancer: is constant monitoring necessary? *J Clin Oncol* 2003;22:738.
- [16] Stein SH, Davidson R, Tweed A et al. Renal dysfunction with IV bisphosphonates in patients with metastatic breast cancer - University of Pennsylvania. *J Clin Oncol* 2003;22:738.
- [17] Novartis Pharmaceuticals Corporation. Zometa® (zoledronic acid). US summary of product characteristics. East Hanover, NJ: Novartis Pharmaceuticals Corporation, November 2004.
- [18] Novartis International AG. Zometa® (zoledronic acid). EU summary of product characteristics. Basel, Switzerland: Novartis International AG, May 2005.
- [19] Chen L, Nikolas TL, Markowitz G, Green J, Wintfeld N, Neary M, Duh M. Retrospective analysis of renal toxicity in breast cancer patients following zoledronic acid or pamidronate treatment. *Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 185 (June 20 Supplement), 2006: 564*
- [20] Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130(6): 461-470.
- [21] Bell R, Body JJ, Tripathy D et al. Ibandronate does not affect time to renal function deterioration over 2 years of treatment: phase III trial results. *Bone* 2004; 34: 575.
- [22] Diel I, Body JJ, Bergstrom B. Low nephrotoxicity of ibandronate: evidence from clinical trials in metastatic bone disease. *Bone* 2004; 34: 577.
- [23] Jackson GH. Renal safety of ibandronate. *The Oncologist* 2005; 10: 513-17.
- [24] Francois H, Rougier JP, Mougnot B, Ronco P. Premier cas d'insuffisance rénale chronique toxique irréversible lié à l'acide zoledronique. *Néphrologie et Thérapeutiques* 2006 ; 2(5) : AN007
- [25] Markowitz GS, Fine PL, Stack JI, Kunis CL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate (Zometa). *Kidney Int.* 2003; 64: 281-9.

## Maniement des bisphosphonates chez le patient insuffisant rénal

- [26] Amin D, Cornell SA, Gustafson SK, et al: Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res.* 1992; 33: 1657-1663.
- [27] Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, et al: Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer.* 2000; 88: 2961-2978.
- [28] Zhang FL, Casey PJ: Protein prenylation: Molecular mechanisms and dysfunctional consequences. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37: 1431-66, 1997.
- [29] Hiroi-Furuyama E, Kameda T, Hiura K, et al: Etidronate (EHDP) inhibits osteoclastic bone resorption, promotes apoptosis, and disrupts actin rings in isolate-mature osteoclasts. *Calcif Tissue Int.* 1999; 64: 219-223.
- [30] Launay-Vacher V, Karie S, Deray G. GPR® Anticancéreux, 3ème édition. Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal. Méditations International, Paris, 2005.
- [31] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39(2): S1-266
- [32] Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-100
- [33] Launay-Vacher V, Oudard S, Janus N, Le Tourneau C, Rixe O, Pourrat X, Gligorov J, Beuzeboc P, Deray G, Morere JF. Renal insufficiency in cancer patients: Prevalence and implications on anticancer drugs management. Results of the IRMA study. *Journal of Clinical Oncology 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 8603*

# Devenir à long terme de la fonction rénale après une insuffisance rénale aiguë

**Pierre Simon, Rehouni Boulahrouz, Lamine Kaba, Mohamed Moudachirou, Corina Stanescu, Françoise Léonetti, Philippe Le Cacheux, Christophe Charasse, Kim Seng Ang**

Service de Néphrologie, Hôpital Yves Le Foll, Centre Hospitalier Saint-Brieuc

## Introduction

L'insuffisance rénale aiguë (IRA) reste une maladie fréquente et sévère tant dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement. Cependant, dans les pays industrialisés, l'âge de survenue, l'incidence dans la population générale, l'incidence de survenue à l'hôpital et le contexte étiologique ont changé au cours des dernières décennies (1). Ainsi, l'IRA est présente chez 0,7 à 1% des patients admis à l'hôpital, et bien que la définition d'une IRA varie selon les études, son incidence dans la population générale est comprise entre 175 et 486 par million d'habitants (pmh) (1). Dans le nord de la Bretagne, l'incidence de l'IRA, à l'admission à l'hôpital chez les sujets âgés de 60 ans et plus, était de 408 pmh en 1997 et de 353 pmh en 2005 (2). L'incidence de l'IRA contractée lors d'un séjour à l'hôpital serait 5 à 10 fois supérieure à celle observée en dehors du milieu hospitalier (1). Survenant chez des patients de plus en plus âgés, la capacité rénale de récupération est réduite. Aujourd'hui, le rein du sujet âgé est victime de traitements à hauts risques, que ce soit dans le domaine de la chirurgie réparatrice des maladies cardio-vasculaires, du traitement du cancer ou des transplantations d'organes (1). Le devenir à long terme de la fonction rénale après une IRA est un sujet difficile à appréhender car le mécanisme physiopathologique n'est pas toujours celui d'une nécrose tubulaire aiguë (NTA). L'étude histologique rénale est rarement pratiquée en milieu de réanimation et il n'y a pas de consensus en milieu néphrologique sur l'indication de la biopsie rénale en présence d'une IRA, bien qu'il soit aujourd'hui clairement démontré que l'analyse histologique corrige le diagnos-

tic clinique initial chez deux tiers des patients (3). Dans cette revue, nous ferons le point des connaissances sur l'évolution à long terme de la fonction rénale au décours d'une IRA, que celle-ci soit diagnostiquée à l'admission à l'hôpital ou qu'elle soit contractée lors d'un séjour hospitalier. La plupart des données évolutives à moyen ou long terme publiées dans la littérature proviennent de malades qui ont séjourné en milieu de réanimation. Les séries provenant du milieu néphrologique et comprenant une étude histologique sont rares (3-5).

## Patients en IRA hospitalisés en milieu de réanimation

De nombreuses études sont consacrées depuis une quinzaine d'années à l'évaluation de différents scores (APACHE II et III, SOFA, RIFLE, SAPS) pour prédire le pronostic vital immédiat des patients hospitalisés en milieu de réanimation. Le constat qui est fait dans la plupart de ces études est que le taux de mortalité à 30 jours a peu changé en 20 ans, qu'il demeure entre 50 et 60% chez les patients en IRA qui relèvent d'un traitement par dialyse, que l'oligurie, le sepsis, le recours à la ventilation artificielle, la défaillance multi-organes sont les principaux indicateurs du mauvais pronostic à court terme. Un récent travail montre que ce n'est pas l'IRA en elle-même qui est le facteur principal de mauvais pronostic puisque les patients traités par dialyse chronique pour une insuffisance rénale terminale (IRT) et hospitalisés en réanimation ont un risque de mortalité à 30 jours 5 fois moins élevé que les patients en IRA relevant de la dialyse (6). Les patients en IRA avec une défaillance multi-organes ont un pronostic vital indépendant

de la technique de dialyse utilisée (7). A côté de l'évaluation du risque de mortalité, quelques études anciennes des années 70-80 ont montré que moins de 10% des IRA rapportées à une NTA étaient irréversibles et relevaient d'une prise définitive en dialyse. Cependant, l'âge de plus en plus élevé des patients atteints d'IRA est associé à une progression de la prévalence des NTA irréversibles, passant de 3,7% en 1984 à 18,2% en 1995 (6). Le pronostic rénal à long terme des patients hospitalisés en IRA en milieu de réanimation n'a été étudié que dans quelques études (9,10,11).

Il est difficile de comparer entre elles ces études. Les patients traités dans les unités de réanimation ne sont pas homogènes et les pathologies associées à l'IRA peuvent relever d'un effet centre. De plus, l'étude histologique du rein est rarement réalisée et le diagnostic de NTA, très souvent posé, ne s'appuie que sur des arguments cliniques qui seraient corrigés par l'étude histologique dans 67% des cas (3).

La première étude, publiée en 2002 (9), concerne 979 patients en IRA traités en soins intensifs entre janvier 1993 et décembre 1998. La moitié des patients provient d'un milieu cardiologique, soit chirurgical (40%) ou médical (9%). A la sortie de l'hôpital, 678/979 patients (69%) sont décédés, avec un âge moyen non significativement différent de celui des survivants (62,2 ans vs 58,5 ans). Des informations sur le long terme sont obtenues chez 89% des 301 patients survivants. L'analyse de survie de cette population, selon le modèle de Kaplan-Meier, révèle que la probabilité d'être en vie à la fin des 6 premiers mois est de 77%, à 1 an de 69% et à 5 ans de 50%. L'âge et la présence d'une co-morbidité préalable au moment de l'hospitalisation sont associés à la survie la plus basse. Soixante dix sept pour cent des patients survivants ont accepté de répondre à un questionnaire sur la qualité de vie : 49% estiment qu'elle est retrouvée ou améliorée après l'hospitalisation. Enfin, 41% des survivants conservent une IRC, incluant 10% en IRT qui relèvent d'une dialyse chronique.

La deuxième étude, publiée en 2005 (10), concerne 703 patients hospitalisés en réanimation entre 1998 et 2002 pour une IRA relevant d'une épuration extra-rénale continue. Le taux de mortalité à 30 jours est de 41%, à 1 an de 57% et à 5 ans de 70%. Le niveau du score de gravité à l'entrée en

réanimation, l'âge et la dialyse continue en cours d'hospitalisation sont des facteurs indépendants de la mortalité à 1 an. Des 229 survivants en 2003, 153 (87%) acceptent de répondre à un questionnaire de qualité de vie. Le score de qualité de vie est significativement plus bas dans la population des survivants que dans la population générale. Dans cette étude, aucune information n'est donnée sur le pourcentage de patients qui conserve au décours de l'IRA une IRC.

L'étude la plus récente, publiée en 2006 (11), concerne 433 patients dont l'IRA est rapportée sur les seuls arguments cliniques à une NTA. Tous les patients ont une prise en charge en soins intensifs et relèvent d'un traitement par dialyse. La mortalité globale au cours de l'hospitalisation est de 47%. A la sortie de l'hôpital, la récupération complète d'une fonction rénale normale (débit de filtration glomérulaire calculée par la formule de Cockcroft et Gault > 60 ml/min) est observée chez 57% des 226 survivants. Cependant, 33% des patients conservent une IRC modérée (créatininémie de 13 à 30 mg/l) et 10% une IRC sévère (créatininémie de 30 à 60 mg/l). A un an, 76 décès supplémentaires sont constatés et un patient a évolué vers une prise définitive en dialyse. La survie à 1 an des 433 patients n'est ainsi que de 35% et moins de 1% des survivants nécessite une prise en dialyse chronique.

Aux Etats-Unis, une étude publiée en 2004 estime que 13% des patients qui ont présenté une IRA sévère reprendront dans les 3 ans le traitement épurateur pour une IRT (12). Une étude épidémiologique conduite chez les bénéficiaires de Medicare montre que le taux d'incidence de l'IRA en milieu hospitalier progresse de 11%/an entre 1992 et 2001, que le taux de mortalité à 3 mois est de 34,5%, que l'âge, le sexe masculin et la race noire sont fortement associés à la survenue d'une IRA (13). Si le pronostic à court terme d'une IRA traitée en milieu de réanimation demeure aussi dramatique qu'il y a 20 ans, le pronostic rénal à long terme chez les survivants, de plus en plus âgés, semble de plus en plus incertain, notamment vis à vis du risque d'IRT dans les 2 à 3 ans qui suivent la récupération partielle de l'IRA. Chez l'enfant traité pour une IRA, le taux de mortalité est de 30% à 30 jours, de 43,2% à 5 ans. La survie rénale chez les survivants est de 91 % à 5 ans et 15,7% d'entre eux conservent une IRC (14).

## La contribution de l'étude histologique rénale à l'évaluation du pronostic à long terme d'une IRA

Peu d'études contribuent à mieux évaluer le pronostic à long terme d'une IRA par l'étude histologique rénale, notamment chez les patients âgés. Le risque d'un diagnostic erroné peut être lourd de conséquences lorsqu'il s'agit d'une IRA d'origine glomérulaire, notamment liée à une glomérulonéphrite pauci-immune avec croissants extra-cellulaires. Un retard diagnostique peut faire perdre au patient le bénéfice d'un traitement souvent efficace, à la condition qu'il soit engagé de manière précoce.

Ainsi, une étude réalisée entre 1991 et 1998 aux USA (3) montre que sur les 1065 biopsies rénales réalisées chez des patients âgés de 60 ans et plus, l'IRA en est l'indication chez 259 d'entre eux. Cinquante patients (19,3%) ont les signes histologiques d'une glomérulonéphrite pauci-immune à croissants avec ou sans angéite et le diagnostic exact n'est évoqué avant la biopsie que chez 22 des 50 patients (44%). De même, le diagnostic clinique de néphrite interstitielle aiguë chez 28 patients (10,3%) n'est anticipé sur des arguments cliniques que chez 12 patients (42,8%), celui de myélome à chaînes légères que chez 6/15 patients (40%). Globalement, sur 161 patients en IRA qui bénéficient d'une biopsie rénale, le diagnostic exact n'est anticipé par les données cliniques que chez 53 patients (33%).

Dans de plus anciennes séries d'IRA ayant bénéficié d'une étude histologique rénale, publiées entre 1976 et 1984 et analysées en 1993 par Faber et al (15), une NTA concernait 17 à 32% des patients biopsiés, une vascularite 16 à 32%, une glomérulonéphrite 24 à 54% et une néphrite interstitielle aiguë 10 à 15%. Alors que la survie rénale à 5 ans est de 75% pour les patients atteints de néphropathies tubulo-interstitielles aiguës, elle n'est que de 40% chez ceux qui ont une glomérulonéphrite pauci-immune à croissants, de 20% chez ceux qui ont une autre forme histologique de glomérulonéphrite, de 50% chez ceux qui ont des embols de cholestérol (3). La survie rénale, quelque soit l'atteinte histologique, est également dépendante de l'âge de survenue de l'IRA. Ainsi elle est à 5 ans de 65% chez les patients âgés de 60 à 69 ans, de 40% chez ceux de 70 à 79 ans, et à 3 ans de 30% chez ceux âgés de 80 ans et plus (3).

Dans notre propre série de patients IRA adressés en néphrologie entre 1980 et 2000 et ayant bénéficié d'une biopsie rénale (4), 44,5% avaient une maladie glomérulaire, dont 19,6% une glomérulonéphrite extra-capillaire (incluant la forme pauci-immune), 29,1% une néphrite interstitielle aiguë (médicamenteuse ou non), 10,5% une NTA et 15,8% une néphropathie vasculaire (dont la micro-angiopathie thrombotique et la néphroangiosclérose maligne). La survie rénale à 5 ans est de 26,7% pour la glomérulonéphrite pauci-immune, de 44,5% pour la néphrite interstitielle aiguë, de 23,3% pour la NTA, de 33,3% pour la néphropathie vasculaire (4). Au décours d'une IRA par néphrite interstitielle aiguë d'origine médicamenteuse, 32% des patients conservent une IRC avec un taux sérique de créatinine > 150µmol/l (5).

## Conclusion

Trois enseignements nous semblent ressortir de cette revue de la littérature. Le premier est que l'IRA, quelque soit l'âge de survenue, demeure une maladie grave et mortelle à court terme chez 40 à 60% des patients dont l'état clinique justifie une hospitalisation en milieu de réanimation. Le deuxième enseignement est que le pronostic rénal à long terme chez les survivants est lié pour une grande part à l'âge de survenue de l'IRA, la récupération plus ou moins totale de la fonction rénale, laquelle dépend de la réserve néphronique initiale liée notamment au vieillissement du rein. Le dernier enseignement est que la biopsie rénale demeure un geste utile lorsque les données cliniques sont insuffisantes pour retenir avec une quasi certitude le diagnostic de NTA, afin de ne pas passer à côté d'une glomérulonéphrite extra-capillaire qui peut bénéficier aujourd'hui d'un traitement spécifique.

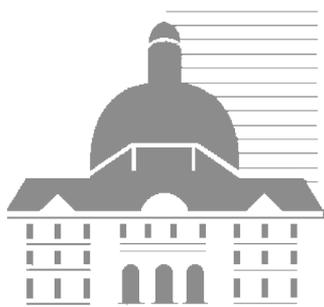
## Bibliographie

1. Lameire N, Van Biesen W and Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nature Clin Practice Nephrology*. 2006; 7: 364-75.
2. Kaba ML, Le Lann MH, Stanescu C, Boulahrouz R, Charasse C, Le Cacheux Ph, Ang KS, Leonetti F, Simon P. Fréquence de l'insuffisance rénale aiguë et chronique chez les patients âgés de 60 ans et plus admis au service d'urgences d'un hôpital. (soumission)

## Devenir à long terme de la fonction rénale après une insuffisance rénale aiguë

3. Haas M, Spargo BH, Wit EJ and Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis.* 2000; 35: 433-47.
4. Boulahrouz R, Kaba ML, Stanescu C, Charasse C, Le Cacheux Ph, Ang KS, Leonetti F, Ramée MP, Rioux N, Simon P. Etiologies and outcome of acute renal failure in nephrology unit: a renal biopsy of 428 cases. (soumission)
5. Rossert J: Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2001; 60: 804-17.
6. Clermont G, Acker CG, Angus DC, Sirio CA, Pinsky MR and Johnson JP. Renal failure in the ICU: comparison of the impact of acute renal failure and end-stage renal disease on ICU outcomes. *Kidney Int.* 2002; 62: 986-96.
7. Vinsonneau C, Camus C, Combes A et al. Continuous venovenous haemofiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multi-centre randomised trial. *Lancet* 2006 ;368 :379-85.
8. Bhandari S, Turney JH. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. *QJ Med* 1996; 89: 415-21.
9. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, Luft FC and Neumayer HH. Long-term outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40: 275-79.
10. Ahlstrom A, Taligren M, Peltonen S, Rasanen P, Pettila V. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med,* 2005; 31: 1222-8.
11. Schiff H. Renal recovery from acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy: a prospective study in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant,* 2006; 21: 1248-52.
12. Eggers P, Star R, Xue J et al. ARF: an under-recognized contributor to ESRD ? In: American Society of Nephrology, ed *Clinical Nephrology Conferences Syllabus Renal Week 2004.* Lippincott Williams & Wilkins, Hagerstown: 2004: 3-11.
13. Xue JL, Daniels F, Star RA, Kimmel PL, Eggers PW, Molitoris BA, Himmelfarb J, Collins AJ. Incidence and mortality of acute renal failure in Medicare beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol,* 2006; 17: 923-5.
14. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, Hui-Stickle S, Golstein SL. 3-5 years longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 69: 17-9.
15. Faber MD, Kupin WL, Krishna GG, Narins RG. The differential diagnosis of acute renal failure in *Acute Renal failure,* Lazarus JM and Brenner BM eds, Churchill Livingstone, 3rd edition, 1993, pp 133-92.





Chapitre 8

# L'urologie en pratique

# Trucs et astuces en urétéro-rénoscopie souple

## Docteur Olivier Traxer

Praticien Hospitalier et Universitaire

Hôpital Tenon GHU-Est, Paris

### L'installation opératoire

Comme pour tout acte chirurgical, l'installation opératoire est capitale. Elle concerne le patient, les unités de travail (laser, amplificateur de brillance, colonne vidéo) et l'opérateur. Cette installation est sous la responsabilité de l'opérateur et ne doit pas être déléguée.

#### Disposition générale en salle d'opération

- Le patient est habituellement installé en position gynécologique.
- Les membres inférieurs du patient sont en flexion (< 90°) et abduction.
- Les points d'appuis doivent être protégés.
- L'opérateur est entre les cuisses du patient, son assistant est derrière lui.
- Les anesthésistes sont à la tête du patient.
- La sédation intraveineuse est possible en cas d'intervention diagnostique.
- Habituellement, il est recommandé de travailler sous anesthésie générale.
- Les urines doivent être stériles : ECBU pré-opératoire indispensable.
- Il est recommandé de réaliser une antibio-prophylaxie.
- Dans notre installation standard :
  - La table d'instrumentation est placée sous le membre inférieur gauche du patient dans le même plan que ses fesses : ceci permet à l'opérateur de poser toute son instrumentation et l'urétéro-rénoscope dans l'axe et dans le même plan que le patient sans faire intervenir son assistant.

- La colonne d'endoscopie et les écrans de contrôle de fluoroscopie sont placés sur la droite du patient (à gauche de l'opérateur).
- Les écrans et doivent être côte à côte.
- L'arceau de l'amplificateur de brillance est placé sur la gauche du patient (à droite de l'opérateur).
  - La source des rayons X est placée sous la table opératoire.
  - L'amplificateur de brillance, recouvert d'une housse stérile, est placé au dessus et au plus près du patient.
- L'unité laser est placée en arrière et au contact de la table d'instrumentation.

#### Installation de l'opérateur

- Il est essentiel que l'opérateur soit installé le plus confortablement possible.
- Il peut se tenir debout ou assis.
- S'il travaille en position debout, il est recommandé pour un opérateur droitier :
  - De rester le dos bien callé contre la cuisse droite du patient.
  - De se tenir bien droit en réglant parfaitement la hauteur de la table d'opération.
  - De garder les coudes près du corps.
  - D'être situé à moins de 50 cm du pubis du patient.
- Les pédales de contrôle de la fluoroscopie et du laser sont placées sous le pied droit de l'opérateur.

#### Installation du patient en décubitus latéral

- L'installation du patient en décubitus latéral permet de mobiliser un calcul, ou ses fragments, en le (les) faisant basculer d'un fond caliciel vers la tige calicelle, ou mieux vers le pyélon.

- S'il s'agit d'un rein gauche, le patient est positionné en décubitus latéral droit.
- S'il s'agit d'un rein droit, le patient est positionné en décubitus latéral gauche.

### Installation du patient en position de Trendelenburg

- L'installation du patient en position de Trendelenburg permet de mobiliser un calcul caliciel inférieur ou ses fragments vers la tige calicelle inférieure, ou mieux vers le pyélon.

### Table opératoire, fil guide et unité laser

- Table d'instrumentation
  - La table d'instrumentation est placée sous le membre inférieur gauche du patient dans le même plan que ses fesses afin que l'opérateur puisse poser toute son instrumentation et en particulier l'urétéro-réno-scopie dans l'axe et dans le même plan que le patient sans faire intervenir son assistant.
- Fil guide de sécurité
  - Le fil guide de sécurité est recommandé pour toutes les interventions d'urétéro-réno-scopie souple.
  - Il est placé en début d'intervention au moment de la cystoscopie.
  - Il est fixé sur la face interne de la cuisse gauche du patient à l'aide d'une pince ou d'une bande collante.
  - Il doit être placé dans le dévidoir (ou enrrouleur ou 'escargot').
  - En respectant ce positionnement, l'opérateur prévient la mobilisation spontanée du fil guide de sécurité, particulièrement s'il utilise un fil guide hydrophile.
- Unité laser
  - L'unité laser est placée en arrière et au contact de la table d'instrumentation.
  - La fibre laser est connectée à l'unité laser et immédiatement posée sur la table d'instrumentation dans l'alignement du laser de la table et du patient.
  - Pour éviter que la fibre ne tombe de la table d'instrumentation, on recommande de positionner des compresses imbibées de sérum physiologique. Le poids des compresses gorgées de sérum permet de fixer la fibre sans l'endommager.

- La fibre laser doit 'courir' librement sur la table d'instrumentation en respectant des courbures les plus larges possibles. Il ne faut pas lui imposer de torsion excessive sous peine de l'endommager.

### Tubulure d'irrigation, câble optique et caméra

- Pour augmenter la liberté de mouvement de l'opérateur, il est recommandé de faire passer l'ensemble des cordons (câble de lumière froide, caméra et tubulure d'irrigation) en un seul bloc au niveau du pli de l'aîne droite du patient.
- Il est également conseillé de laisser suffisamment de longueur pour ces trois cordons en aval du pli de l'aîne afin d'éviter toute traction sur l'endoscope. La courbe de ces trois cordons doit être ample et harmonieuse.

### Techniques d'irrigation

- L'urétéro-réno-scopie souple laser nécessite de travailler avec une irrigation à débit et pression efficaces pour avoir la meilleure visibilité possible.
- Il est indispensable de connaître certains chiffres :
  - Une poche de perfusion placée 60 cm au dessus du plan du patient permet d'obtenir un flux d'irrigation de 40 ml/min par le canal opérateur libre d'un urétéro-réno-scopie.
  - Ce flux chute à 4ml/min si un instrument de 3 Ch est introduit dans le canal opérateur et à 10ml/min si l'instrument mesure 2,4 Ch.
  - Ces données illustrent toute l'importance de l'irrigation qui ne souffre aucun compromis.
- Au moment où l'urétéroscopie souple est positionné dans les cavités pyélo-calicelles, la vision est souvent médiocre et floue. Il faut alors savoir être 'patient' et attendre que le liquide d'irrigation 'lave' les cavités pyélo-calicelles. Ceci prend quelques minutes au bout desquelles la vision s'améliore considérablement. Au besoin, des petits lavages peuvent être effectués par injection à la seringue de sérum physiologique pour accélérer ce processus.
- L'utilisation d'une gaine d'accès urétéral évite les hyperpressions intra-rénales (> 150 cm d'eau) et vésicales et permet une irrigation optimale des cavités en drainant le liquide d'irrigation avec les fragments lithiasiques et les caillots de sang.

- Enfin, pour obtenir un flux d'irrigation optimal à l'extrémité distale de l'endoscope et ne pas perdre de liquide au niveau du point d'entrée du canal opérateur ('avec les classiques tétines'), il est recommandé d'utiliser un raccord d'étanchéité spécifique (ESCAPE®) qui permet d'introduire un instrument sans fuite de liquide d'irrigation. Ce raccord est constitué d'un joint torique en silicone qui peut s'adapter à tous les diamètres des instruments introduits dans le canal opérateur. Ce joint permet alors une étanchéité parfaite.

### **Il existe différentes configurations possibles en urétéro-rénoscopie souple :**

#### ***Pression hydrostatique***

Le moyen le plus simple est de positionner la poche de perfusion entre 60 et 100 cm au dessus du plan du patient.

#### ***Hyper-pression manuelle***

Pour augmenter transitoirement la pression dans les cavités pyélo-calicielles, il est possible de demander au panseur du bloc opératoire d'appuyer sur la poche de perfusion.

#### ***Brassard de pression***

Pour augmenter de façon permanente la pression dans les cavités pyélo-calicielles, il est possible d'utiliser un brassard de pression placé autour de la poche de perfusion. Cependant dans cette configuration, il est difficile de connaître la valeur exacte de la pression de perfusion en dépit de la présence du manomètre de pression. Nous ne recommandons pas ce dispositif.

#### ***Hyper-pression à la seringue***

Un moyen très efficace pour augmenter la pression de façon transitoire est d'utiliser une seringue branchée directement sur le canal opérateur de l'urétérorénoscope souple.

Cette seringue contrôlée par l'opérateur lui-même ou son assistant peut être utilisée de différentes façons :

- De façon isolée sans poche de perfusion (en cas d'urétéro-rénoscopie souple à visée diagnostique).
- De façon isolée sans poche de perfusion mais associé à un joint d'étanchéité pour permettre le passage d'instruments de travail.
- Associée à une poche de perfusion. Dans ce cas précis la seringue est associée à une valve

anti-reflux (Système IRRIFLOW®) ou un robinet trois-voies pour empêcher le reflux dans la poche de perfusion.

- Associée à une poche de perfusion et valve anti-reflux (système IRRIFLOW®) et un joint d'étanchéité pour permettre le passage d'instruments de travail : il s'agit alors de la configuration optimale.

#### ***Machine d'hyper-pression automatisée***

Enfin, il est possible d'utiliser un système plus efficace et plus sûr : il s'agit des pompes avec système de gestion des fluides. Ces pompes automatisées sont réglées pour augmenter le débit de perfusion sans pour autant augmenter de façon importante la pression intra-pyélique. Une pédale de contrôle permet d'augmenter de façon transitoire la pression programmée (+20 cm d'H<sub>2</sub>O). Malgré leur coût, elles représentent le système idéal de perfusion.

### **Mise en place du fil guide de sécurité**

- L'utilisation d'un fil guide de sécurité est une marque de prudence.
- Nous recommandons son utilisation de façon systématique.
- Le positionnement du fil guide de sécurité est une des premières étapes à réaliser.
- Sa mise en place est obtenue au cours de la cystoscopie après réalisation de l'urétéropyélographie rétrograde.
- Il est possible d'utiliser un fil guide hydrophile ou PTFE en fonction des habitudes de l'opérateur.
- La mise en place du fil guide de sécurité peut être obtenue de trois façons différentes.

#### **Utilisation du cystoscope**

Le moyen le plus simple et le plus économique est de placer les deux fils guide, de sécurité et de travail, en début d'intervention au cours de la cystoscopie. Cela implique de réaliser deux temps de cystoscopie pour placer ces deux fils guides.

#### **Utilisation du cathéter double lumière**

- L'utilisation d'un cathéter double lumière permet d'éviter un temps de cystoscopie.
- Le premier fil guide est placé au cours de la cystoscopie.
- Le cathéter double lumière est positionné sur ce premier fil guide jusque dans l'uretère.

- Le deuxième fil guide est alors introduit dans le deuxième canal du cathéter double lumière.
- Le cathéter double lumière est retiré, laissant en place les deux fils guides : de travail et de sécurité.

### Utilisation de la gaine d'accès urétéral

- Si l'opérateur a décidé, en début d'intervention, qu'il utiliserait une gaine d'accès urétéral, il lui sera possible de l'utiliser pour placer le deuxième guide (de sécurité).
- Le premier fil guide est placé au cours de la cystoscopie
- La gaine d'accès urétéral est placée sur ce premier fil guide dans l'uretère sous contrôle fluoroscopique.
- Une fois en place, le mandrin auto-dilatant est retiré, la gaine d'accès et le premier fil guide sont laissés en place au sein de l'uretère.
- Le deuxième fil est alors introduit au travers de la gaine d'accès urétéral sous contrôle fluoroscopique.
- Une fois en place, la gaine d'accès est retirée et les deux fils guides sont laissés en place. Le fil guide de sécurité est fixé sur la face interne de la cuisse gauche du patient.
- Le mandrin auto-dilatant est réintroduit dans la gaine d'accès urétéral et l'ensemble pourra être remis en place sur le deuxième fil guide : 'le fil guide de travail'.

### Mise en place de l'urétérorénoscope - Passage du méat urétéral

Après mise en place des deux fils guide (de travail et de sécurité), si l'opérateur ne juge pas nécessaire d'utiliser une gaine d'accès urétéral, la mise en place de l'urétéro-rénoscope dans les cavités rénales se fera selon la séquence suivante :

- La mise en place de l'urétéro-rénoscope dans les cavités rénales se fait sur le fil guide de travail et sous contrôle fluoroscopique. L'urétéro-rénoscope est alors dépourvu de son câble de lumière froide, de la caméra et de l'irrigation.
- L'opérateur doit toujours maintenir l'urétéro-rénoscope dans une position rectiligne en utilisant ses deux mains pour fixer l'extrémité distale de l'endoscope et en demandant à son assistant de tenir la poignée de l'urétéro-rénoscope.
- L'opérateur chausse prudemment l'urétéro-rénoscope sur le fil guide pour ne pas endommager le canal opérateur et fait ensuite glisser l'urétéro-rénoscope sur le guide.

- Chez l'homme, le pénis est maintenu en traction pour aligner l'urèthre.
- Le câble de lumière froide, la caméra et l'irrigation sont positionnés sur l'urétéro-rénoscope lorsque celui-ci est dans les cavités rénales.
- Le fil guide est alors retiré et l'exploration des cavités rénales peut commencer.

Cependant, il arrive que l'urétéro-rénoscope vienne buter sur le méat urétéral et qu'il ne soit pas possible de le franchir. On voit alors sur le contrôle fluoroscopique que l'endoscope bloque et se courbe sur le méat urétéral, on dit que l'urétéro-rénoscope fait 'le gros dos'. Cette situation se rencontre fréquemment lorsque le méat urétéral est sténosé ou punctiforme. La cystoscopie première a permis d'observer l'aspect du méat urétéral. Si celui-ci ne paraissait pas sténosé ou punctiforme, il ne faut pas le dilater sans avoir au préalable essayé la manœuvre dite du 'Chausse-Pied'. Cette astuce technique permet dans la majeure partie des cas de franchir le méat urétéral.

### Technique du "chausse-pied"

Pour réaliser la technique du "chausse-Pied", il faut bien comprendre ce qu'il se passe : l'urétéro-rénoscope monté sur le fil guide de travail bute sur le méat urétéral. Ceci est lié au fait que le canal opérateur de l'urétéro-rénoscope est excentré vers la partie inférieure de l'extrémité distale (à l'opposé des faisceaux de fibres optiques). C'est donc la partie supérieure de l'extrémité distale contenant les faisceaux de fibres optiques qui vient buter sur le méat urétéral.

- Pour résoudre ce problème il faut faire pivoter l'extrémité distale de l'urétéro-rénoscope de 180° pour que la partie supérieure contenant les faisceaux de fibres optiques se retrouve vers le bas. Dans cette position, le fil guide va alors soulever le « toit » du méat urétéral qui pourra ainsi être franchi pour poursuivre la montée de l'urétéro-rénoscope vers les cavités pyélo-calicielles.
- Pour faire pivoter l'extrémité distale, l'opérateur doit demander à son assistant de faire tourner la poignée de l'urétéro-rénoscope dans ses mains d'au moins 180°. Parallèlement, l'opérateur transmet ce mouvement de rotation en faisant lui aussi tourner le corps de l'endoscope dans ses mains tout en le poussant pour sur le guide de travail pour lui faire franchir le méat urétéral.

- Parfois il faut demander à l'assistant de tourner la poignée au delà de 360° pour réussir à franchir le méat urétéral. Ceci est lié à 'l'effet torque' de l'urétéro-rénolescope : une rotation de 180° de la poignée permet d'obtenir une rotation de l'extrémité distale à 180° si l'effet torque est de 100% (ou de 1 pour 1). Un bon urétéro-rénolescope souple présente un effet torque voisin de 100%. Si l'effet torque est moins bon, il est alors nécessaire de tourner la poignée au-delà des 180° pour obtenir une rotation de 180° de l'extrémité distale. Lorsque l'urétéro-rénolescope bute sur le méat urétéral, les contraintes mécaniques qui s'exercent sur lui sont très importantes et modifient profondément son effet torque naturel : raison pour laquelle il est parfois nécessaire de demander à l'assistant de faire pivoter la poignée au-delà des 360° pour obtenir une rotation de 180° de l'extrémité distale.

Si la manœuvre du "Chausse-pied" échoue, il est alors conseillé de réaliser une dilatation de l'uretère ou de placer une gaine d'accès urétéral.

### Mise en place de la gaine d'accès urétéral

La mise en place d'une gaine d'accès urétéral n'est pas une étape obligatoire pour l'urétéro-rénoscopie souple. C'est l'opérateur qui décide de la positionner en fonction des caractéristiques anatomiques du patient, de la stratégie opératoire et des constatations per-opératoires.

#### Rôles et avantages de la gaine d'accès urétéral

- Facilite l'accès rapide à l'uretère : la gaine d'accès urétéral se comporte comme un équivalent de gaine d'Amplatz pour la chirurgie percutanée du rein, en permettant de réaliser rapidement des allers-retours de l'urétéro-rénolescope entre les cavités pyélo-calicielles et le milieu extérieur.
- Dilate l'uretère : le diamètre externe étant au minimum de 13 Ch, elle réalise une dilatation implicite de l'uretère.
- Facilite le retour du liquide d'irrigation, améliorant ainsi la vision endoscopique.
- Evite l'hyperpression dans les cavités rénales en rapport avec la pression de perfusion.
- Favorise l'élimination des fragments lithiasiques.
- Protège l'urétéro-rénolescope souple.

### Mise en place de la gaine d'accès urétéral

- Description de la gaine d'accès urétéral :
  - Elle est composée de la gaine elle-même et d'un obturateur auto-dilatant.
  - La gaine d'accès urétéral possède une section ronde, elle est renforcée pour éviter les effets de plicature et possède une entrée évasée pour faciliter l'introduction de l'urétéro-rénolescope. Le diamètre habituel de la gaine est 13/11 Ch : 13 Ch pour le diamètre externe, 11 Ch pour le diamètre interne.
  - L'obturateur auto-dilatant possède une extrémité luer-lock pour injecter du produit de contraste afin d'obtenir une opacification rétrograde (urétéro-pyélographie) sans avoir à retirer la gaine d'accès. Ceci peut s'avérer très utile lorsque l'opérateur veut visualiser la configuration de l'uretère (siphons et coudes urétéraux) avant de faire progresser la gaine d'accès urétéral.
- Mise en place de la gaine d'accès urétéral :
  - Installation opératoire standard.
  - Cystoscopie avec mise en place du premier fil guide (guide de travail).
  - Retrait du cystoscope et vidange de la vessie
  - Mise en place du deuxième fil guide (de sécurité).
  - Fixation du fil guide de sécurité sur la cuisse gauche du patient.
  - Mise en place de la gaine d'accès urétéral sur le fil guide de travail et sous contrôle fluoroscopique.
  - Retrait du mandrin auto-dilatant de la gaine d'accès urétéral en laissant le fil guide de travail en place.
  - Mise en place de l'urétéro-rénolescope sur le fil guide de travail et à travers la gaine d'accès urétéral.
- Fixation de la gaine d'accès urétéral et retrait du mandrin auto-dilatant
  - Au moment du retrait du mandrin auto-dilatant, l'opérateur doit faire face à trois impératifs :
    - Fixer la gaine pour qu'elle ne puisse pas reculer au moment du retrait du mandrin.
    - Fixer le guide de travail au sein de la gaine d'accès.
    - Faire reculer le mandrin pour le retirer.

- Pour réaliser ces trois gestes avec ces deux mains, il lui faudra :
  - Fixer le fil guide de travail dans sa main droite.
  - Bloquer la gaine d'accès au niveau de l'entrée évasée avec le cinquième ou le quatrième doigt de la main gauche.
  - Faire reculer le mandrin obturateur sur le guide de travail entre le pouce et l'index de sa main gauche.

### Explorations des cavités pyélo-calicielles

- Un urétéro-réno-scopie se tient toujours à deux mains et les deux mains doivent travailler ensemble pour que l'endoscope puisse bouger en un seul bloc.
- Il existe trois mouvements de base pour mobiliser un urétéro-réno-scopie dans les cavités pyélo-calicielles :
  1. *La main dominante (droite) bouge en supination ou en pronation pour modifier la direction de la partie distale de l'endoscope.*
  2. *Le mouvement du pouce sur le bouton de commande de la déflexion permet d'obtenir un mouvement de déflexion ventrale ou dorsale de l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scopie.*
  3. *La main non dominante (gauche) pousse ou retire l'endoscope pour le faire progresser d'avant en arrière.*
- Il est fortement déconseillé de faire progresser l'urétéro-réno-scopie en le poussant avec la main dominante qui tient la poignée. En effet, si l'opérateur réalise ce geste, il observera une courbure forcée de la partie proximale du corps de l'endoscope qui au fil du temps sera source de dommages. La progression vers l'avant ou l'arrière est donc obtenue par la main non dominante qui tient le corps de l'endoscope, accompagnée par la main dominante qui tient la poignée (les deux mains travaillent alors "en bloc").

### Position neutre de la main dominante (main droite)

- La poignée de l'urétéro-réno-scopie doit être maintenue avec la main dominante et le bouton de commande de déflexion doit être manipulé par le pouce (position neutre).
- Pour un droitier, la main dominante est la main droite.
- La deuxième main (main gauche, non-dominante) stabilise le corps de l'endoscope au méat uréthral. Chez l'homme elle maintient également la verge.

- Dans cette position (position neutre), il n'est pas possible d'explorer correctement les cavités pyélo-calicielles (CPC) car les mouvements de déflexions ventrale et sagittale de l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scopie se feront dans le plan sagittal du patient (plan antéro-postérieur). Or l'orientation des tiges calicielles ne se fait pas dans le plan sagittal mais selon un axe oblique vers l'arrière et le dehors. Ainsi, pour faire pénétrer l'urétéro-réno-scopie souple dans les différents axes caliciels, il sera nécessaire de le faire pivoter sur lui-même par des mouvements de prono-supination de la main dominante.

### Exploration des CPC droites : main droite dominante en supination

- Les entrées des groupes caliciels supérieur, moyen et inférieur sont visualisées sur la gauche de l'écran d'endoscopie.
- Pour faire pénétrer l'urétéro-réno-scopie dans un des trois groupes caliciels, l'opérateur doit faire pivoter sa main en supination et réaliser dans le même temps une déflexion ventrale de l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scopie pour positionner l'entrée calicielle choisie (supérieure, moyenne ou inférieure) au centre de l'écran d'endoscopie. Dès lors, la main gauche doit pousser l'urétéro-réno-scopie pour que celui-ci pénètre dans le groupe caliciel.

### Exploration des CPC gauches : main droite dominante en pronation

- Les entrées des groupes caliciels supérieur, moyen et inférieur sont visualisées sur la droite de l'écran d'endoscopie.
- Pour faire pénétrer l'urétéro-réno-scopie dans un des trois groupes caliciels, l'opérateur doit cette fois-ci faire pivoter sa main en pronation et réaliser dans le même temps une déflexion ventrale de l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scopie pour positionner l'entrée calicielle choisie au centre de l'écran d'endoscopie. Là encore, la main gauche doit pousser le corps de l'endoscope pour le faire pénétrer dans le groupe caliciel.

## Capture du calcul

Le traitement des calculs urinaires représente la part la plus importante de l'activité d'urétéro-rénoscopie souple (environ 75% des indications).

La capture d'un calcul ou de ses fragments est un geste essentiel en urétéro-rénoscopie souple ; en voici deux exemples :

- Un calcul mesurant moins de 6 mm de diamètre peut être extrait en monobloc après avoir été capturé par un panier en Nitinol sans extrémité.
- Un calcul caliciel inférieur doit toujours être re-localisé en caliciel supérieur ou dans le pyélon avant d'être fragmenté. Pour réaliser cette re-localisation, le calcul doit être capturé par un panier en Nitinol pour être déplacé.

Il existe deux techniques pour capturer un calcul : celle dite "du Lasso" et celle "en Butée".

### Technique du "Lasso"

La technique du Lasso est utilisée si le calcul se trouve dans le pyélon ou dans une cavité avec beaucoup d'espace autour du lui (méga-calicose ou diverticule caliciel).

- Le calcul étant repéré, l'urétéroscope est positionné quelques millimètres devant lui.
- Le panier en Nitinol sans extrémité est introduit dans le canal opérateur de l'urétéro-rénoscope jusqu'à ce qu'il fasse issue à l'extrémité distale de l'endoscope. Le panier est alors ouvert devant le calcul sans le toucher.
- L'opérateur doit alors béquiller l'extrémité distale de l'urétéro-rénoscope vers le haut (déflexion dorsale) pour soulever le panier ouvert
- La main gauche pousse dans le même temps le corps de l'urétéroscope afin d'amener le panier ouvert au dessus du calcul
- Dans cette position, l'opérateur fléchit l'extrémité distale de l'urétéro-rénoscope vers le bas (déflexion ventrale) afin que le panier ouvert vienne entourer le calcul à la manière d'un lasso.
- Une fois le calcul entouré par le panier, celui-ci est refermé pour capturer le calcul.
- L'extraction du calcul peut alors être réalisée en retirant l'urétéro-rénoscope et le panier en Nitinol en même temps car les fragments ne peuvent pas passer dans le canal opérateur.

### Technique "en Butée"

Dans le cas où le calcul est situé dans un fond caliciel au contact d'une papille rénale et qu'il n'existe pas assez d'espace autour du calcul pour réaliser la technique du 'lasso', il faut réaliser la technique de capture en butée.

- Le calcul étant repéré, l'urétéro-rénoscope est positionné quelques millimètres devant lui.
- Le panier en Nitinol sans extrémité est introduit dans le canal opérateur de l'urétéro-rénoscope jusqu'à ce qu'il fasse issue à l'extrémité distale de l'endoscope.
- Le panier doit alors être poussé, en position 'fermé' pour qu'il passe à côté du calcul et au mieux derrière lui.
- Dans cette position le panier est ouvert tout en le maintenant en poussée afin qu'il ne puisse pas reculer.
- Une fois ouvert, le panier est agité pour que les fils en Nitinol puissent petit à petit encercler le calcul
- Une fois le calcul entouré par les fils du panier, celui-ci est refermé et l'extraction du calcul peut débiter.

### Mobilisation du calcul

- Il est parfois difficile de capturer un calcul ou un de ses fragments, quelle que soit la technique utilisée ("lasso" ou "en butée") lorsqu'il se situe dans un groupe caliciel de morphologie complexe. Dans cette situation, l'opérateur peut tenter de le mobiliser en injectant du sérum physiologique sous pression grâce à une seringue de 20 cc fixée directement sur le canal opérateur de l'urétéro-rénoscope. Le calcul sera facilement mobilisé jusqu'à ce qu'il se trouve dans une situation plus favorable pour être capturé avec le panier en nitinol.
- Il est également possible de mobiliser un calcul avec la pointe de l'urétéro-rénoscope. Dans ce cas, il faut pousser l'urétéro-rénoscope jusqu'à ce qu'il prenne contact avec le calcul et tenter de le mobiliser en agissant sur la déflexion de l'extrémité distale de l'endoscope. De la même façon, il est possible de mobiliser le calcul en utilisant un panier en Nitinol en position 'fermé'. L'extrémité du panier est alors utilisée comme un levier en agissant sur la déflexion de l'extrémité distale de l'urétéro-rénoscope.
- Enfin, le positionnement du patient en per-opératoire en décubitus latéral droit ou gauche ou en position de Trendelenburg peut s'avérer être très utile pour mobiliser un calcul ou ses fragments (voir 'Trucs et Astuces n° 1, partie 1').

## Synergie laser - urétéro-réno-scopie

Le laser Holmium : YAG est un outil INDISPENSABLE pour l'urétéro-réno-scopie souple. Il est fortement déconseillé de s'engager sur une procédure d'urétéro-réno-scopie souple à visée thérapeutique (calcul ou tumeur) si le laser Holmium :YAG n'est pas disponible.

### Laser Holmium : YAG

- Le laser Holmium YAG est un laser solide composé d'un élément rare : l'Holmium combiné à un cristal d'Yttrium, d'Aluminium et de Grenat.
- Il fonctionne sur un mode pulsé, sa longueur d'onde est de 2100 nanomètres (nm) (spectre des infrarouges, invisible pour l'œil humain).
- Il permet la lithotritie endo-corporelle, le traitement des sténoses urétérales et des tumeurs urothéliales.
- Il s'agit d'un laser contact : la fibre laser doit être en contact avec la cible (calcul ou tissu) pour être efficace.
- Deux types de fibre laser sont nécessaires en urétéro-réno-scopie souple : une fibre de petit diamètre (150 à 200 microns) et une fibre de gros diamètre (350 à 600 microns). Les fibres de gros diamètre permettent de délivrer plus de puissance mais limitent la déflexion de l'urétéro-réno-scopie. Pour les fibres de petit diamètre, c'est l'inverse : moins de puissance mais pas de perte de déflexion.
- Un pointeur laser de couleur rouge ou vert permet d'identifier l'extrémité de la fibre sur la cible à traiter.
- Le laser Holmium YAG peut couper les fils guides et les instruments en Nitinol. Cette notion est utile à connaître pour libérer un calcul prisonnier d'un panier d'extraction en nitinol.
- Le pouvoir de pénétration du laser Holmium : YAG est très faible (< 0,4 mm), il n'y a donc pas de risque de perforation tissulaire si la fibre laser reste juste en contact avec le tissu. Pour perforer la muqueuse urothéliale, il faut que l'opérateur pousse la fibre laser tout en déclenchant le tir.
- Un des dangers du laser Holmium : YAG est le risque d'endommagement de l'urétéro-réno-scopie par brûlure thermique (effet photo-thermique du laser). Généralement ce type de dommage arrive lorsque l'opérateur déclenche le tir et dans le même temps retire la fibre laser.

### Fibre laser non fixée par le joint d'étanchéité

- Lorsque la fibre laser est introduite dans le canal opérateur de l'urétéro-réno-scopie, l'unité laser doit toujours être sur le mode 'Standby' (mode inactif). Ainsi, si l'opérateur déclenche de façon inopportune le tir alors que la fibre laser progresse dans le canal opérateur, il n'y aura aucune conséquence.
- La fibre laser doit faire issue sur quelques millimètres à l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scopie (vérifié sur les images endoscopiques) et doit être en contact avec la cible à traiter pour que l'unité laser soit positionnée en mode 'Ready' (mode actif).
- Le tir peut alors commencer mais l'opérateur doit garder à l'esprit que dans cette configuration le moindre retrait de la fibre laser pendant le tir risquera d'endommager le canal opérateur. Sachant que la fibre laser ne dépasse que de quelques millimètres l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scopie, il est très fréquent de faire reculer la fibre sans en avoir conscience et d'endommager ainsi l'extrémité distale de l'endoscope. Il s'agit de la cause la plus fréquente de perforation-laser des urétéro-réno-scopes.
- il est fortement déconseillé de travailler ainsi.

### Fibre laser fixée par le joint d'étanchéité

- Pour éviter le risque de perforation distale de l'urétéro-réno-scopie par un retrait inopportun de la fibre laser au moment du tir, il est recommandé de la fixer en serrant le joint d'étanchéité au maximum.
- Ainsi, le joint torique viendra bloquer la fibre laser, empêchant tout mouvement d'avant en arrière au moment du tir.
- Cette astuce technique a également le mérite de libérer la main gauche de l'opérateur qui n'est plus obligé de tenir la fibre laser pendant le tir. Il peut alors mieux contrôler son geste en profitant de sa main gauche pour tenir le corps de l'urétéro-réno-scopie.

## Techniques de fragmentation - Technique du Coagulum

Lorsque qu'un calcul a été identifié mais que sa taille ne permet pas d'envisager une extraction en "mono-bloc", il faut le fragmenter à l'aide du laser Holmium-YAG :

- Introduction d'une fibre laser de taille variable : 150 à 600 microns de diamètre.
- Le choix du diamètre de la fibre laser est fonction de la localisation du calcul et du besoin ou pas de fléchir l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scope pour atteindre le calcul.
- Quelle que soit son diamètre, la fibre laser doit être introduite dans le canal opérateur de l'urétéroréno-scope en position rectiligne (pas de déflexion de la partie distale) et l'unité laser doit être en mode "Standby" (mode inactif).
- Faire sortir la fibre laser à l'extrémité du canal opérateur sur quelques millimètres et au besoin fléchir l'extrémité distale de l'urétéro-réno-scope pour atteindre le calcul à traiter.
- Allumer le pointeur rouge de repérage pour vérifier que la fibre est bien en contact avec le calcul et enclencher l'unité laser en mode "Ready" (mode actif).
- Débuter la fragmentation laser en touchant le calcul (paramètres de départ : 5-6 Hz, 1000-1500 mJoules soit 5 à 9 Watts).
- Si le calcul est situé en caliciel inférieur, il est recommandé de le re-localiser vers le pyélon ou le groupe caliciel supérieur avant de débiter la fragmentation. Une fois le calcul re-localisé, il est possible d'utiliser une fibre laser de gros diamètre pour délivrer le maximum de puissance et pour préserver le canal opérateur du risque de perforation laser.
- Si le calcul caliciel inférieur ne peut pas être re-localisé vers le groupe caliciel supérieur ou le pyélon (calcul volumineux, sténose de la tige calicelle), il peut être fragmenté in situ à l'aide d'une fibre laser de petit diamètre (150 à 200 microns). Dans cette situation, la fibre laser peut se rompre et endommager de façon définitive le laser par perforation. Le traitement in situ d'un calcul caliciel inférieur doit donc être réservé aux calculs qui ne peuvent pas être re-localisés.

## Fragmentation en butée sur une papille rénale

- Le laser Holmium : YAG a l'avantage de ne pas présenter d'effet recul important pendant le tir de fragmentation. Cependant, les petits calculs sont susceptibles de bouger pendant le tir ce qui diminue l'efficacité de la fragmentation laser et allonge le temps opératoire.
- Pour limiter cet inconvénient, il est recommandé de coincer le calcul entre la fibre laser et une papille rénale avant de déclencher le tir.
  - On parle de "fragmentation en butée".
  - Si les mouvements du calcul sont liés à la respiration du patient, il est possible de demander aux anesthésistes de mettre le patient en apnée pour quelques minutes ou de faire respirer le patient à "petits volumes" afin de limiter les mouvements du diaphragme sur le rein et par conséquent sur le calcul.

## Technique de fragmentation "timbre poste"

- La fragmentation au laser Holmium : YAG permet d'obtenir de minuscules fragments comparables à des grains de sable.
- Pour optimiser cette fragmentation, il est recommandé de traiter le calcul en commençant la fragmentation de la périphérie vers le centre et de la superficie vers la profondeur en réalisant de petits trous tout autour du calcul comparable à la bordure d'un timbre poste.
- La répétition et la confluence de ces petits trous permettront d'obtenir une fragmentation très fine du calcul.
- Cette technique de fragmentation a l'avantage de ne pas produire de gros fragments nécessitant chacun une fragmentation.
- Au cours de la fragmentation laser, il est fréquent qu'un petit saignement apparaisse. La visibilité est exceptionnellement perturbée par ce saignement.
- Au contraire ce saignement peut parfois s'avérer très utile, car il permettra en fin d'intervention de fixer les minimes fragments lithiasiques au sein du coagulum.
- Il est alors facile pour l'opérateur de capturer ce coagulum et ces fragments lithiasiques à l'aide d'un panier en Nitinol et d'extraire l'ensemble.

## Références

1. A. SAÏDI, F. COMBES, V. DELAPORTE, X. BRETON, O. TRAXER, E. LECHEVALLIER. Urétéroscopie souple-Laser Holmium :YAG. Matériel et technique. *Prog. Urol.*, 2006, 16, 19-24.
2. PASQUI F, DUBOSQ F, TCHALA K, TLIGUI M, GATTEGNO B, THIBAUT P, TRAXER O. Impact on active scope deflection and irrigation flow of all endoscopic working tools during flexible ureteroscopy. *Eur Urol.* 2004, 45 : 58-64
3. TRAXER O, DUBOSQ F, CHAMBADE F, SEBE P, SYLVESTRE S, HAAB, GATTEGNO B, THIBAUT P. How to avoid accumulation of stone fragments in the lower calix during flexible ureterorenoscopy. *Prog Urol.* 2005, 15 : 540-543
4. TRAXER O, SEBE P, CHAMBADE D, SYLVESTRE S, HAAB F, GATTEGNO B, THIBAUT P. Comment repérer le collet d'un diverticule caliciel en urétérorénoscopie souple : Note technique. *Prog Urol.* 2005, 15 : 100-102
5. TRAXER O, PASQUI F, DUBOSQ, TCHALA K, GATTEGNO, THIBAUT P. Urétéroscopie souple à double déflexion active. Expérience initiale. *Prog. Urol.* 2003, 13: 592-597
6. TRAXER O, PASQUI F, DUBOSQ F, CHAMBADE D, BELEY S, SEBE P, GATTEGNO B, THIBAUT P. Etude comparative de deux urétérorénoscopes souples de dernière génération. *Prog Urol.* 2005, 15 : 656-661.
7. F. DUBOSQ, B. GATTEGNO, P. THIBAUT, O. TRAXER. Endoscopic lithotripsy and the FREDDY laser: An initial experience. *J. Endourol.* 2006, 20: 234-237.
8. O. TRAXER, F. DUBOSQ, K. JAMALI, B. GATTEGNO, P. THIBAUT. New generation of flexible ureterorenoscope are more durable than previous one. *Urology* 2006, 68: 276-281.
9. F. DUBOSQ, F. PASQUI, F. GIRARD, S. Beley, N. LESAUX, B. GATTEGNO, P. THIBAUT, O. TRAXER. Intérêt et place de la lithotritie endocorporelle Nd:YAG en urétéroscopie souple et semi-rigide : une alternative au laser Holmium:YAG ? *Prog. Urol.* 2005 ; 15 : 662-666.
10. M. ROUPRET, V. HUPERTAN, S. BELEY, O. CUSSENOT, F. RICHARD, P. CONORT, E. LECHEVALLIER, O. TRAXER. Place de la chirurgie endoscopique conservatrice dans le traitement des carcinomes urothéliaux de la voie excrétrice supérieure. *Prog. Urol.* 2006, 17.
11. M.A. LACKMICH, L. NIANG, F. THIBAUT, V. RAVERY, B. GATTEGNO, P. THIBAUT, O. TRAXER. Urétéroscopie souple antégrade pour calcul de la jonction urétéro-sigmoïdienne sur dérivation de type Mayence II. *Prog. Urol.* 2006, 16: 505-507.
12. 'Calcul caliciel inférieur et Urétérorénoscopie souple : mobiliser le calcul avant de le fragmenter : note technique'. O. TRAXER, F. THIBAUT, L. NIANG, M. LAKMICH, E. LECHEVALLIER, B. GATTEGNO, P. THIBAUT. *Prog. Urol.* 2006, 16 : 198-200.

# Chirurgie urologique chez le patient sous anticoagulants

G. Corsia & T. Culty\*

## Le patient sous agent anti-plaquettaire

### Classification des Agents anti-plaquetitaires

Deux familles d'anti-agrégant plaquetitaires sont rencontrées dans la pratique courante. L'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) inhibent la production plaquettaire de thromboxane A<sub>2</sub>, puissant inducteur de l'agrégation plaquettaire. Cet effet est irréversible pour l'aspirine et sa durée est donc liée à celle de la demie-vie des plaquettes (environ 10 jours). L'effet est réversible pour ce qui est des AINS et sa durée dépend donc de la demie-vie de l'AINS (4 à 5h pour le flubiprofene CE-BUTID®). Les thiényopyridines (ticlopidine TICLID® et clopidrogel PLAVIX®) inhibent l'agrégabilité plaquettaire liée à l'ADP en modifiant de façon irréversible l'un des récepteurs plaquetitaires de l'ADP. Deux autres familles d'agents anti-plaquetitaires aux indications plus restreintes existent. Le dipyridamole PERSANTINE® qui inhibe la production plaquettaire d'AMPc est utilisé en cas d'intolérance aux autres agents antiplaquetitaires et parfois en prophylaxie des accidents thromboemboliques. Les antagonistes du récepteur plaquettaire alIbβ3(GPIIb-IIIa) qui permet l'agrégation plaquettaire, sont utilisés par voie intraveineuse dans les syndromes coronariens aigus sans élévation persistante du segment ST (eptifibatide INTEGRILIN®, tirofiban AGRASTAT®) ou pour prévenir les complications de l'angioplastie coronaire (abciximab REPRO®). Leurs durées d'action sont de 12 à 48 heures.

### Les Indications

Lors de l'évaluation préopératoire, il est important de vérifier l'indication de la mise en route du traitement anti-agrégant plaquettaire (tableau 1). La

prescription abusive d'agents antiplaquetitaires est chose fréquente en particulier pour la prévention primaire de l'infarctus du myocarde. Parmi les patients traités par aspirine en prévention primaire, plus de 18% le seraient à tort, selon une étude italienne (1).

Tableau 1. Indication des agents anti-plaquetitaires

#### Indications en cardiologie

- Infarctus du myocarde (IDM)
- Angor
- Stent
- Pontage aorto-coronarien
- Prévention II de l'IDM et de l'AOMI
- Prévention I de l'IDM (âge > 50ans, 1 FDR cardio-casculaire ou plus)
- Fibrillation auriculaire (âge < 65ans, sans FDR, sans cardiopathie emboligène)
- Valve mécanique (en association aux AVK, ATCD d'accident embolique sous AVK)

#### Indications en neurologie

- AVC ischémique
- Prévention secondaire de l'AVC ischémique (en l'absence de cardiopathie emboligène)
- Chirurgie carotidienne
- Stent carotidien



**Facteurs de risque de thrombose d'endoprothèse pharmacocative**

- Arrêt des AAP dans les 6 à 12 mois suivant la pose du stent
- ATCD de thrombose de stent
- Plusieurs stents, stents de grande longueur, stents sur des bifurcations
- Patients tritronculaires non complètement revascularisés
- Récidive sous traitement
- Diabète sucré
- Fraction d'éjection basse

Tableau 3. Facteurs de risque de thrombose d'endoprothèse pharmacocative.

**Risque hémorragique des agents antiplaquettaires**

Le maintien de l'aspirine est assez bien évalué au cours de la chirurgie des pontages aorto-coronariens. L'aspirine augmente les pertes sanguines, le taux de transfusion et le taux de reprise chirurgicale. Du fait de meilleures techniques de recueil des pertes sanguines, la déglobulisation paraît moins importante dans les séries les plus récentes. Aussi, il existe un consensus pour réaliser la plupart des pontages aorto-coronariens sous aspirine, les effets bénéfiques de l'aspirine chez ces patients surpassant le risque hémorragique (9).

Très peu de données existent concernant la chirurgie urologique (8). Des patients ont été opérés d'HBP par laser sans arrêt des AAP sans une augmentation importante du risque hémorragique (10, 11). Les biopsies de prostate semble faisables sans arrêt des AAP (12).

**Substitution des agents anti-plaquettaires**

Aucun traitement substitutif, réversible à court terme, n'a été validé de manière prospective pour remplacer l'aspirine ou les thiénoxyridines. Cependant, le flurbiprofène (CEBUTID®=50mgx2/j) possède une AMM comme agent anti-plaquettaire dans la maladie coronaire (13). Les héparines de bas poids moléculaires (HBPM) et héparines non fractionnées (HNF) à doses curatives ont montré leur efficacité, lorsqu'elles sont associées à l'aspi-

rine, dans le traitement curatif des syndromes coronariens. Aussi, l'usage de l'une ou l'autre médication peut être utilisé en substitution. Mais cette attitude ne repose que sur une recommandation d'expert (3, 8).

Prévention et traitement du saignement péri-opératoire des patients sous agent anti-plaquettaire : Les saignements péri-opératoire chez les patients sous AAP peuvent être traités par les transfusions de plaquettes (1 culot/7kg de poids). Cependant, la transfusion prophylactique de plaquettes n'est pas recommandée car elle expose à un risque accru de thrombose. Les traitements prophylactiques actuellement utilisés (acide tranexanique EXACYL® - aprotinine TRASYLOL® - desmopressine MINIRIN®) sont uniquement recommandés pour la chirurgie cardiaque, qui est la seule indication ayant fait l'objet d'une validation.

Il reste les « petits moyens » pour réduire les saignements : choix de la voie d'abord ou de la technique permettant le meilleur contrôle de l'hémostase, utilisation de l'hypotension contrôlée, assurer la normothermie, limiter l'hémodilution, hémostase soigneuse et dépistage précoce des syndromes hémorragiques (8).

**Anesthésie loco-régionale**

L'anesthésie loco-régionale et la rachi-anesthésie ne sont pas contrindiqués avec l'aspirine. Les thiénoxyridines ne constituent pas une contrindication absolue, mais leur maintien n'est pas recommandé, en particulier pour la rachi-anesthésie. Le bénéfice d'une anesthésie loco-régionale chez ces patients doit être mis en balance avec les risques d'une anesthésie générale (8).

**Le patient sous anti-vitamine K**

**Arrêt des AVK**

Les gestes présentant un risque hémorragique faible (vasectomie, biopsie de prostate) peuvent être réalisés sous AVK en ciblant un INR autour de 2 à 2,5 (14). L'arrêt des AVK est préconisé pour les chirurgies plus lourdes ou si le contrôle de l'hémostase est difficile. L'AVK doit être arrêté 3 à 4 jours avant la chirurgie. L'objectif est d'atteindre un INR en dessous du seuil de 1,5 le jour de l'intervention. Un relais par héparine non fractionnée intraveineuse (HNF) à dose efficace est préconisé pour les

patients les plus à risques d'accident thrombo-embolique (Valve cardiaque, AC/FA avec FDR d'embolie, Phlébite <1mois). L'HNF est stoppée 6 heures avant l'intervention et reprise dans les 12 heures suivant l'intervention. Un TCA entre 1,5 à 2,5 fois le témoin est requis. Pour les autres patients, un relais pré-opératoire par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) peut être proposé. L'HBPM est arrêtée 12 heures avant l'intervention. Chez l'insuffisant rénal, les HBPM ne sont pas recommandées en péri-opératoire du fait du peu de données sur son usage chez l'insuffisant rénal, d'une élimination retardée et d'un pic d'activité antiXa retardé (14).

### Valves cardiaques mécaniques

L'interruption de l'anticoagulation pour une intervention chirurgicale se solde rarement par un accident thrombo-embolique ou une thrombose de valve. Cependant, la plupart des accidents surviennent après arrêt de l'anticoagulation pour une chirurgie. Il est donc important de dépister les patients les plus à risque (tableau 4) (15). Pour les patients les plus à risque, cumulant plusieurs facteurs de risque, l'interruption de l'anticoagulation doit être évitée autant que possible. Les gestes chirurgicaux à faible risque hémorragique doivent être pratiqués sans interruption de l'anticoagulation en ciblant un INR autour de 2. Pour les gestes chirurgicaux plus importants ou ceux où le contrôle de l'hémostase est difficile, un relais par héparine non fractionnée intraveineuse (HNF) est préconisé. La sûreté des héparines de bas poids moléculaire (HBPM) en pré-opératoire en relais de l'AVK n'est pas établie (15).

#### ***FDR d'ATE et de thrombose de valve***

- Patient ayant des FDR de thrombo-embolie : AC/FA, ATCD d'embolie, insuffisance cardiaque (FE<30%), hypercoagulabilité.
- Valve mécanique mitrale.
- Valve mécanique de type : Lillehei Kaster, Omniscience, Starr Edwards.
- Chirurgie pour cancer ou infection.

*Tableau 4. Patients porteurs de valve cardiaque à haut risque d'accident thrombo-embolique (ATE) ou de thrombose de valve.*

### Risques d'arrêt des AVK

Les risques d'arrêt de courte durée des AVK ne sont pas connus. Seuls les risques d'accidents thrombo-emboliques en cas de non prise d'un traitement anti-coagulant sont connus. Ainsi, chez le patient en arythmie cardiaque, l'absence de traitement anticoagulant expose à un risque d'AVC de 4,5% par an. L'anticoagulation réduit ce risque de 66% (14).

Plusieurs données physiopathologiques plaident en faveur d'une interruption la plus brève possible des AVK. La chirurgie est à l'origine de libération de facteur thrombogène. D'autre part, il semble que l'arrêt des AVK soit parfois suivi d'un effet rebond de production de facteurs de coagulation qui conduirait à un état d'hypercoagulabilité (14, 16).

### Risques hémorragiques en chirurgie urologique

L'arrêt des AVK avec relais par HNF intraveineuse est couramment pratiqué en chirurgie cardiaque et vasculaire où elle représente un réel bénéfice en terme de prévention des thromboses sans augmentation significative des risques hémorragiques per-opératoires (9). L'HNF intraveineuse semble apporter une meilleure sécurité que les HBPM dans la phase périopératoire (9).

Assez peu de données existent en urologie concernant la chirurgie des patients sous AVK. Les résultats de la résection endoscopique de prostate chez le patient sous AVK ont fait l'objet de 6 études comprenant des effectifs restreints de patients (10 à 12) et dont deux étaient prospectives (17-21). Les AVK étaient arrêtés 3 à 5 jour avant l'intervention et relayés par de l'HNF intraveineuse dans 4 des 5 séries. Les 3 plus anciennes séries concluent à l'absence de différence dans les complications hémorragiques (17-19). Cependant, dans une série plus récente, prospective et contrôlée, sur un effectif de 20 patients, Dotan démontrait que le taux de transfusion (20% versus 10%) la durée de sondage et d'hospitalisation étaient plus importants chez les patients anticoagulés (21). Parr a expérimenté la résection de prostate sans arrêt des AVK de manière prospective non contrôlée (20). Le taux de transfusion était de 30%.

La résection endoscopique de prostate par laser semble une bonne alternative chez le patient anticoagulé. Plusieurs séries ont évalué cette tech-

nique, le plus souvent sans arrêt des AVK ni des agents anti-plaquettaires sur des effectifs de 10 à 83 patients (10, 11, 22, 23). L'augmentation du risque hémorragique avec cette technique était soit non significative ou assez modérée.

En chirurgie laparoscopique rénale et surrénalienne, la prise d'anticoagulant était associée à un taux de transfusion plus important essentiellement du à des saignements post-opératoires (24).

Enfin, la pratique de biopsies de prostate sous AVK semble réalisable sans augmentation significative des complications (12).

## Conclusion

Le risque hémorragique périopératoire des patients sous anticoagulant ou agents anti-plaquettaires est assez mal connu de même que le risque encouru lors de l'arrêt de ces traitements. Il est donc bien difficile d'évaluer chez un patient le rapport bénéfice-risque du maintien ou de l'arrêt des anticoagulants. Les conférences d'experts et guidelines privilégient le risque de complications thrombo-emboliques potentiellement létales par rapport au risque hémorragique. La tendance actuelle est donc d'opérer sous anticoagulant ou AAP ou de réduire au minimum l'arrêt de ces traitements. Il faut dire que peu de chirurgiens participent à ces conférences de consensus (6 chirurgiens dont 1 urologue sur 60 participants à la conférence d'expert de la SFAR 2001). Les chirurgiens doivent s'intéresser à cette problématique et ont leur mot à dire dans la stratégie opératoire de ces patients. Les nouvelles techniques permettant d'améliorer l'hémostase sont à développer chez ces patients.

## Références

- Manes C, Giacci L, Sciartilli A, D'Alleva A, De Caterina R. Aspirin overprescription in primary cardiovascular prevention. *Thromb Res* 2006; 118(4):471-7.
- Busley R, Dietrich W. Consequences of coronary artery stenting for non-cardiac surgery. *TATM* 2006;8: 151-155.
- Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006;97(4):580-2.
- Fleron MH, Dupuis M, Mottet P, Le Feuvre C, Godet G. [Non cardiac surgery in patient with coronary stenting: think sirolimus now!]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003;22(8):733-5.
- McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004;364(9444): 1519-21.
- Rodriguez AE, Mieres J, Fernandez-Pereira C, Vigo CF, Rodriguez-Alemparte M, Berrocal D, et al. Coronary stent thrombosis in the current drug-eluting stent era: insights from the ERACI III trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(1):205-7.
- Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *Jama* 2005;293(17):2126-30.
- Samama CM, Bastien O, Forestier F, Denninger MH, Isetta C, Juliard JM, et al. Antiplatelet agents in the perioperative period: expert recommendations of the French Society of Anesthesiology and Intensive Care (SFAR) 2001--summary statement. *Can J Anaesth* 2002;49(6):526-35.
- Ferraris VA, Ferraris SP, Moliterno DJ, Camp P, Walenga JM, Messmore HL, et al. The Society of Thoracic Surgeons practice guideline series: aspirin and other antiplatelet agents during operative coronary revascularization (executive summary). *Ann Thorac Surg* 2005;79(4): 1454-61.
- van Melick HH, van Venrooij GE, Boon TA. Laser prostatectomy in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol* 2003; 170(5): 1851-5.
- Sandhu JS, Ng CK, Gonzalez RR, Kaplan SA, Te AE. Photoselective laser vaporization prostatectomy in men receiving anticoagulants. *J Endourol* 2005; 19(10): 1196-8.
- Ghani KR, Rockall AG, Nargund VH, Chingwundoh FI. Prostate biopsy: to stop anticoagulation or not? *BJU Int* 2006;97(2):224-5.
- Brochier ML. Evaluation of flurbiprofen for prevention of reinfarction and reocclusion after successful thrombolysis or angioplasty in acute myocardial infarction. *The Flurbiprofen French Trial. Eur Heart J* 1993; 14(7):951-7.
- Meyer JP, Gillatt DA, Lush R, Persad R. Managing the warfarinized urological patient. *BJU Int* 2003;92(4):351-4.
- Butchart EG, Gohlke-Barwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26(22):2463-71.
- Baglin TP, Keeling DM, Watson HG. Guidelines on oral anticoagulation (warfarin): third edition--2005 update. *Br J Haematol* 2006; 132(3):277-85.

17. Mulcahy JJ, Bradenburg RO, Pluth JR, Greene LF. Transurethral prostatic resection in patients with prosthetic cardiac valves. *J Urol* 1975; 113(5):642-3.
18. Tscholl R, Straub W, Zingg E. Electroresection of the prostate in patients treated with heparin. *J Urol* 1980; 124(2):221-2.
19. Chakravarti A, MacDermott S. Transurethral resection of the prostate in the anticoagulated patient. *Br J Urol* 1998; 81(4):520-2.
20. Parr NJ, Loh CS, Desmond AD. Transurethral resection of the prostate and bladder tumour without withdrawal of warfarin therapy. *Br J Urol* 1989; 64(6):623-5.
21. Dotan ZA, Mor Y, Leibovitch I, Varon D, Golomb J, Duvdevani M, et al. The efficacy and safety of perioperative low molecular weight heparin substitution in patients on chronic oral anticoagulant therapy undergoing transurethral prostatectomy for bladder outlet obstruction. *J Urol* 2002; 168(2):610-3; discussion 614.
22. Elzayat E, Habib E, Elhilali M. Holmium laser enucleation of the prostate in patients on anticoagulant therapy or with bleeding disorders. *J Urol* 2006; 175(4): 1428-32.
23. Bolton DM, Costello AJ. Management of benign prostatic hyperplasia by transurethral laser ablation in patients treated with warfarin anticoagulation. *J Urol* 1994; 151(1):79-81.
24. Varkarakis IM, Rais-Bahrami S, Allaf ME, Lima GC, Permpongkosol S, Rao P, et al. Laparoscopic renal-adrenal surgery in patients on oral anticoagulant therapy. *J Urol* 2005; 174(3): 1020-3; discussion 1023.

# Nouveautés anatomopathologiques dans le cancer de la vessie

## E. Compérat

Service d'Anatomie et Cytologie Pathologique

### A. Constatations histologiques

#### 1. Introduction

Dans les pays occidentaux, 90 % des cancers de la vessie sont des tumeurs urothéliales. En revanche, au Moyen Orient et en Egypte, le cancer épidermoïde est beaucoup plus élevé, lié à la bilharziose, pathologie très répandue dans ces régions. Les tumeurs vésicales urothéliales et épidermoïdes naissent de l'urothélium, et on distingue deux grands groupes évolutifs dont les caractéristiques morphologiques et génétiques vont conditionner le traitement ultérieur. La plupart des tumeurs urothéliales peuvent être considérées comme l'expression d'une maladie tumorale diffuse de l'urothélium qui est susceptible de se manifester en différents points de l'arbre urinaire de façon successive ou simultanée. Elles comportent donc un risque important de récurrence, voire de progression, même après traitement local dans le cas des tumeurs dites 'superficielles'.

Au moment du diagnostic, 80 % des tumeurs sont superficielles, limitées à la muqueuse (pTa) ou au chorion vésical (pT1). Ces patients sont traités par résection trans-urétrale, éventuellement complétée d'une chimiothérapie intra-vésicale. Le risque de récurrence tumorale est élevé, pouvant atteindre 50 à 70 %. Un tiers des tumeurs superficielles progressera vers un stade infiltrant avec atteinte de la musculature ( $\geq$  pT2).

Le carcinome urothélial infiltrant d'emblée est observé chez environ 20 % des patients. Parmi eux, environ la moitié va récidiver, et devenir métastatique dans les 2 ans suivant la découverte de la maladie. Compte tenu du caractère potentielle-

ment agressif de ces tumeurs, une prise en charge adaptée des malades est fondamentale. Le choix du traitement est étroitement lié aux éléments diagnostiques fournis par l'analyse histologique. Celle-ci évalue le grade de malignité (tumeur de bas potentiel de malignité, carcinome papillaire non infiltrant de bas grade, carcinome urothélial papillaire non infiltrant de haut grade et carcinome infiltrant) et le stade tumoral. Cependant, quand bien même ces facteurs permettent d'appréhender en partie le comportement des tumeurs urothéliales, un certain degré d'incertitude persiste. On observe ainsi, en pratique quotidienne, des tumeurs qui, malgré un faible grade de malignité et un stade limité, vont progresser avec embolies vasculaires et dissémination métastatique. Il apparaît qu'aucun outil biologique n'est aujourd'hui capable, à lui seul, de prédire de façon significativement fiable l'évolution de ces tumeurs, et par là de distinguer les malades devant bénéficier d'une thérapie adjuvante et néo-adjuvante, de ceux nécessitant une simple surveillance.

#### 2. Aspects histologiques et classifications

##### 2.1 Généralités

Le but des classifications proposées en pathologie tumorale est de définir, de manière compréhensible et reproductible, des groupes de tumeurs ayant des comportements évolutifs différents. Deux données histologiques sont fondamentales en pathologie tumorale vésicale. La première est le stade, qui estime l'extension tumorale au travers de la paroi vésicale. La seconde est le grade de malignité, qui reflète le caractère cytologique d'agressivité de la prolifération tumorale.

Jusqu'en 2004, plusieurs classifications étaient em-

ployées. Parmi elles, la classification OMS 1973 distinguait trois grades de malignité quelles que soient le stade des tumeurs vésicales (G1: faible grade de malignité, G2: grade intermédiaire de malignité, G3: haut grade de malignité). Celle-ci était préférée à la classification WHO-ISUP 1998, critiquée et souvent mal acceptée par les chirurgiens et les anatomo-pathologistes, car peu reproductible, notamment dans les stades précoces, où elle distinguait 5 sous-groupes différents.

### 2.2 La classification OMS 2004

Les données de biologie moléculaire ont permis, ces dernières années, de progresser dans la distinction de différents groupes tumoraux et d'élaborer de nouvelles classifications reflétant au mieux le potentiel de progression des tumeurs. Ainsi, la classification OMS 2004 prend en compte les aspects histologiques et certaines données moléculaires. Elle distingue deux groupes principaux : les tumeurs vésicales génétiquement stables et les tumeurs génétiquement instables. De plus, elle tente de mieux appréhender le problème des tumeurs superficielles, parfois de classification difficile, en distinguant deux sous-groupes : les tumeurs superficielles de bas grade et de haut grade de malignité.

Enfin, la classification OMS 2004 distingue de nombreux types morphologiques parmi les tumeurs urothéliales (micropapillaire, à inflexion malpighienne...), qui peuvent constituer tout ou partie de la tumeur. Elles sont importantes à connaître car elles peuvent poser un problème diagnostique et modifier la prise en charge des patients. Elles ne seront pas développées ici.

### 3. Critères histopronostiques : stades et grades dans le cancer de la vessie

Les tumeurs urothéliales de la vessie possèdent des particularités anatomo-cliniques qui leur confèrent une place à part en cancérologie. Pour des raisons thérapeutiques, les urologues considèrent que l'atteinte du muscle lisse détroisor constitue la limite entre tumeurs infiltrantes (atteignant et dissociant le muscle) et non infiltrantes (respectant le muscle détroisor). Cependant, l'infiltration tumorale se définit histologiquement par le franchissement de la membrane basale avec infiltration du chorion (pT1) par la prolifération tumorale. Actuellement, l'OMS distingue les tumeurs superficielles (pTa), le

carcinome in situ (Cis) et les tumeurs infiltrantes (pT1-pT4). Cette classification a été enrichie de nouvelles terminologies - carcinome non invasif et carcinome de bas ou de haut grade de malignité - pour mieux souligner la différence histologique entre carcinomes superficiels et infiltrants.

#### 3.1 Les tumeurs superficielles

Les tumeurs superficielles sont caractérisées par une prolifération tumorale d'architecture papillaire respectant la basale épithéliale. Différents grades de malignité sont définis selon un spectre d'altérations cellulaires et architecturales croissant. Dans le groupe des tumeurs superficielles, trois entités distinctes ont été définies dans le but de lever l'ambiguïté qui persistait dans la désignation des grades (G1 à G3) de la classification de 1973. Le groupe de néoplasies papillaires urothéliales de bas potentiel de malignité ne porte plus le nom de cancer, car son pronostic est particulièrement favorable. Dans les néoplasies papillaires urothéliales de bas potentiel de malignité, les atypies cellulaires sont discrètes et les perturbations architecturales peu marquées, sans activité mitotique notable. Dans les carcinomes papillaires urothéliaux non invasifs de haut grade de malignité, les atypies cytologiques et architecturales sont manifestes et les mitoses sont nombreuses. Un grade intermédiaire aux deux précédents est désigné comme carcinome papillaire urothélial non invasif de bas grade de malignité.

#### 3.2. Le carcinome in situ

A l'inverse du caractère prolifératif et exophytique des lésions papillaires, le Cis est une prolifération tumorale plane, toujours soulignée par une basale intègre, où les atypies cytonucléaires sont marquées et les mitoses nombreuses.

#### 3.3. Les tumeurs infiltrantes

Dès que la membrane basale est franchie, quand bien même l'envahissement du chorion sous-jacent ne se ferait que de façon millimétrique, la lésion devient invasive et le carcinome est classé pT1. Si l'infiltration tumorale atteint le muscle, la tumeur est classée pT2. A partir de ce stade, les tumeurs sont toujours considérées comme de haut grade de malignité. Si l'envahissement atteint la graisse périvésicale, la tumeur est classée pT3 et pT4 si les organes adjacents sont envahis. Les différents stades de la cancérogenèse vésicale sont schématisés dans la figure 1.

## B. Facteurs pronostiques

### 1. Généralités

Les premières descriptions d'anomalies chromosomiques pronostiques ont été faites à partir d'analyses du caryotype tumoral, des microsatellites, hybridation génomique comparative (CGH) ou hybridation in situ fluorescente (FISH). Ces études ont permis d'ébaucher plusieurs profils chromosomiques corrélés aux grades de malignité, aux stades tumoraux, ainsi qu'au potentiel évolutif de la maladie. Si les délétions du chromosome 9p sont associées aux tumeurs papillaires de bas grade de malignité et aux stades précoces de la maladie, les délétions des chromosomes 2p-, 3p-, 11p-, 13q- et 17p sont observées dans les maladies de haut grade de malignité, à des stades avancés.

La reconnaissance de ces anomalies a également permis de délimiter des zones chromosomiques d'intérêt, où se sont concentrées les recherches de gènes suppresseurs de tumeurs ou d'oncogènes. Ainsi, des altérations chromosome 17 touchant p53 (17p13.1) sont plus volontiers observées dans des formes agressives de carcinomes vésicaux. Par ailleurs, p53, mais également le produit des gènes INK4A/ARF (p16<sup>INK4A</sup> et p14<sup>ARF</sup> : 9p21 et 9p34.1-2) ou du rétinoblastome (pRB : 13q14.1) serait impliquée dans l'apparition et le développement de lésions de Cis, de lésions dysplasiques et de lésions tumorales infiltrantes. L'utilisation d'outils informatiques et de plateformes de gene profiling (DNA micro arrays) a révolutionné cette approche en désignant un grand nombre de marqueurs potentiels aujourd'hui encore en cours d'évaluation. Dans cette seconde partie, nous allons essentiellement traiter des marqueurs les plus significatifs, et dont l'analyse immunohistochimique est possible en routine diagnostique.

### 2. Gènes intervenant dans le cycle cellulaire

#### 2.1. p53 (tumor protein 53)

Le produit du gène p53 est un élément clef dans le contrôle du cycle cellulaire, de l'apoptose et les mécanismes de réparation de l'ADN. p53 agit comme un gène suppresseur de tumeurs. La perte d'hétérozygotie d'un des allèles portant p53, associée à la survenue de mutations sur l'allèle restant, constituent le principal mécanisme d'inactivation de ce gène. Il en résulte un allongement de la demi-vie

et une accumulation nucléaire de la protéine mutée que l'on peut alors détecter par immunohistochimie. Des mutations du gène p53 ont été décrites dans un grand nombre de cancers. Au cours du carcinome urothélial de vessie, des mutations de p53 ont été décrites aussi bien par immunohistochimie que par des méthodes plus sophistiquées comme la polymérase chain reaction. Plusieurs études indépendantes ont montré que les mutations de p53 sont rares dans les lésions localisées de bas grade de malignité, fréquentes dans des lésions infiltrantes de haut grade de malignité et peuvent être observées dans les tumeurs intra-épithéliales (CIS). L'altération de l'expression de p53 constitue par ailleurs un facteur prédictif de progression ou de rechute de la maladie. Les résultats concernant la relation entre l'expression de p53 et la survie sont quant à eux discordants. Aucune valeur prédictive indépendante sur la survenue de métastases ou sur la survie globale n'a clairement été démontrée, les résultats apparaissant discordants suivant les études. Par ailleurs, il semble exister une relation entre la valeur prédictive de p53 et l'expression de p21.

#### 2.2 p16<sup>INK4A</sup>, p15<sup>INK4B</sup>, p14<sup>ARF</sup> (cyclin dependent kinase inhibitor 2A, 2B)

Deux régions du chromosome 9 (9p21 et 9p34.1-2) sont fréquemment altérées au cours du carcinome urothélial. Elles contiennent trois gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la régulation du cycle cellulaire : p16<sup>INK4A</sup>, p15<sup>INK4B</sup>, p14<sup>ARF</sup>. La perte des deux allèles de ces gènes semble être un événement indispensable au développement d'un carcinome urothélial.

p16<sup>INK4A</sup> bloque la progression cellulaire en se liant aux protéines CDK4/6 et en inhibant l'action des cyclines de type D. Des pertes de fonction de p16<sup>INK4A</sup> ont été rapportées dans un certain nombre de tumeurs malignes. En utilisant une technique de FISH, des délétions de p16<sup>INK4A</sup> sont observées dans 65% des tumeurs de vessie. Cependant, l'inactivation de p16<sup>INK4A</sup> peut également intervenir par hyperméthylation de son promoteur. Ceci expliquerait en partie l'augmentation de l'incidence des cancers vésicaux chez les sujets fumeurs.

p14<sup>ARF</sup> bloque le cycle cellulaire en phase G1 ou G2. Comme pour p16<sup>INK4A</sup>, son inactivation se fait par délétion chromosomique ou hyperméthylation de son promoteur. La présence d'hyperméthylation

de p14<sup>ARF</sup> est associée à un risque de récurrence augmenté, au caractère multifocal et à la taille des tumeurs.

### 2.3 p21 (cyclin dependent kinase inhibitor 1A)

La protéine p21<sup>WAF/Cip1</sup> (6p21.2) appartient également au groupe des inhibiteurs des CDK. Son activation, essentiellement sous l'influence de la protéine p53, bloque la progression du cycle cellulaire de G1 en S. Cependant, d'autres voies d'activation de p21, indépendantes de p53 existent, expliquant que le contrôle du cycle cellulaire puisse être maintenu via p21, malgré la présence d'une protéine p53 anormale. L'expression de p21 est associée à un risque de récurrence et de progression dans les Cis et dans les tumeurs superficielles de vessie, indépendamment de l'expression de p53. A l'inverse, dans les tumeurs infiltrantes, la surexpression de p21 est prédictive d'un moindre risque de récurrences et d'une survie globale augmentée. Les patients ayant un phénotype p53+/p21+ auraient un taux de survie supérieur et un taux de récurrence moindre que les patients présentant un phénotype p53+/p21-.

### 2.4 pRB (retinoblastoma 1)

La protéine RB (13q14.1) inhibe, sous sa forme hypophosphorylée, la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S.

L'inactivation du gène Rb, le plus souvent par un mécanisme identique à celui observé pour l'inactivation de p53 (perte d'hétérozygotie et de mutation sur l'allèle restant), constitue probablement un événement important dans la progression du carcinome urothélial de la vessie. Ainsi, les altérations du gène pRB augmentent avec le grade de malignité et le stade tumoral. Par ailleurs, il semble exister une synergie dans les effets délétères de la perte combinée des fonctions de p53 et de pRB. Dans ce cas, les risques de récurrence et de progression de la maladie sont plus importants que lorsqu'une seule des altérations est présente.

### 2.5 p27 (cyclin dependent kinase inhibitor 1B)

La p27, (12p13.1-p12) est décrite dans les cancers de la vessie depuis la fin des années 90. Son expression au sein d'un carcinome urothélial semble être un facteur pronostique majeur. La perte d'expression est secondaire à une inactivation post-transcriptionnelle, plus qu'à une altération génétique. Une perte de l'expression de p27 est significativement associée à un grade et/ou un stade élevé, au risque de récurrences loco régionales et à une faible survie à 5 ans. L'expression de la p27 serait un mar-

queur pronostic indépendant de survie sans récurrence.

### 2. Marqueurs associés à la prolifération cellulaire : Ki-67 ou Index prolifératif

Le Ki-67 (Mib-1) (10q25) est une protéine nucléaire dont l'expression augmente de façon spécifique lorsque les cellules sont engagées dans le cycle cellulaire en phase de mitose. Bien que sa fonction ne soit pas exactement déterminée, l'analyse quantitative de l'expression de Mib-1 permet d'estimer le caractère prolifératif d'une lésion. Au cours du carcinome urothélial de la vessie, l'expression de Ki-67 est corrélée au grade de malignité et au stade tumoral. Elle est également corrélée au risque de récurrence tumorale des lésions tumorales superficielles et infiltrantes et à la progression des cancers superficiels de vessie. Une surexpression par plus de 20 % des cellules tumorales prédit en général une rechute dans l'année qui suit. La surexpression de Ki-67 est également corrélée au risque de progression et à la survie des patients, pour des tumeurs de stade supérieur à T1 toutefois. La valeur pronostique d'une surexpression de Ki-67 est corrélée à celle de p53.

## 3. Facteurs de croissance

### 3.1 FGFR3 (fibroblast growth factor receptor 3)

FGFR3 appartient à une famille de récepteurs tyrosine kinase dont la structure est partiellement conservée entre les espèces avec quatre formes connues chez l'homme (FGFR1-4). Les FGFR et leurs ligands interviennent au cours du développement embryonnaire dans le contrôle de la prolifération, la différenciation et la migration cellulaire. L'existence de mutations du gène codant pour le récepteur de type 3 du FGF (FGF fibroblast growth factor) dans des lésions superficielles de bas grade de malignité est de constatation récente. Dans les carcinomes urothéliaux, ces mutations sont en effet fréquentes et peuvent être détectées dans les urines de certains patients porteurs de tumeurs superficielles.

Des mutations de FGFR3 sont observées dans environ 70 % des lésions superficielles, et ne sont décrites que dans 10 à 20 % dans les lésions infiltrantes. Elles sont dans ce cas rarement associées à des mutations de p53. Ces dernières données indiquent que la présence de mutations de FGFR3, dont le rôle est probable dans la genèse des lésions superficielles de l'urothélium, permettent de distinguer des formes de bon pronostic

(FGFR3 mutées) de formes initialement localisées au potentiel plus agressif (p53+/Mib-1+). Des molécules antagonistes de FGFR3 pourraient être proposées dans le traitement des tumeurs superficielles de la vessie et du tractus urinaire.

## 4. Oncogènes

### 4.1 HER-2 (C-erbB-2) (*v-erb-b2 erythroblastic leukaemia viral oncogene homologue 2*)

C-erbB-2 (t 17q21) est surexprimé dans des carcinomes vésicaux de haut grade de malignité et dans les Cis. L'expression de C-erbB-2, aussi bien en technique FISH qu'en IHC, augmente avec le stade tumoral et apparaît supérieure dans les tumeurs envahissant le muscle ( $\geq$  pT2). Il a été également montré une augmentation de l'expression de C-erbB-2 dans les lésions métastatiques. L'intérêt de la reconnaissance de cette surexpression tient dans la possibilité de mise en route d'un traitement chimiothérapique spécifique, comme dans le cas du carcinome mammaire. Dès lors, certains préconisent une recherche systématique de l'expression de C-erbB-2 dans toutes les tumeurs urothéliales de stade T2 au moins.

### 4.2 HRAS (*Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog*)

HRAS (11p15.5) appartient à une famille de proto-oncogènes (RAS) impliqués dans la transduction de signaux cellulaires induits par différents ligands, comme FGF. HRAS intervient dans le contrôle du cycle cellulaire, la régulation de l'apoptose et de l'adhésion cellulaire. Des mutations de HRAS sont observées dans 30 à 40 % des carcinomes urothéliaux. Tout comme pour FGFR3, ces mutations sont décelables à partir d'échantillons urinaires. Il semble que la surexpression de l'oncogène HRAS soit associée de façon significative à un risque de récurrence.

### 4.3 Aurora-A

Les Aurora kinases forment une famille de serine/thréonine kinases étroitement liée au cycle cellulaire. Aurora-A (20q13.2-q13.3) contrôle l'entrée en mitose, la maturation du centrosome et l'assemblage du fuseau mitotique. Sa localisation est précise dans la cellule. Dégradée ou inactivée au cours de la phase G1, Aurora-A commence à s'accumuler, au début de la phase M, autour des centrosomes. Au cours de la mitose, elle apparaît fortement concentrée autour des centrosomes et des microtubules. En fin de mitose, Aurora-A est dégradée.

Dans le carcinome urothélial, l'association entre l'amplification de 20q13 et le caractère agressif des tumeurs est connue depuis 1996. La surexpression d'Aurora-A semble être liée au grade, au stade tumoral ainsi qu'à un risque de rechute plus important. Il existe ainsi une surexpression immunohistochimique d'Aurora-A dans 46 % des tumeurs papillaires de haut grade de malignité et dans 35 % des tumeurs invasives de haut grade de malignité. Cette surexpression n'est pas observée dans les tumeurs papillaires non infiltrantes de bas potentiel de malignité.

## 5. Adhésion cellulaire et invasion à travers la matrice extra-cellulaire

### 5.1 Cadhérines et E-caténine

Les cadhérines sont des glycoprotéines transmembranaires qui jouent un rôle important dans les interactions cellulaires par homodimérisation entre leurs constituants extra-cellulaires. Les caténines relient les cadhérines au cytosquelette. La E-cadhérine (16q22) et la b-caténine sont exprimées le long de l'arbre urinaire par les cellules de l'urothélium. Au cours des carcinomes urothéliaux, la diminution de l'expression de la E-cadhérine et de la b-caténine est corrélée au grade de malignité et au stade tumoral, ainsi qu'à la survie globale des patients. La perte de l'expression de la E-cadhérine peut être, dans certains cas, la conséquence de mutations ou de phénomènes d'hyperméthylation.

### 5.2 Connexines

Des connexons sont présents dans les zones de jonction intercellulaires. Leur appariement deux à deux (un par cellule) forme des canaux dont le regroupement permet la constitution de jonctions communicantes.

Au cours du carcinome urothélial de la vessie, l'expression de la connexine 43 est modifiée sans toute fois que cette modification d'expression ait démontré une valeur pronostique significative.

### 5.3 Métalloprotéases

Les métalloprotéases (MMP-1 à MMP-14) sont des endopeptidases zinc-dépendantes capables de dégrader les composants de la matrice extra-cellulaire. Ce faisant, elles faciliteraient la progression des cellules tumorales à travers celle-ci. Enfin, elles joueraient également un rôle actif au cours de l'angiogenèse tumorale.

Dans le carcinome urothélial, les expressions des MMP-2 et MMP-9 sont corrélées au grade de malignité, au stade tumoral et à la survie des patients. Pour certains auteurs, c'est la balance entre l'expression de MMP-2 et de son inhibiteur qui constitue le facteur pronostique le plus pertinent. L'expression de MMP-10 semble également jouer un rôle important dans le carcinome urothélial, cette expression prédomine dans les tumeurs de stade pTa, et ne semble pas être associée à un développement agressif du cancer de la vessie

### 6. Angiogenèse et lymphangiogenèse

#### 6.1 Densité en microvaisseaux

La mesure de la densité en micro-vaisseaux constitue une méthode habituelle pour estimer la néovascularisation d'un tissu. Elle se fait à l'aide de techniques d'IHC utilisant des anticorps dirigés contre des protéines exprimées par les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins : CD31, CD34, facteur VIII ou lymphatiques : D2-40, Lyve-1. Elle peut se faire soit sur des champs successifs choisis au hasard, soit dans les zones où la vascularisation apparaît la plus dense. Cette variabilité dans le choix des zones d'intérêt explique en partie l'hétérogénéité des résultats rapportés. Si la corrélation entre la densité en microvaisseaux et le stade tumoral n'est pas démontrée par tous les auteurs, elle semble significativement associée au risque de récurrences et, pour la plupart d'entre eux, à la survie globale des patients. La corrélation avec la survenue de métastases est probable bien que discutée.

#### 6.2 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Le Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) (6p12) est un puissant inducteur de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales. L'expression de VEGF par des tumeurs superficielles serait un facteur prédictif de rechute et de progression tumorale. De même, des taux sériques élevés de VEGF sont significativement associés à des tumeurs de haut grade, de stades élevés, à la présence d'embolies vasculaires, de lésions de carcinome in situ, de métastases et à une réduction de la survie sans récurrence. Recherché dans les urines, le taux de VEGF serait corrélé au grade et au stade tumoral ainsi qu'inversement corrélé à la survie sans récurrence.

Au total, p53, Ki-67 et FGFR3 semblent les marqueurs pronostiques les plus pertinents pour la re-

connaissance du potentiel agressif d'une tumeur vésicale (FGFR3wt/p53m et Ki67 +).

### 7. Examens urinaires

À côté de la cystoscopie, qui constitue l'examen de référence en pathologie tumorale urinaire, des examens non invasifs ont été mis en place et validés auprès des autorités sanitaires, en particulier la FDA. La cytologie urinaire constitue l'examen non invasif le plus couramment employé. Même si sa spécificité est assez élevée (78-96,9%), sa sensibilité est faible (23-65%), et apparaît insuffisante au suivi des malades atteints ou suspects d'une néoplasie vésicale. De nouveaux tests à base d'échantillons urinaires ont tenté de mettre en application certaines des données de la biologie moléculaire. Le test BTA (Bard tumor antigen) (BTA TRAK, BTA stat) détectant des TAA (tumor associated antigens) est un test rapide dont le résultat est disponible en 5 minutes. Les tests NMP-22 (nuclear matrix protein) et NMP2 BladderChek sont des tests enzymatiques mesurant l'activité de la protéine NMP-22 impliquée dans la réplication de l'ADN. Le test FDP (fibrin/fibrinogen degradation products) détecte un facteur qui est impliqué dans l'induction des cellules endothéliales. Le test 'ImmunoCyt/uCyt+' utilise trois anticorps monoclonaux sur la même lame (immunocytologie fluorescente). La sensibilité diagnostique de ces tests varie entre 50 et 77 %, leur spécificité entre 40 et 87 % selon les études, augmentant avec le grade de la tumeur. Leur pouvoir prédictif positif ne serait pas supérieur à celui de la cytologie seule. Ces tests, notamment BTA TRAK, BTA stat, NMP22 et NMP22 BladderChek voient leur utilité réduite par l'existence de nombreux faux positifs chez des patients présentant des lésions pathologiques bénignes (cystites, calculs ou infections du tractus urinaire).

### Références

- 1) Quintero A, Alvarez-Kindelan J, Luque RJ, et al. Ki-67 MIB1 labelling index and the prognosis of primary TaT1 urothelial cell carcinoma of the bladder. *J Clin Pathol* 2006; 59: 83-88.
- 2) Orntoft TF, Zieger K, Dyrskjot L. Recent developments in molecular profiling of bladder cancer. *Curr Opin Urol* 2006; 16: 377-381.

## Chapitre 8 - L'urologie en pratique

- 3) Mhawech-Fauceglia P, Cheney RT, Fischer G, Beck A, Herrmann FR. FGFR3 and p53 protein expressions in patients with pTa and pT1 urothelial bladder cancer. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32: 231-237.
- 4) Lopez-Beltran A, Luque RJ, Alvarez-Kindelan J, et al. Prognostic factors in stage T1 grade 3 bladder cancer survival: the role of G1-S modulators (p53, p21Waf1, p27kip1, Cyclin D1, and Cyclin D3) and proliferation index (ki67-MIB1). *Eur Urol* 2004; 45: 606-612.
- 5) Habuchi T, Marberger M, Droller MJ, et al. Prognostic markers for bladder cancer: International Consensus Panel on bladder tumor markers. *Urology* 2005; 66: 64-74
- 6) Eble JN SG, Epstein JI, Sesterhenn IA. *Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. 2004.
- 7) Dybowski B, Kupryjanczyk J, Rembiszewska A, Pykalo R, Borkowski A. P27(Kip1) and Ki-67 expression analysis in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Res* 2003; 31: 397-401.
- 8) Dominguez G, Silva J, Garcia JM, et al. Prevalence of aberrant methylation of p14ARF over p16INK4a in some human primary tumors. *Mutat Res* 2003; 530: 9-17.
- 9) Chopin D, Cappellen D, Fradvanyi F, Gattegno B. [The p53 gene]. *Prog Urol* 2005; 15: 1338-1343.



Chapitre 9

# Cancer de prostate

# Le diagnostic précoce du cancer de la prostate n'a pas encore modifié le profil du PSA des patients se présentant pour biopsies ; étude de 5816 séries de biopsies sur 5 institutions

**Alexandre de la Taille, Charles Ballereau, Ruffion Alain, François Régis Desfemmes, Sébastien Dominique, Youssef Khaled, Perrin Paul, Vincent Ravery, Arnauld Villers, Jacques Biserte, Claude Abbou, Alain Houlgatte**

CHU Mondor, CHRU Lille, CHU Lyon, HIA Val de Grâce, CHU Bichat

## Introduction

Dans les études randomisées sur le dépistage du cancer de la prostate, l'un des effets précocement notés est la réduction de la proportion de patients diagnostiqués à un stade métastatique. En France, bien que le dépistage ne soit pas encore préconisé, l'utilisation large du PSA sérique devrait aboutir à une réduction de la proportion de patients à haut risque de cancer métastatique. Le but de cette étude est l'évaluation du profil des patients en terme de taux de PSA au moment des biopsies.

## Méthodes

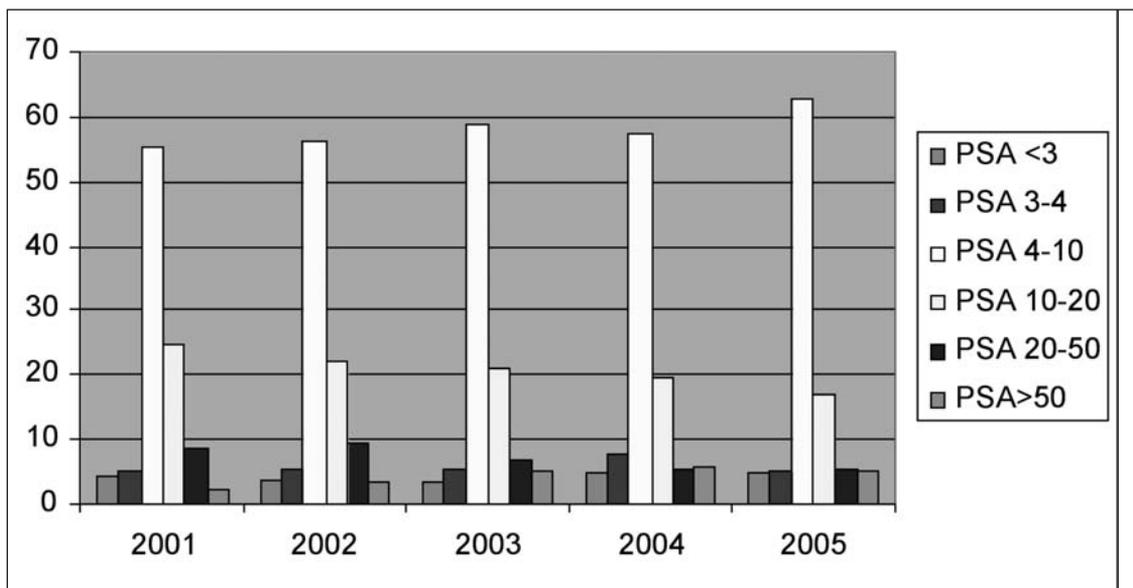
Entre 2001 et 2005, les banques de données de 5 hôpitaux ont été utilisées comprenant 5914 séries

de biopsies ; 98 ont été exclus en raison de biopsies de réévaluation. L'âge moyen des patients était de 65 ans ; 24% des patients avaient un toucher rectal suspect.

## Résultats

L'évolution du profil des patients au cours de 5 dernières années montrent la stabilité par groupe de PSA, en particulier les patients à haut risque de cancer métastatique avec un PSA > 50 ng/ml : PSA < 3 : 6.5%, PSA 3-4 : 7.5%, PSA 4-10 : 49.4%, PSA 10-20 : 23.1%, PSA 20-50 : 8.1% et PSA > 50 : 5.4% (tableau 1).

Tableau 1 : évolution des PSA des patients biopsiés



Il a été diagnostiqué 2498 adénocarcinomes dont 417 ayant un score de Gleason >7, 1005 un score de Gleason de 7 et 1032 un score de Gleason <7. Le nombre de PIN était de 147 et le nombre d'ASAP de 114. Parmi les cancers, la proportion de patients diagnostiqués et ayant un PSA supérieur à 20ng/ml semble diminuer: 26% en 2001, 26% en 2002, 23% en 2003, 22% en 2004 et 20% en 2005.

En 5 ans, il est noté une stabilité du taux de détection en fonction du PSA, une proportion stable des scores de Gleason, une proportion stable de l'incidence des PIN et ASAP, une tendance à une diminution de la proportion des patients ayant PSA 10-20 et PSA 20-50 et une diminution de la proportion des patients ayant un TR suspect avec PSA <4ng/ml (tableau 2). Cette dernière observation pourrait être le fruit d'un effet du dépistage, d'une

	2001	2002	2003	2004	2005
TR	53%	41%	47%	23%	17%

Tableau 2 : évolution de la proportion des patients ayant un toucher rectal anormal et un PSA inférieur à 4 ng/ml.

prise en compte du PSA ajusté à l'âge et de la cinétique du PSA.

### Conclusion

Ces données vont servir de base pour évaluer l'effet du 'dépistage' du cancer de la prostate dans les années à venir.

# Cartographie du cancer de prostate par analyse 3D de la distribution des biopsies échoguidée et fusion IRM

**Pierre Mozer**

Service d'Urologie de la Pitié Salpêtrière, Paris

## Introduction

Le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme dans les pays industrialisés. Il pose un problème de santé publique sachant qu'en France, en 2000, le nombre de cas diagnostiqué a été de 40209 et le nombre de décès de 10004 [1].

Les biopsies prostatiques, réalisées majoritairement par voie endorectale, sont la référence en matière de confirmation du diagnostic et la distribution des biopsies positives au sein de la prostate permet d'estimer la cartographie du cancer. On estime que 80 000 séries de biopsies sont effectuées par an en France et près d'un million aux Etats-Unis.

Le manque de précision de la localisation des biopsies, lié en grande partie au système de localisation de l'image échographique qui est bidimensionnelle, introduit des erreurs importantes qui sont confirmées par la faible corrélation entre les cartographies biopsiques et l'analyse des pièces opératoires.

En se basant uniquement sur l'image échographique, l'amélioration de la sensibilité des biopsies peut être réalisée :

- En augmentant le nombre de biopsies prélevées sachant que le rendement de cette approche est critiqué.
- En améliorant la sensibilité de l'image échographique soit en utilisant des produits de contrastes, soit en effectuant un traitement d'image particulier comme par exemple dans le cas de l'élastographie. Ces deux approches sont en

core en cours de validation mais elles ne semblent pas pouvoir être à l'origine d'une rupture technologique pour le diagnostic échographique.

La faible sensibilité de l'échographie dans le cadre du guidage des biopsies conduit à rechercher d'autres modalités d'imageries diagnostiques. L'amélioration des séquences IRM et l'augmentation de la puissance des aimants permettent aujourd'hui permettent pour certains de considérer cette modalité d'imagerie comme pouvant guider des biopsies.

Deux approches sont actuellement en développement pour guider des biopsies à partir d'une image IRM : la première consiste à mettre un robot dans l'appareil d'IRM et la seconde consiste à rechercher à fusionner les images IRM avec des images échographiques pour en quelques sortes "voir" l'image IRM alors qu'une simple échographie est réalisée.

Deux équipes travaillent actuellement à la réalisation de robot compatible IRM et permettant la réalisation de biopsies par voie périnéale. L'équipe du Brigham and Women's Hospital de Boston (USA) utilise dans une IRM ouverte de 0.5T un guide de curiethérapie. Cette approche nécessite néanmoins la réalisation d'une première acquisition IRM dans une machine standard de 1.5T. Les données IRM sont ensuite fusionnées entre elles de façon automatique et les biopsies sont ensuite réalisées sous contrôle IRM avec une fréquence d'image de 8 Hz. Hata [2] rapporte dans les résultats des biopsies effectuées chez deux patients.

L'équipe de Johns Hopkins rapporte quand à elle le développement d'un robot permettant la réalisation de biopsies par voie périnéale dans une IRM fermée de 1,5T [3]. Le système n'a encore été testé que sur des chiens et des cadavres.

Cette approche, encore dans le domaine de la recherche, sera limitée aux équipes disposant d'un important plateau technique.

Une manière élégante de guider des biopsies à partir de l'image IRM en s'affranchissant de la lourdeur d'un robot consiste à fusionner ces images avec des images échographiques. Kaplan rapporte dans [4] le premier système de fusion d'images échographique et IRM avec réalisation des biopsies par voie périnéale en utilisant un guide de curiethérapie. Il semble néanmoins que cette méthode lourde à mettre en œuvre et qu'elle manque de précision à la vue des algorithmes utilisés.

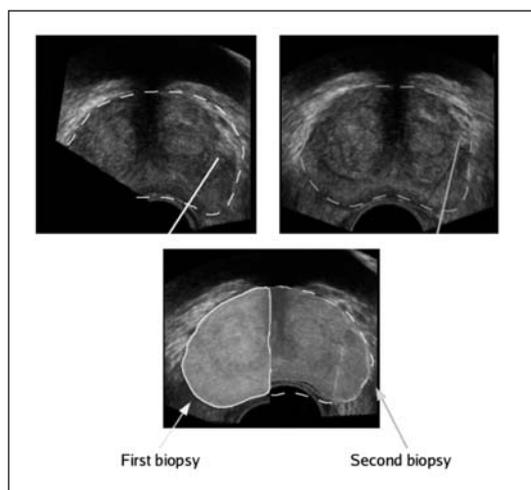
Notre approche consiste à développer un système simple et robuste permettant à l'aide d'une simple échographie endo-rectale 3D :

- D'être en mesure de déterminer lors d'une série de biopsies la distribution de l'échantillonnage (en donnant éventuellement un score) et de garder en mémoire la localisation de celles-ci en vue d'une utilisation a posteriori dans le but de :
  - vérifier qu'une autre série de biopsies n'échantillonne pas les mêmes endroits,
  - fusionner les zones biopsiées en échographie dans une image IRM pour vérifier qu'une zone douteuse a bien été biopsiée
  - Surtraiter lors d'une curiethérapie une zone ou les biopsies sont positives.
- De guider en échographie des biopsies :
  - En déterminant des cibles à l'intérieur de la prostate à l'aide d'un atlas statistique de la distribution du cancer.
  - En fusionnant en temps réel l'image IRM et l'image échographique de façon à 'voir l'image IRM' lors de la réalisation de l'échographie.

Pour cela, il convient de comprendre les contraintes liées à la réalisation des biopsies de prostate. Sans contrainte endorectale appliquée à la prostate, l'analyse de la littérature met en évidence que la prostate bouge d'environ 3 mm en fonction de la réplétion vésicale et rectale.

Le fait de placer et de mobiliser une sonde endorectale au contact de la prostate majore de façon notable ces déplacements. Qui plus est, la sonde induit des déformations non négligeables de la glande prostatique. On peut estimer en moyenne que sous l'action de la sonde endorectale, la prostate bouge d'au moins un cm et que les déformations induites sur la zone périphérique sont de l'ordre de 5 mm. Un exemple de déformation de la prostate entre deux biopsies par voie endorectale est présenté sur la figure 1.

Figure 1 : à gauche : Forme de la prostate lors de la 1<sup>ère</sup> biopsie ; à droite : lors de la 2<sup>ème</sup>



Nous présentons nos travaux préliminaires dans le domaine de la cartographie biopsique par voie endorectale sachant que notre méthode permet de reconstruire dans un volume échographique 3D obtenu par voie endorectale le trajet des biopsies puis ensuite de les projeter dans une IRM réalisée avant ou après les biopsies de façon à contrôler que les zones IRM suspectes ont bien été biopsiées.

### Matériel & méthode

Nous réalisons à l'aide d'un appareil d'échographie Voluson I et d'une sonde endorectale RIC 5-9 (GE) 12 biopsies suivant le protocole recommandé par l'AFU après une antibioprophylaxie par ciprofloxacine. Celles-ci sont effectuées après une anesthésie locale de 5 cc de Xylocaïne 1% au niveau de chaque bandelette neurovasculaire qui sont repérées en doppler.

Dans un premier temps, nous effectuons une acquisition 3D de l'ensemble du volume de la prostate. Moins de 4 secondes sont nécessaires pour cette acquisition. Ce volume appelé R0 sera le volume de référence dans lequel les trajets des biopsies seront recalés.

Chaque biopsie est ensuite effectuée suivant une procédure standard 2D permettant la visualisation de la prostate en coupe transverse. Après chaque biopsie, un volume échographique est acquis avec l'aiguille de biopsie en place.

Chaque volume échographique acquis lors d'une biopsie est alors recalé dans le volume de référence R0. Ce processus est automatique et prend environ 30 secondes par recalage. L'algorithme utilisé étant encore en phase de validation, la précision de cette étape est appréciée visuellement pour chacun des recalages.

Cette étape de recalage prend en compte les mouvements de la prostate mais pas ses déformations. Néanmoins dans le but de minimiser au maximum les déformations, l'opérateur effectuant les biopsies a pris soin lors des acquisitions d'appliquer faiblement la sonde endorectale au contact de la prostate. Cette première étape de recalage monomodal permet donc de visualiser dans un volume échographique la distribution des biopsies.

La deuxième étape consiste donc à projeter dans les images IRM les trajets de biopsies, sachant que l'IRM a pu être acquise avant ou après les biopsies. Le but de cet outil est de pouvoir vérifier qu'une zone douteuse en IRM a bien été biopsiée.

Cette étape nécessite une importante intervention humaine puisqu'il est nécessaire de segmenter (ou

contourer) la capsule de la prostate à la fois dans le volume échographique R0 (cf figure 2), mais aussi dans le volume IRM (cf figure 3). Cette étape, contrairement au recalage échographique monomodal intègre les déformations de la prostate entre l'acquisition IRM qui est effectuée avec une antenne de surface et l'acquisition du volume échographique de référence qui est effectué avec une sonde endorectale.

### Résultats

Après accord du CCPPRB de la Pitié-Salpêtrière, l'acquisition échographique 3D a pu être réalisée sur 35 patients. Les données isolées des 20 premiers patients ont permis de développer l'algorithme de recalage monomodal échographique.

Aucun effet secondaire n'a été noté au cours ou à la suite de ces procédures. La douleur a été cotée en moyenne à 2/10 sur une échelle visuelle analogique.

Ainsi, 5 patients qui avaient des biopsies positives disposent d'images IRM post-biopsies. Les trajets des biopsies ont été projetés dans un seul volume échographique et les données fusionnées avec les images IRM.

Pour un des patients, la projection des trajets des biopsies sont représentés sur la figure 4 et la fusion avec les images IRM sont représentés sur la figure 5. Les résultats pour ces 5 patients sont actuellement encore en cours d'analyse par un radiologue pour confronter le diagnostic radiologique au résultat anatomo-pathologique.

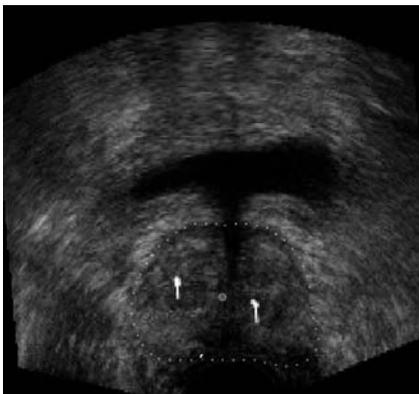


Figure 2 :  
Segmentation  
échographique

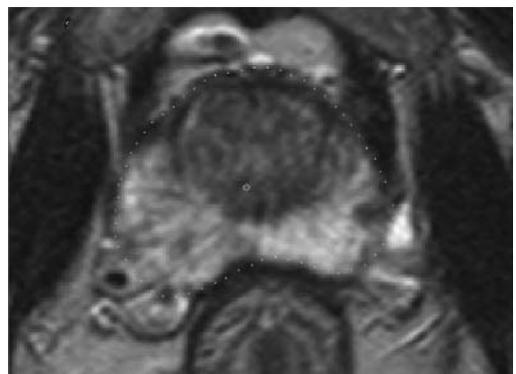


Figure 3 : Segmentation IRM

Figure 4 : Trajet des biopsies dans un volume échographique 3D (en orange : trajet des biopsies)

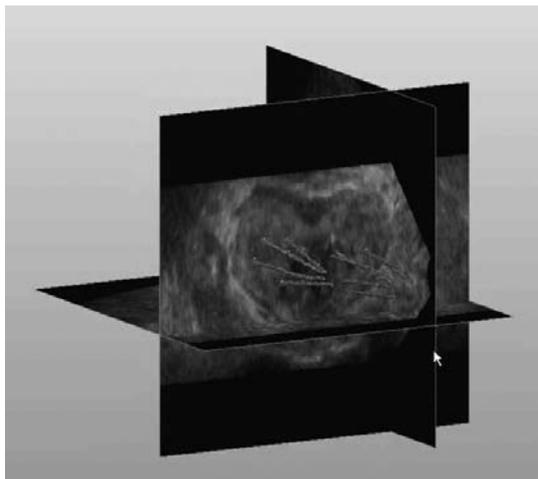


Figure 5 : Fusion Echgraphie-IRM.  
A droite : Echographie - A gauche : IRM.

## Conclusion

Ce système qui s'adapte à la pratique clinique routinière est encore en cours développement et d'évaluation afin de quantifier sa précision et d'améliorer sa robustesse.

Dans un premier temps, il pourrait être utile pour contrôler la qualité de l'échantillonnage des biopsies et vérifier qu'une zone douteuse sur l'IRM a bien été ponctionnée ou que plusieurs séries de biopsies n'ont pas été effectuées aux mêmes endroits.

L'utilisation d'un tel système pour guider le geste des biopsies en tant que tel nécessite de supporter le temps-réel. Pour cela, une accélération notable des temps de calculs doit être obtenue probablement en utilisant des systèmes informatiques dédiés.

## Bibliographie

1. *Les traitements du cancer localisé de la prostate. Rapport ANAES, 2001.*
2. *Hata, N., et al., MR imaging-guided prostate biopsy with surgical navigation software: device validation and feasibility. Radiology, 2001. 220(1): p. 263-8.*
3. *Stoianovici, D., et al., Multi-Imager Compatible Robot for Transperineal Percutaneous Prostate Access. IEEE Transactions on Robotics, 2005: p. submitted.*
4. *Kaplan, I., et al., Real time MRI-ultrasound image guided stereotactic prostate biopsy. Magn Reson Imaging, 2002. 20(3): p. 295-9.*

# Place de la spectroscopie IRM dans le cancer prostatique

**Raphaële Renard-Penna**

Service de Radiologie - Hôpital Pitié salpêtrière, Paris

La principale indication actuelle de l'IRM et de la spectroscopie-IRM prostatique est l'évaluation des cancers prostatiques récemment diagnostiqués et comportant un risque modéré à élevé d'extension extra-prostatique permettant de décider des options thérapeutiques. L'IRM conventionnelle permet l'obtention d'information anatomique, alors que la spectro-IRM permet l'obtention d'information fonctionnelle sur le métabolisme normal et tumoral.

L'IRM et la spectro-IRM peuvent être obtenues en une évaluation combinée qui dure environ 1 heure. Une sonde endorectale est essentielle pour obtenir des spectres de bonne qualité avec une IRM 1.5T. Un software spécial est nécessaire pour l'obtention et le post processing de la spectroscopie. Un délai d'au moins 8 semaines est nécessaire entre la biopsie et l'IRM afin d'éviter les artéfacts hémorragiques.

Les pics métaboliques importants en spectro-IRM sont la choline, la créatine, et le citrate. Le citrate est produit par les cellules épithéliales de la prostate normale et sécrétée dans l'espace luminale. La créatine est impliquée dans le métabolisme énergétique. La choline est considérée comme un précurseur important de la synthèse de la membrane cellulaire. Plusieurs études ont démontré que le cancer de la prostate est caractérisé en spectro-IRM par une élévation de la choline et une diminution ou disparition du Citrate dans la zone périphérique.

La spectro IRM aurait un intérêt pour localiser un cancer de prostate chez des patients ayant eu au moins une série de biopsie négative, pour détec-

ter des cancers dans la zone de transition et enfin et surtout aurait un intérêt potentiel en conjonction avec le taux de PSA dans le suivi après traitement non chirurgical (radiothérapie, hormonothérapie, Ablatherm) pour la recherche d'une activité tumorale résiduelle ou d'une récurrence locale.

L'IRM couplée à une spectro IRM permettent donc de combiner une information anatomique et métabolique utile pour la détection le staging et le suivi post thérapeutique du cancer de prostate. Ces nouvelles technologies sont en constante évolution et probablement sous utilisées en raison principalement d'un accès difficile du coût et du temps d'examen.

## Références

- *Détection du cancer de la prostate par IRM endorectale dynamique et spectroscopie -proton. Portalez et all. Journal de Radiologie Vol 85 N° 12-C1 décembre 2004*
- *IRM et bilan d'extension du cancer de prostate. F Cornud et all. Journal de Radiologie. Vol 87 février 2006*
- *Les thérapeutiques et la surveillance dans le cancer de la prostate et leurs implications sur l'imagerie. C Roy et all. Journal de radiologie. Vol 87 février 2006.*
- *Le rôle de la spectroscopie IRM dans l'évaluation du cancer de la prostate. B Taouli. Vol 87 février 2006.*

# Utilité clinique de la TEP à la fluorocholine-(18F) dans les cancers de la prostate

**V. Huchet, F. Gutman, K. Kerrou, D. Grahek, F. Montravers, J.N.Talbot**

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Tenon, AP-HP, et Université Pierre et Marie Curie, Paris

Les études cliniques récentes les plus nombreuses concernent l'apport éventuel de la TEP à la choline dans la prise en charge des cancers de la prostate, pour localiser le cancer, lors de la stadification initiale ou pour la détection des récurrences, en particulier suspectées sur la biologie. En effet, les performances de la TEP au FDG sont limitées dans ce cancer [9], notamment à cause de la faible activité glycolytique observée dans de nombreux cas et de l'excrétion urinaire prédominante du FDG. Le rationnel de l'utilisation de la TEP à la choline dans les cancers de prostate provient de la spectrométrie-IRM : il a été montré que les cellules de cancer de la prostate contenaient davantage de choline que les cellules normales [10], en relation avec la prolifération cellulaire [11]. En fait, tout comme dans les tumeurs cérébrales, la fixation de la choline-(11C) en TEP n'est étroitement corrélée ni avec le contenu en choline [12] ni avec la prolifération cellulaire évaluée par le Ki-67 [13].

La distribution physiologique de la choline radio-marquée est favorable : il y a une accumulation au niveau des glandes salivaires, du parenchyme hépatique, des cortex rénaux et du pancréas. L'excrétion urinaire de la choline-(11C) est très faible (l'élimination prédominante est digestive), ce qui permet de déceler les foyers d'accumulation dans la région pelvienne [14]. La fixation de la choline sur les zones pathologiques est très précoce (<3 min). Dans le cas de la FCH, elle est significative avant que survienne l'excrétion urinaire, d'où l'intérêt, avec ce traceur fluoré, des images précoces centrées sur le pelvis.

La détection et la localisation du cancer primitif est une indication potentielle de la TEP à la choline. La sensibilité de la TEP à la choline-(11C) est excellente au niveau patient, 20/20= 100% dans l'étude de Ya-

magushi [12] où elle apparaît bien supérieure à l'IRM (65%) et à la spectrométrie-IRM (65%). Pour déceler la lésion principale, la sensibilité est, dans cette étude, de 81% contre 50% pour la spectrométrie-IRM. Dans une étude en TEP/TDM effectuée au niveau lésion par sextants, la sensibilité a été de 66% [15] sur 216 sextants. Dans une série de 17 patients ayant bénéficié d'une TEP à la FCH, Kwee a montré que le lobe prostatique atteint a été correctement localisé chez les 6 patients où le cancer était strictement unilatéral [16]. La spécificité n'est pas parfaite [14], des lésions bénignes telles qu'un adénome de haut grade ou prostatite fixant la choline-(11C), tout comme le FDG ; elle a été estimée à 81% au niveau lésion [15]. En TEP/TDM à la FCH, Schmid [17] n'a même retrouvé une correspondance exacte que dans 1 cas sur 9 ; dans les autres cas, le foyer débordait la lésion cancéreuse ou des foyers annexes correspondaient à des lésions d'hyperplasie. Grâce à la période physique plus longue de la FCH, une approche en deux temps (TEP à 7 min puis à 1h, après une nouvelle miction) a été proposée récemment [18], chez 26 patients : la fixation des lésions intraprostatiques malignes augmente alors que celle des lésions non malignes diminue. En conclusion, la TEP à la choline ne semble pas pouvoir être une procédure de dépistage mais elle peut s'avérer, dans notre expérience, fort utile pour localiser un cancer occulte (concentration plasmatique de PSA élevée, examen clinique et biopsies négatifs).

Lors de la stadification initiale des cancers de la prostate, la TEP à la choline est proposée pour la recherche d'un envahissement ganglionnaire et à distance. Dans son étude préliminaire, Kotzerke a rapporté 1 faux-négatif (ganglion infracentimé-

trique) et 1 faux positif (activité dans le tube digestif) sur 12 TEP à la choline-(11C) réalisés pour stadification ganglionnaire [19]. De Jong [20] a trouvé, sur une série prospective de 67 patients, une sensibilité de 80% et une spécificité de 96% de la TEP à la choline-(11C) pour la recherche d'une atteinte ganglionnaire, performances supérieures à celles de l'imagerie conventionnelle. Kwee a signalé la détection inattendue, grâce à la TEP à la FCH, de lésions ganglionnaires rétropéritonéales répondant à l'hormonothérapie, chez 2 patients sur 17 [16]. Langsteger [21] a étudié l'impact de la stadification par TEP-TDM à la FCH de 49 patients à risque, avec un score de Gleason supérieur à 7 ou une concentration plasmatique de PSA > 10 ng/mL ou un temps de doublement de cette concentration inférieur à 3 mois. Une diminution du stade a été obtenue chez 2 patients en excluant des métastases osseuses suspectées sur la scintigraphie du squelette et une augmentation chez 6 patients entraînant le remplacement de la chirurgie prévue par la radiothérapie ou l'hormonothérapie, soit un taux d'impact de 16%. Dans un sous-groupe de 18 patients atteints de petits cancers, des métastases osseuses ont été découvertes dans 4 cas et des métastases ganglionnaires dans 2 cas.

La recherche de récurrence durant le suivi bénéficie de la TEP à la choline-(11C). Sur 36 patients, la spécificité a été de 100% (14/14) alors que la sensibilité semblait dépendre du type de traitement : 38% en cas de prostatectomie radicale avec récurrence biologique contre 78% en cas de radiothérapie externe [22]. Une autre étude sur 100 patients qui avaient bénéficié d'un traitement radical et présentait une récurrence biologique a montré que la TEP à la choline-(11C) permettait de localiser la récurrence dans 47% des cas contre 27% en TEP au FDG [23], avec des résultats complémentaires à ceux de l'imagerie conventionnelle. De plus, 80% des patients dont la TEP à la FCH était négative avaient une concentration stable du PSA au bout d'un an.

La supériorité de la FCH sur le FDG pour déceler les récurrences de cancer de la prostate a été démontrée par Price, à la fois in vitro, que les cellules soient dépendantes ou indépendantes des androgènes, et in vivo en TEP chez 18 patients [24]. Des résultats préliminaires en TEP/TDM à la FCH chez 9 patients en récurrence ont été présentés par Schmid [17] ; des foyers de récurrence locale ou à distance (ganglions iliaques, métastases osseuses) ont été identifiés

chez tous les patients. Tout récemment, Heinisch a montré que les récurrences pouvaient être décelées grâce à la TEP/TDM à la FCH, même quand la concentration plasmatique de PSA était inférieure à 5 ng/mL [25]. Trente quatre patients avec une augmentation inexpiquée de PSA dont 31 avaient été traités par prostatectomie ont été évalués. Un résultat vrai positif a été obtenu chez 41% des 17 patients dont la concentration plasmatique de PSA était inférieure à 5 ng/mL.

### Références

- 1- Shinoura N, Nishijima M, Hara T et al. Brain tumors: detection with C-11 choline PET. *Radiology*. 1997; 202 (2): 497-503.
- 2- Ohtani T, Kurihara H, Ishiuchi S et al. Brain tumour imaging with carbon-11 choline : comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *Eur J Nucl Med* 2001; 28 (11): 1664-70.
- 3- Utrianen M, Komu M, Vuorinen V et al. Evaluation of brain tumor metabolism with [11C] choline PET and 1H-MRS. *J Neurooncol* 2003; 62 (3): 329-38.
- 4- Hara T, Kondo T, Hara T, Kosaka N. Use of 18F-choline and 11C-choline as contrast agents in positron emission tomography imaging-guided stereotactic biopsy sampling of gliomas. *J Neurosurg*. 2003; 99 (3): 474-9.
- 5- Floeth FW, Pauleit D, Wittsack HJ et al. Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [18F]fluoroethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg*. 2005; 102 (2): 318-327.
- 6- Lichy MP, Bachert P, Hamprecht F et al. Application of 1H MR spectroscopic imaging in radiation oncology: Choline as a marker for determining the relative probability of tumor progression after radiation of glial brain tumors. *Rofo*. 2006 May 15 :627-633
- 7- Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP . Combined use of F-18 fluorocholine positron emission tomography and magnetic resonance spectroscopy for brain tumor evaluation. *J Neuroimaging*. 2004; 14 (3): 285-289.
- 8- Padma MV, Adinch M, Pugar K et al. Fonctionnal imaging of a large demyelinating lesion. *J Clin Neurosci* 2005; 12 (2): 176-178.
- 9- Sanz G, Robles JE, Gimenez M, et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 84 (9): 1028-31.

- 10- Ackerstaff E, Pflug BR, Nelson JB, Bhujwalla ZM. Detection of increased choline compounds with proton nuclear magnetic resonance spectroscopy subsequent to malignant transformation of human prostatic epithelial cells. *Cancer Res* 2001; 61 (9): 3599-603.
- 11- Swanson MG, Vigneron DB, Tabatabai ZL, et al. Proton HR-MAS spectroscopy and quantitative pathologic analysis of MRI/3D-MRSI-targeted postsurgical prostate tissues. *Magn Reson Med* 2003; 50 (5): 944-54.
- 12- Yamagushi T, Lee J, Uemura H et al. Prostate cancer: a comparative study of 11C-choline PET and MR imaging combined with proton MR spectroscopy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32 (7): 742-748.
- 13- Breeuwsan AJ, Pruim J, Jongen MM et al. In vivo uptake of [11C]choline does not correlate with cell proliferation in human prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2005; 32 (6):668-673.
- 14- Sutinen E, Nurmi M, Roivainen A et al. Kinetics of [(11)C]choline uptake in prostate cancer: a PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31 (3): 317-324.
- 15- Farsad M, Schiavina R, Castellucci P et al. Detection and localization of prostate cancer: correlation of (11)C-choline PET/CT with histopathologic step-section analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46 (10): 1642-1649.
- 16- Kwee SA, Coel MN, Lim J, Ko JP. Prostate cancer localization with 18fluorine fluorocholine positron emission tomography. *J Urol*. 2005; 173 (1):252-255.
- 17- Schmid DT, John H, Zweifel R et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: initial experience. *Radiology*. 2005; 235 (2): 623-628.
- 18- Kwee SA, Wei H, Sesterhenn I et al. Localization of primary prostate cancer with dual-phase 18F-Fluorocholine PET. *J Nucl Med*. 2006; 47 (2): 262-269.
- 19- Kotzerke J, Prang J, Neumaier B et al. Experience with carbon-11 choline positron emission tomography in prostate carcinoma. *Eur J Nucl Med*. 2000; 27 (9): 1415-1419.
- 20- De Jong JJ, Pruim J, Elsinga PH, et al. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2003;44(3):331-335.
- 21- Langsteger W, Heinisch M, Fogelman I. The role of fluorodeoxyglucose, 18F-dihydroxyphenylalanine, 18F-choline, and 18F-fluoride in bone imaging with emphasis on prostate and breast. *Semin Nucl Med*. 2006; 36 (1): 73-92.
- 22- De Jong JJ, Pruim J, Elsinga PH et al. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003; 44 (1): 38-39.
- 23- Picchio M, Messa C, Landoni C, et al. Value of [11C] choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169 (4): 1337-1340.
- 24- Price DT, Coleman RE, Liao RP et al. Comparison of [18 F]fluorocholine and [18F]fluorodeoxyglucose for positron emission tomography of androgen dependent and androgen independent prostate cancer. *J Urol*. 2002; 168 (1): 273-280.
- 25- Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W et al. Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml ? *Mol Imaging Biol*. 2006; 8 (1): 43-48.
- 26- De Jong JJ, Pruim J, Elsinga PH et al. Visualisation of bladder cancer using (11)C-choline PET: first clinical experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29 (10): 1283-1288.
- 27- Khan N, Oriuchi N, Zhang H. A comparative study of 11C-choline PET and [18F]fluorodeoxyglucose PET in the evaluation of lung cancer. *Nucl Med Commun*. 2003; 24 (4): 359-366.
- 28- Li CW, Kuo YC, Chen CY, et al. Quantification of choline compounds in human hepatic tumors by proton MR spectroscopy at 3 T. *Magn Reson Med* 2005; 53: 770-776
- 29- Talbot JN, Gutman F, Fartoux L, et al. Hybrid positron emission tomography (PET/CT) in patients with hepatocellular carcinoma using fluorocholine-(18F). Preliminary comparison with FDG-(18F) PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; à paraître.
- 30- Wyss MT, Weber B, Honer M et al. 18F-choline in experimental soft tissue infection assessed with autoradiography and high-resolution PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 312-316.
- 31- Hara T, Kosaka N, Suzuki T et al. Uptake rates of 18F-fluorodeoxyglucose and 11C-choline in lung cancer and pulmonary tuberculosis: a positron emission tomography study. *Chest* 2003; 124 (3): 893-901.
- 32- Liu Q, Peng ZM, Liu QW et al. The role of 11C-choline positron emission tomography-computed tomography and videomediastinoscopy in the evaluation of diseases of middle mediastinum. *Chin Med J* 2006; 119 (8): 634-639.
- 33- Roivainen A, Parkkola R, Yli-Kerttula T, et al. Use of Positron Emission Tomography with methyl- 11C-choline and 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose in comparison with Magnetic Resonance Imaging for the assessment of inflammatory proliferation of synovium. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48: 3077-3084

# Envahissement du col vésical et prostatectomie radicale : y-a-t-il plusieurs types de pT4 ?

**M. Dahan, F. Montillo, Y. Allory, C.C. Abbou, L. Salomon**  
CHU Henri Mondor, Créteil

La prostatectomie radicale est l'un des traitements de référence des cancers de prostate au stade localisé. Le risque de progression après chirurgie est fonction des données pré et post-opératoires comme le score de Gleason, le stade pathologique et le statut des marges d'exérèse. Le franchissement de la capsule et l'envahissement des vésicules séminales sont associés à un mauvais pronostic. La classification TNM 2002 définit l'envahissement du col vésical comme stade pT4. Néanmoins l'évolution du cancer de prostate localisé avec envahissement du col vésical ne semble pas identique à celui des patients avec une tumeur envahissant le rectum ou le sphincter externe qui relève du même stade pathologique selon cette classification TNM 2002. Nous avons étudié l'évolution de ces tumeurs envahissant le col vésical afin de rechercher s'il existait différentes catégories de pronostic différent.

## Méthodes

De 1988 à 2005, 1395 prostatectomies radicales ont été effectuées pour un cancer localisé de la prostate, 137 (9,8%) présentaient à l'examen anatomopathologique un envahissement du col vésical, sur l'histologie définitive, dont 120 (8,6%) sans envahissement ganglionnaire (pT4N0M0 selon la classification TNM 2002).

Pour chaque cas, ont été analysés les données préopératoires (taux de PSA, score de Gleason des biopsies) et les données anatomopathologiques (score de Gleason de la pièce de prostatectomie, franchissement de la capsule, envahissement des vésicules séminales, présence de marges chirurgicales positives). Le suivi des patients était fondé sur la réalisation d'un toucher rectal et d'un dosage du

PSA sérique à 1 mois, 3 mois et tous les 6 mois après chirurgie, la progression biologique étant définie par un PSA > à 0,2 ngr/ml. Trois groupes ont été constitués :

- Groupe 1 : pT4 sans franchissement capsulaire ni envahissement des vésicules séminales.
- Groupe 2 : franchissement capsulaire sans envahissement des vésicules séminales.
- Groupe 3 : pT4 avec envahissement des vésicules séminales. Ont été étudiés la survie sans progression biologique selon Kaplan-Meier et les facteurs de progression en analyse univariée et multivariée. Les différences ont été considérées significatives quand p était inférieure à 0,05.

## Résultats

Les caractéristiques des 120 patients sont regroupées dans le tableau 1.

Les trois groupes étaient statistiquement différents en terme de PSA pré-opératoire ( $p=0,001$ ) de Gleason biopsique ( $p = 0,003$ ) et de Gleason sur la pièce de prostatectomie ( $p = 0,02$ ). Aucune tumeur du groupe 1 n'était de score de Gleason 8, 9 ou 10.

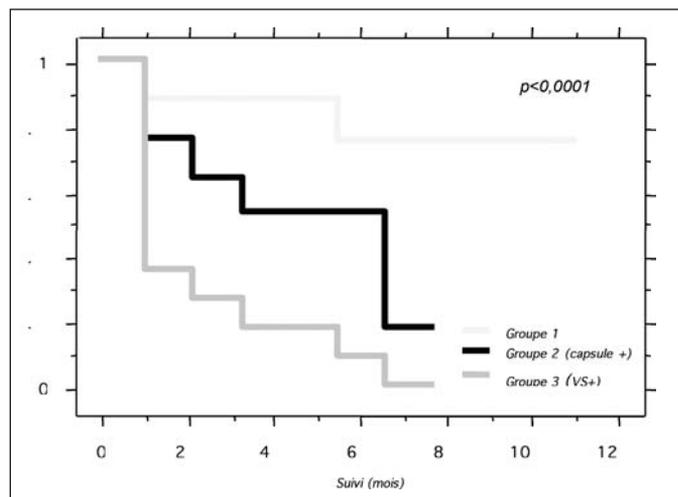
Avec un suivi moyen de 27 mois (0,3-156), 51 patients ont progressé (42,5%). La survie sans progression biologique était statistiquement significative entre les 3 groupes ( $p<0,001$ ) (figure 1). En analyse univariée, le taux de PSA pré-opératoire, le score de Gleason de la pièce, l'atteinte des vésicules séminales, et l'existence de marges chirurgicales positives étaient des facteurs pronostiques de progression. En analyse multivariée, seule l'atteinte des vésicules séminales apparaissait comme facteur pronostique de progression.

## Envahissement du col vésical et prostatectomie radicale : y-a-t-il plusieurs types de pT4 ?

Tableau 1: Patients  
(entre parenthèses : pourcentage)

	Total n=120	Groupe 1 n=38	Groupe 2 n=35	Groupe 3 n=47	p
Age (ans)	63,6	62,1	63,9	63,1	>0,05
Taux de PSA (ng/ml)	19,9	11,1	24,7	23,3	0,001
Stade clinique					
T1 a-b	3 (2,5)	2 (5,2)	1 (2,8)	-	
T1c	82 (68,5)	30 (78,9)	24 (68,5)	28 (59,6)	
T2a	20 (16,7)	4 (10,5)	6 (17,1)	10 (21,3)	
T2b	6 (5)	-	1 (2,8)	5 (10,7)	
T2c	6 (5)	2 (5,2)	2 (5,6)	2 (4,2)	
T3a	3 (2,5)	-	1 (2,6)	2 (4,2)	
Score de Gleason des biopsies	6,2	5,7	6,4	6,6	0,003
2-6	73 (61,2)	34 (89,5)	19 (54,3)	20 (42,5)	
7	37 (30,8)	4 (10,5)	11 (31,4)	22 (46,8)	
8-10	9 (7,6)	-	4 (11,4)	5 (10,6)	
Poids de la prostate (g)	52,1	53,7	47,8	54,1	>0,05
Score de Gleason de la pièce	7,1	6,6	7,1	7,5	0,02
2-6	23 (19,1)	13 (34,2)	5 (14,2)	5 (10,6)	
7	65 (54,1)	25 (65,8)	22 (62,8)	18 (38,2)	
8-10	32 (26,6)	-	8 (22,8)	24 (51)	
Marges positives	89 (74,1)	24 (63,1)	25 (71,1)	40 (85,1)	0,01
Progression biologique	51 (42,5)	5 (13,2)	11 (31,4)	35 (74,4)	0,001

Figure 1



## Discussion

Plusieurs facteurs biologiques et histologiques sont reconnus comme facteurs prédictifs de progression après prostatectomie radicale comme le PSA préopératoire, le stade pathologique, le score de Gleason sur pièce de prostatectomie et l'existence de marges chirurgicales positives (1). Aussi, l'effraction de la capsule prostatique et l'envahissement des vésicules séminales sont associés à un mauvais pronostic (stade pT3a et pT3b) (2). Récemment, une étude de l'Indiana concluait que l'envahissement du col de la vessie était un facteur pronostique indépendant de progression dans les suites d'une prostatectomie radicale (3).

Selon la classification TNM 2002, les tumeurs pT4 de prostate sont des tumeurs qui envahissent les organes de voisinage que ce soit le col vésical, le rectum ou le sphincter externe de l'urètre (4). Même si les tumeurs pT4 sont de mauvais pronostic (5-7), il semble difficile de mettre sur le même plan ces différents types de tumeurs pT4.

Cette étude permet de distinguer trois groupes de tumeurs pT4 envahissant le col vésical. Les tumeurs pT4 de 'bon' pronostic sont celles qui n'envahissent que le col de la vessie sans atteinte des vésicules séminales ni franchissement de la capsule prostatique. Elles ont comme particularités d'avoir un taux de PSA le plus souvent inférieure à 20 et un score de Gleason sur pièce de prostatectomie toujours inférieur ou égal à 7. Les tumeurs de mauvais pronostic sont représentées par les tumeurs pT4 envahissant les vésicules séminales et qui sont associées à un taux de PSA supérieure à 20 et à un score de Gleason supérieur à 8 dans la moitié des cas. Les tumeurs pT4 franchissant la capsule sont de pronostic intermédiaire.

Au total, les tumeurs pT4 envahissant de manière isolée le col vésical peuvent être différenciées des autres tumeurs

pT4 en terme "d'agressivité" et de pronostic. Chez ces tumeurs, la survie sans progression biologique est identique aux tumeurs pT3a.

Dash et al. a distingué deux groupes différents au sein de 60 cancers de prostate pT4 envahissant le col vésical : le groupe de tumeurs qui envahissent focalement le col (défini par un envahissement microscopique sur l'existence de marges chirurgicales positives au niveau du col vésical) et le groupe de tumeurs envahissant massivement le col (défini par un envahissement macroscopique per-opératoire et confirmé par une biopsie). La survie sans progression biologique entre les 2 groupes est significative ( $p < 0,001$ ) (7).

Le groupe de tumeur pT4 de prostate semble hétérogène (5-7). Yossepowitch et al. retrouvent une survie sans récurrence à 53 mois de 38% pour les tumeurs pT3b et de 64% pour les tumeurs pT4 envahissant le col (6). Pour Dash et al., le risque relatif de progression est de 1,19 pour les tumeurs pT4 envahissant le col, 2,25 pour les tumeurs pT3a et 4,12 pour les tumeurs pT3b (7). L'envahissement des vésicules séminales reste un facteur pronostic majeur comme dans notre étude, où seule cette variable ressort comme facteur pronostic de progression en analyse multivariée.

Aux vues de ces résultats il est proposé de modifier la classification TNM 2002 en classant les tumeurs pT4 de bon pronostic dans le groupe de tumeurs pT3.

### Conclusion

La classification TNM 2002 regroupe sous le terme pT4 des tumeurs d'évolution différente. L'envahissement isolé du col vésical sans franchissement capsulaire ni envahissement des vésicules séminales associées sont de meilleur pronostic proche de celui des pT3a.

### Bibliographie

1. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A. A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1995; 154 (1): 131-8.
2. Salomon L, Anastasiadis AG, Johnson CW, McKiernan JM, Goluboff ET, Abbou CC, Olsson CA, Benson MC. Seminal vesicle involvement after radical prostatectomy: predicting risk factors for progression. *Urology.* 2003; 62 (2): 304-9.
3. Poulos CK, Koch MO, Eble JN, Daggy JK, Cheng L. Bladder neck invasion is an independent predictor of prostate-specific antigen recurrence. *Cancer.* 2004; 101 (7): 1563-8.
4. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *American Joint Committee on Cancer, Manual for staging cancer, 6th edition.* New York, NY, Springer, 2002, 337-346.
5. Yossepowitch O, Engelstein D, Konichezky M, Sella A, Livne PM, Baniel J. Bladder neck involvement at radical prostatectomy: positive margins or advanced T4 disease? *Urology.* 2000; 56 (3): 448-52.
6. Yossepowitch O, Sircar K, Scardino PT, Ohori M, Kattan MW, Wheeler TM, Reuter VE. Bladder neck involvement in pathological stage pT4 radical prostatectomy specimens is not an independent prognostic factor. *J Urol.* 2002; 168 (5): 2011-5.
7. Dash A, Sanda MG, Yu M, Taylor JM, Fecko A, Rubin MA. Prostate cancer involving the bladder neck: recurrence-free survival and implications for AJCC staging modification. *American Joint Committee on Cancer. Urology.* 2002; 60 (2): 276-80.

# Prostatectomies radicales rétropubiennes, coelioscopiques et robot-assistées ; comparaison des suites post-opératoires et des résultats anatomopathologiques ; à propos de 86 prostatectomies

**Dr X. Durand, Dr Ch. Vaessen, Pr M.O. Bitker**

Service d'Urologie et Transplantation Rénale  
G.H.U. Pitié-Salpêtrière, Paris

## Objectif

Étude rétrospective visant à comparer les résultats postopératoires respectifs de prostatectomies radicales rétropubiennes, coelioscopiques et robot assistées, en terme de technique chirurgicale, de résultats carcinologiques immédiats et fonctionnels sur la continence.

## Matériels et méthodes

Entre mai 2005 et septembre 2006, 86 prostatectomies consécutives sont réalisées par 2 opérateurs experts dans un même centre.

Trois groupes de patients sont identifiés : prostatectomies radicales rétropubiennes voie ouverte (RPRP n=29), prostatectomies radicales laparoscopiques (PRL n=23), prostatectomies radicales coelioscopiques robot assistées (Da Vinci Intuitive Surgical) (PRLRA n=34).

Rétrospectivement, les groupes de patients ont été comparés quant à leur âge, les caractéristiques biopsiques et cliniques de leur cancer prostatique (PSA préopératoire, Gleason, pourcentage de biopsies positives / nombre biopsies totales, pTNM).

Les données per et post-opératoires prises en compte sont : le temps opératoire, les pertes sanguines, les complications per et postopératoires, la durée de sondage et d'hospitalisation.

Les résultats carcinologiques (marges positives sur la pièce, PSA 1 mois et 6 mois) et fonctionnels (continence à 6 mois) ont été recueillis par questionnaires téléphoniques. La continence a été définie pour cette étude comme l'absence de port de protection utile par le patient.

## Résultats (fig 1)

### Populations

Aucune différence significative n'a été mise en évidence par l'analyse séparée des 3 populations étudiées, les rendant comparables. L'âge moyen des patients est respectivement pour les groupes PRRP, PRL, PRLRA de 61,1 ,66,1 et 62 ans. Le PSA préopératoire moyen est de 7,03 ,9,53 et 6,97. Le pourcentage de carottes biopsiques comportant un contingent carcinomateux est de 34,3 ,22,68 et 20,1%. Le Gleason moyen sur la pièce opératoire est de 6,2 ,6,7 et 6,1 (fig 2). La repartition des tumeurs selon la classification pTNM est détaillée pour chacun des groupes (fig 3).

### Technique chirurgicale

Les durées d'hospitalisation des patients sont équivalentes : respectivement de 4,85 ,4,91 et 4,41 jours. La durée de sondage est significativement plus élevée pour le groupe PRRP par rapport aux voies laparoscopiques (13,7 vs 6,4 et 6,87j) expliquée par des raisons de protocoles opératoires. Les pertes sanguines sont significativement plus élevées concernant les prostatectomies rétropubiennes (782 ml vs 147 et 307). A noter une différence significative entre PRL et PRLRA au bénéfice de la laparoscopie conventionnelle. Les durées opératoires des 3 groupes sont comparables : 186, 166,75 et 186,32 mn (fig 4). Une complication peropératoire par plaie épigastrique est rapportées dans le groupe PRLRA (2,9%). Les taux de complications postopératoires sont de 10% (2 lymphocèles, 1 orchite et une fuite anastomotique) pour le groupe PRRP, de 4,34% (1 rétention d'urines) pour le groupe PRL et de 5,8% (1 hémopéritoine et 1 rétention d'urines).

	PR RP n=29			PRL N=23			PRL RA N=34		
Age moy (ans)	61,1			66,1			62,2		
PSA moy (ng/ml)	7,03			9,53			6,97		
Nb BP+ / nb total BP	34,3%			22,68%			20,1%		
Gleason	14(3+3)	4(3+4) 2(4+3)	0	15(3+3)	6(3+4) 1(4+3)	1(4+4) 1(5+4)	24(3+3)	5(3+4) 3(4+3)	1(4+4)
Gleason moyen	6,2			6,78			6,1		
pTNM	14(T2)	4(T3a)	2(T3b)	17(T2)	5(T3a)	1(T3b)	31(T2)	3(T3a)	0
<b>Résultats technique chirurgicale</b>									
Durée d'hospit (j)	4,85			4,91			4,41		
Durée de sondage (j)	13,75			6,43			6,87		
Cpk perop	0			0			5,8%		
Cpk postop	10%			4,1%			5,8%		
Pertes sanguines (ml)	782,5			1478			30735		
Durée opératoire (mn)	186			166,75			186,32		
<b>Résultats carcinologiques</b>									
Marges positives	10% (n=3)			4,34% (n=1)			14,7% (n=5)		
PSA 1 mois dosable									
PSA 6 mois dosable									
<b>Résultats fonctionnels</b>									
Continence 6 mois									

Figure 1

### Résultats carcinologiques précoces

Le taux de marge positive est plus élevé dans le groupe PRLRA, significativement par rapport au groupe PRL (14,7% vs 4,3%), non significativement par rapport au groupe PRLRA (10%).

Au sein des PRRP, les 3 marges survinrent pour 3 tumeurs pT3b, pT3a et pT2c toutes inférieures à 10mm. Le taux de marges sur pT2 est donc de 3,4%. Le patient porteur de la tumeur pT3b a présenté un PSA dosable à 1 mois (0,16) et a bénéficié d'une radiothérapie externe complémentaire.

Au sein de groupe PRL, 1 marge est rapportée sur une tumeur pT3b, les taux de PSA à 1 et 6 mois pour ce patient restent indosables.

Pour le groupe PRLRA, le taux de marges est 14,7%, soit 5 marges toutes inférieures à 10mm pour 1 pT3b, 1pT3a, 2pT2c et 1pT2b. Le taux de marges en pT2 est de 8,8%.

### Continence

Le pourcentage de patients n'utilisant pas de protection à 6 mois postopératoire est respectivement pour les PRRP, PRL et PRLRA de 70,8%, 96,8% et 85,3%. Plus de 60% des patients continents dans le groupes laparoscopique l'ont été dans le premier mois.

### Conclusion

Durée de sondage, pertes sanguines et continence à 6 mois, ressortent comme item en faveur de la voie laparoscopique, plus clairement pour la coelioscopie conventionnelle que pour la laparoscopie robot assistée. En revanche, les résultats anatomopathologiques sont plus nuancés : le taux de marge supérieur dans le groupe PRLRA est plus élevé, cette étude n'a néanmoins pas pour objet de juger de la significativité clinique de ces marges.

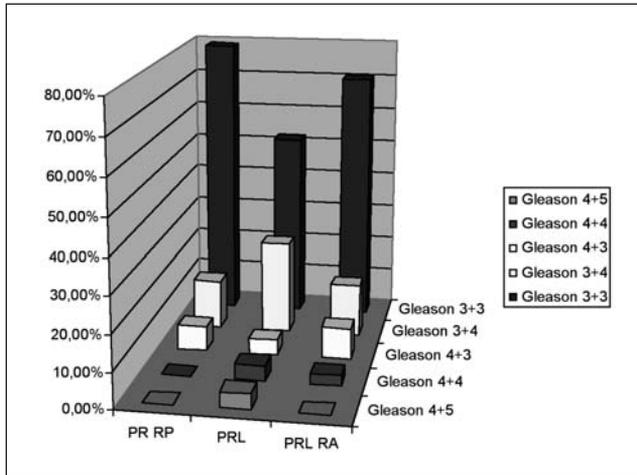
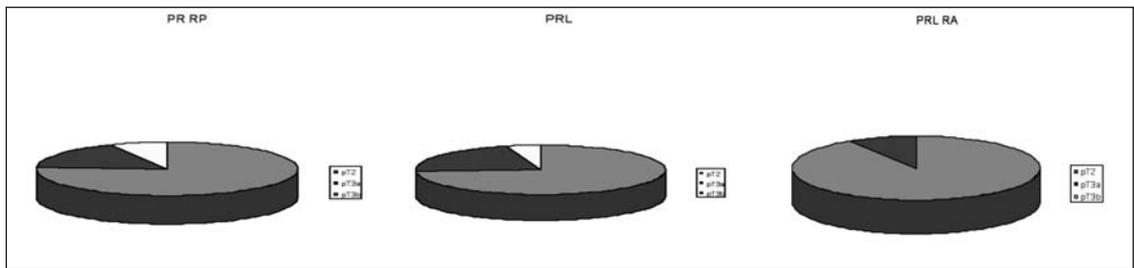


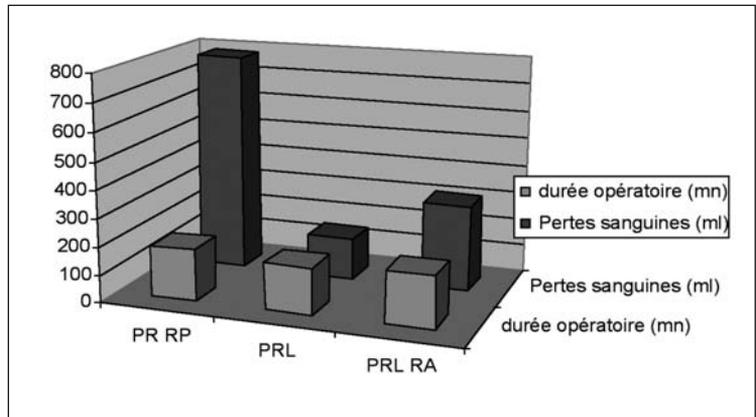
Figure 2

Figure 3

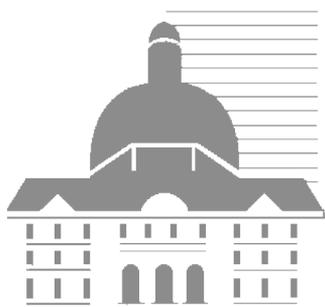


## Références

1. Toohar R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol.* 2006 Jun; 175(6): 2011-7.
2. Hegarty NJ, Kaouk JH. Radical prostatectomy: a comparison of open, laparoscopic and robot-assisted laparoscopic techniques. *Can J Urol.* 2006 Feb; 13 Suppl 1:56-61.
3. El-Hakim A, Tweari A. Robotic prostatectomy - a review. *MedGenMed.* 2004 Oct 25; 6(4):20.
4. Artibani W, Grosso G, Novara G, Pecoraro G, Sidoti O, Sarti A, Ficarra V. Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol.* 2003 Oct; 44(4):401-6.
5. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol.* 2003 May; 169(5): 1689-93.
6. Salomon L, Levrel O, de la Taille A, Anastasiadis AG, Saint F, Zaki S, Vordos D, Cicco A, Olsson LE, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol.* 2002 Aug; 42(2): 104-10; discussion 110-1.







Chapitre 10

# **Pédiatrie, lithiase**

# Prise en charge du reflux vésico-urétéral de l'enfant

Pr G. Audry

Le reflux vésico-urétéral est l'uropathie la plus fréquente chez l'enfant. Sa prise en charge vise à préserver les reins, mais également à s'assurer de la disparition du reflux. Les circonstances diagnostiques sont au nombre de deux : **la pyélonéphrite aiguë** reste le mode de découverte le plus fréquent (environ 80%) ; **la détection d'une dilatation pyélique sur les échographies anténatales** peut correspondre à un reflux, en particulier lorsqu'elle est variable sur les échographies successives ou qu'elle s'associe à une dilatation urétérale, à une asymétrie de taille des reins ou à des antécédents familiaux de reflux [1, 2].

**La cystographie rétrograde** reste l'examen de référence dans le diagnostic du reflux. La cystographie isotopique trouve sa place en cas de suspicion de reflux intermittent, c'est-à-dire, en pratique, en présence de pyélonéphrites aiguës répétées sans reflux mis en évidence par la cystographie classique. Le retentissement sur le haut appareil urinaire peut être apprécié par plusieurs examens qu'il faut prescrire avec discernement. **L'échographie urinaire** fait partie du bilan initial. Elle apprécie la taille des reins, l'aspect des cavités et du parenchyme, sur lequel elle ne détecte que des anomalies marquées. **L'urographie Intra-veineuse** a perdu de sa valeur Elle n'est indiquée d'emblée qu'en cas de suspicion de duplication en échographie. Elle est jugée indispensable avant une intervention chirurgicale pour reflux par certains chirurgiens. **La scintigraphie au DMSA** est le meilleur examen pour détecter les cicatrices rénales, qu'elles soient post-infectieuses ou dysplasiques (congénitales). Cependant, elle est inutile dans les reflux de bas grade et doit être réservée aux reflux avec dilatation.

La possibilité de disparition spontanée du reflux dit "primitif" est une notion essentielle pour établir le programme thérapeutique. Elle est dûe à la fois à la maturation du méat et à l'amélioration du régime de pression vésicale. Cette disparition est d'autant plus probable que l'enfant est jeune, que l'uretère est fin et le rein sus-jacent intact. Les chances de disparition du reflux, maximales dans les trois premières années de vie, s'amenuisent avec le temps [4, 5]. Les reflux 'secondaires' ne peuvent être envisagés ici.

## Le traitement médical

### ♦ *Antibioprophylaxie*

Hormis la phase de pyélonéphrite aiguë qui justifie un traitement antibiotique double, synergique et parentéral durant quelques jours, une antibioprophylaxie au long cours est ensuite entreprise jusqu'à la disparition spontanée ou chirurgicale du reflux. Il s'agit d'une monothérapie administrée en une prise quotidienne, de préférence chez les grands enfants, à une posologie nettement inférieure à la posologie curative (25% à 30%), en utilisant soit un antibiotique en traitement continu, soit deux antibiotiques par alternance de 15 jours. Les principaux antibiotiques utilisés au long cours chez l'enfant sont le Cotrimoxazole (Bactrim), le Céfaclor (Alfatil), la Nitrofurantoïne (Furadantine ou Furadoïne), le Pivmécillinam (Sélexid) et l'acide nalidixique (Négram) ; Cependant, une étude prospective est nécessaire pour évaluer l'efficacité de l'antibioprophylaxie chez l'enfant, qui n'a jamais été formellement prouvée.

### ◇ *Education mictionnelle et défécatoire*

Il s'agit avant tout de donner de bonnes habitudes mictionnelles, sans hésiter à rentrer dans les détails : mictions régulières et programmées (par exemple : à chaque récréation, avant et après chaque repas), uriner dans de bonnes conditions en prenant son temps, sans pousser, et -pour les filles- en écartant bien les cuisses, ce qui nécessite de retirer complètement la culotte.

Utilisation de parasympholytiques (Ditropan, Driptane) en cas d'immatrité vésicale : traitement habituellement de deux comprimés par jour, répartis dans le nyctémère, devant être prolongés environ 9 mois avec une diminution progressive de la posologie.

Le traitement d'une constipation est essentiel : vérifier les habitudes alimentaires (excès de friandises, défaut de fruits et légumes), boissons abondantes, activités sportives et, éventuellement, médication per-os (Lansoyl, Duphalac).

### ◇ *Hygiène périnéale*

• *Chez la fille* : c'est rappeler l'importance d'une bonne hygiène vulvaire, d'une toilette périnéale d'avant en arrière et après chaque défécation, autant que possible, une toilette à l'eau de l'anus.

• *Chez le garçon* : l'état du prépuce se trouve impliqué, c'est-à-dire : sa présence ou non, d'éventuelles adhérences préputiales, un décalottage régulier ou non. De nombreux auteurs, notamment anglosaxons, recommandent une circoncision en cas de reflux. En fait, à l'heure actuelle, on ne sait pas si une circoncision a un effet préventif supérieur à un décalottage préputial régulier avec nettoyage à l'eau. En pratique, pour un garçon sujet à des pyélonéphrites malgré une antibioprofylaxie, il faut s'assurer de l'hygiène du gland, qui peut être obtenue soit par un décalottage régulier après libération d'adhérences, soit par une circoncision.

## Indications chirurgicales

Elles ne font pas l'unanimité, mais sont devenues plus sélectives (seuls les reflux primitifs sont envisagés ici) :

• *La récurrence de pyélonéphrite aiguë malgré le traitement antiseptique* : on ne peut pas assister passivement à la répétition des épisodes infectieux fébriles. Encore faut-il être certain qu'il s'agit

bien d'une pyélonéphrite aiguë et non d'une cystite bactérienne ou d'une simple souillure sur l'ECBU (qui n'est demandé qu'en cas de fièvre inexpliquée et non systématiquement), et que le traitement médical est bien suivi.

- *Le reflux persistant* : l'âge auquel on se décide à opérer un reflux persistant et bien toléré est très variable selon les auteurs, allant de 2 à 4 ans, voire plus. Certains choisissent, chez le grand enfant, d'interrompre le traitement antiseptique et de n'intervenir qu'en cas de pyélonéphrite aiguë. Personnellement, je crois raisonnable de se décider entre l'âge de 3 et 4 ans, car il faut avoir à l'esprit qu'une intervention anti-reflux est techniquement plus difficile à partir de 6-8 ans, et sans doute psychologiquement plus éprouvante. Il apparaît trop incertain de laisser en place un reflux chez une fille, sachant que -chez la femme enceinte- le risque de pyélonéphrite aiguë est augmenté par la présence d'un reflux. C'est seulement chez le garçon que l'abstention définitive peut se discuter pour un reflux de faible grade qui ne s'infecte pas.
- *Les reflux de grade V* sont en règle opérés rapidement, étant donné leur faible taux de disparition spontanée.
- *La signification pronostique du reflux intra-rénal*, qui était classiquement une indication opératoire "d'emblée", doit être réévaluée.
- *La fiabilité de la famille pour un traitement antiseptique au long cours* est un élément à prendre en compte

## Les techniques chirurgicales

### ◇ *La réimplantation urétéro-vésicale à vessie ouverte*

L'intervention de Cohen (abord intra-vésical de l'uretère avec trajet sous-muqueux transversal au niveau du trigone), très sûre, est l'intervention de référence. Un abord extra-vésical, dispensant d'ouvrir la vessie, est possible (technique de Lich-Gregoir). En cas de dilatation urétérale nette, un modelage (c'est-à-dire la réduction du calibre du segment terminal de l'uretère) est nécessaire. La durée d'hospitalisation est d'environ 4 jours. En cas de reflux sur uretère fin, le taux de succès est de l'ordre de 99%. Un échec peut être le fait d'un uretère initialement dilaté, d'une réimplantation sur

une vessie à paroi épaisse ou encore d'une réimplantation sur très petite vessie chez un enfant de moins d'un an, qui doit donc être évitée. Un reflux persistant peut parfois disparaître dans l'année suivant l'intervention ; en revanche, un obstacle organique doit être levé sans délai. La réimplantation par vidéochirurgie intra-vésicale, les instruments étant placés au travers de la paroi abdominale dans la vessie, est en évaluation.

### ◇ *Le traitement endoscopique*

Il consiste, sous anesthésie générale, à implanter par ponction une masse inerte sous la muqueuse de l'orifice urétéral pour en diminuer la béance et créer un appui postérieur contre lequel s'exerce la pression intra-vésicale). Différents produits peuvent être injectés par voie endoscopique : le *Macropastique\** est constitué de particules de silicone ; le *Deflux\**, d'apparition récente, a l'avantage d'être d'origine synthétique (dextranomère réticulée et acide hyaluronique) et lentement dégradable en 4 années environ. Les avantages du traitement endoscopique tiennent à la courte hospitalisation, qui peut même être ambulatoire, et à l'absence de cicatrice. En revanche, ses résultats sont moins fiables que la chirurgie 'ouverte' ; ils varient selon le grade du reflux (environ 85% pour les grades I à III et 50% pour les grades IV et V), son étiologie, le produit utilisé et l'expérience de l'opérateur. Une étude française multicentrique utilisant le *Macopastique\** [6] montre que près de 80% des patients ont un bon résultat à long terme, entre 5 et 7 ans, au prix d'une deuxième injection pour environ 10% d'entre eux. Bien qu'il n'y ait pas de consen-

sus actuellement, il apparaît logique de proposer un traitement endoscopique aux reflux de bas grade sur uretère simple chez le grand enfant. A l'inverse, en cas de reflux avec dilatation ou sur duplicité, d'autant qu'il s'agit d'un nourrisson, la réimplantation chirurgicale, qui offre régulièrement et durablement les meilleurs résultats, est préférable.

### *Bibliographie*

- 1). Audry G, Oro H, Morsi H, Ghorbel S. Le reflux du nouveau-né et du nourrisson. Dans 'Reflux vésico-urétéral de l'enfant et malformations vésicales', Monographie du Collège National de Chirurgie Pédiatrique, éd. Sauramps Médical, 2002: 59-70.
- 2). Bouachrine H, Lemerle J, Didier F, Schmitt M. 'A follow-up study of pre-natally detected primary vesico-ureteric reflux : a review of 61 patients'. *Brit J Urol*. 1996 ; 78: 936-939.
- 3). Sillen U, Hjalmas K, Aili M, Bjure J, Hansson S. 'Pronounced detrusor hypercontractility in infants with gross bilateral reflux'. *J Urol*, 1992; 1848: 598.
- 4). Assael BM, Guez S, Marra G, et al. Congenital reflux nephropathy : a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Brit J Urol*, 1998 ; 82 : 252-257.
- 5). Mclorie GA, Mckenna PH, Jumper BM, Churchill BM et al. 'High grade vesicoureteral reflux: analysis of observational therapy'. *J Urol*, part 2, 1990; 144: 537-540.
- 6). Dodat H, Aubert D, Chavrier Y et al. 'Reflux vésico-urétéral chez l'enfant : résultats à long terme du traitement endoscopique par injection de *Macropastique\**'. *Prog Urol* 2004 ; 14 : 380-384.

# Le bilan métabolique des patients lithiasiques : quand, comment et pourquoi ?

**Olivier Traxer**

Hôpital Tenon. Service d'Urologie. Paris

## Introduction

Jusqu'à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, la lithiase urinaire était essentiellement vésicale, constituée de purines et de phosphate de calcium et touchait principalement les jeunes garçons. Aujourd'hui, elle est de siège rénal, oxalo-calcique dans près de 80 % des cas et concerne environ 2 hommes pour une femme entre 20 et 60 ans. La lithiase rénale est devenue une maladie des civilisations d'abondance et son incidence est en augmentation constante dans les pays industrialisés. La prévalence de la lithiase rénale dans la population générale varie selon les pays, mais on peut retenir le chiffre de 10 %. Les avancées technologiques et les découvertes scientifiques de ces 20 dernières années ont mis à jour un nouvel arsenal thérapeutique, dominé par la lithotritie extracorporelle et l'endo-urologie, qui a supplanté sans concession la chirurgie à ciel ouvert et diminué de façon spectaculaire la mortalité et la morbidité liées à la lithiase. Si les techniques et les indications du traitement urologique se sont modernisées et affinées, elles n'ont pas pour autant permis de prévenir la récurrence lithiasique. Le coût engendré par cette prise en charge thérapeutique constitue un véritable problème de santé publique et est directement lié au caractère récidivant de la lithiase rénale.

Depuis 20 ans, les concepts du traitement médical et de la prévention de la lithiase rénale se sont considérablement modifiés. Ils reposent sur une enquête étiologique systématique et indispensable pour chaque patient lithiasique. Elle comprend l'analyse du calcul et la recherche des facteurs de risque lithogène à partir des données cliniques, radiologiques et biologiques.

## *Les buts de cette enquête sont multiples :*

- Identifier la nature de la lithiase
- Rechercher une maladie favorisante (lithiase secondaire, calcique ou urique)
- Rechercher les facteurs de risque nutritionnels, métaboliques et environnementaux
- Rechercher une anomalie anatomique favorisante
- Définir les bases rationnelles du traitement préventif adapté à chaque patient.

**L'exploration de première intention s'adresse à tout patient lithiasique y compris en cas de premier calcul.** Elle doit être réalisée en externe, à distance (4 à 6 semaines) de toute manifestation clinique (colique néphrétique) ou manœuvre thérapeutique (lithotritie extra-corporelle, endoscopie ou chirurgie). Enfin, elle doit être réalisée dans les conditions habituelles d'activité et d'alimentation du patient.

En cas de néphrocalcinose, de rein unique, de lithiase multiple, bilatérale, récidivante et chez l'enfant, **une exploration approfondie (deuxième intention)** doit compléter celle de première intention.

## Exploration de première intention

### Nature de la lithiase

L'analyse de la nature du calcul est l'élément le plus important de l'enquête étiologique.

- Si le calcul n'a pas été récupéré (50 % des cas), on se base sur la **crystallurie des urines**.
- Si le calcul a été récupéré, **il doit être analysé** et non remis au patient en guise de trophée ou de souvenir.

De nos jours, l'analyse chimique des calculs est insuffisante et doit être abandonnée. C'est l'**analyse morpho-constitutionnelle** qui est désormais l'examen de référence. Elle associe une analyse optique à la loupe binoculaire et une analyse physique pour identification moléculaire et cristalline des constituants du calcul.

- L'observation à la loupe binoculaire recherche le noyau du calcul (zone de nucléation), définit sa morphologie et guide les prélèvements pour l'analyse physique.
- En Europe, la **spectrophotométrie infra-rouge** représente la technique d'analyse physique de référence. Elle est disponible dans près de 25 laboratoires en France et permet d'identifier les espèces cristallines en présence et leurs proportions (classification du laboratoire CRISTAL de l'hôpital Necker-Paris).

L'analyse morpho-constitutionnelle des calculs permet de reconnaître de façon fiable et rapide des espèces cristallines rares et spécifiques de contextes lithogènes particuliers. C'est le cas des calculs de 2,8-dihydroxyadénine (déficit homozygote en adénine phosphoribosyl transférase), xanthique (déficit congénital ou acquis en xanthine déshydrogénase), médicamenteux (indinavir) ou de cystine (cystinurie homozygote).

Enfin, une seule analyse morpho-constitutionnelle est suffisante pour un patient donné.

### Facteurs de risque lithogène

#### Renseignements cliniques

L'interrogatoire permet de rechercher l'essentiel des facteurs de risque.

Il retrace *l'histoire lithiasique, les antécédents personnels et familiaux, les facteurs environnementaux et les habitudes alimentaires.*

#### *L'histoire lithiasique*

- L'âge de début (le jeune âge est en faveur d'une maladie métabolique héréditaire)
- La chronologie des épisodes lithiasiques
- Le côté des coliques néphrétiques
- Le nombre de calculs expulsés
- La notion d'hématuries, d'infections urinaires à répétition fébriles ou non
- Les interventions urologiques (date et type)
- L'**activité lithiasique**, qu'elle soit **urologique** (fréquence des manifestations cliniques) ou **métabolique** (nombre de nouveaux calculs ou

augmentation de volume sur 2 ans). La réalisation d'un schéma localisant les calculs, leur taille et leur évolution dans le temps est utile.

#### *Les antécédents personnels (pathologies favorisant la lithiase)*

- Hypothyroïdie
- Acromégalie
- Crise de goutte
- Maladies auto-immunes
- Maladies intestinales :
  - Iléite, insuffisance pancréato-biliaire, malabsorption intestinale ou résection iléale favorisant la lithiase oxalo-calcique
  - Colite ou iléostomie favorisant la lithiase urique
- Maladies induisant une hypercalciurie :
  - Avec hypercalcémie : hyperparathyroïdie primaire, sarcoïdose, myélome, néoplasie avec syndrome paranéoplasique.
  - Sans hypercalcémie : immobilisation prolongée, maladie de Paget, hyperthyroïdie, hypercorticisme.

#### *Les antécédents familiaux*

- Présents dans 20 à 40 % en cas de lithiase urique ou calcique primitives.
- Pour établir le diagnostic et définir les sujets à risques en cas de maladie lithiasique à transmission génétique connue (cystinurie, syndrome de Lesh-Nyhan, xanthinurie familiale).

#### *Les facteurs environnementaux*

- Travail en ambiance surchauffée
- Activité sportive
- Séjour en pays chauds
- Immobilisation prolongée (source d'hypercalciurie)
- Modification de l'alimentation
- Volume quotidien des urines
- Prise de médicaments lithogènes

#### *Les habitudes alimentaires*

L'enquête alimentaire doit renseigner sur les habitudes présentes plusieurs mois avant la découverte des calculs. Les données de cette enquête sont essentielles car les déséquilibres ou les excès alimentaires et plus encore le défaut de boisson constituent les facteurs principaux de la lithiase calcique primitive.

- Nature et type des boissons :
  - Eau riche en calcium (Vittel, Contrex, Badoit, Perrier, Salvetat)
  - Eau pauvre en calcium (Volvic, Evian)
  - Boissons riches en citrate de potassium (jus d'orange, citron, pamplemousse)

## Le bilan métabolique des patients lithiasiques : quand, comment et pourquoi ?

- Boissons sucrées (intolérance aux hydrates de carbone favorisant la lithiase calcique et urique).
- Apports quotidiens en :
  - Calcium (fromage, lait, yogourts, glace)
  - Protéines animales (viandes, poissons, volailles, oeufs)
  - Bases puriques (charcuterie et abats)
  - Sel
  - Oxalates (chocolat, thé, épinards, rhubarbe, betterave rouge, oseille, bettes, brocoli...)

### Renseignements biologiques

- L'exploration biologique des facteurs de risque de la lithiase doit être réalisée en externe dans les conditions habituelles d'activité et d'alimentation du patient. Idéalement, elle est guidée par les résultats de l'analyse morpho-constitutionnelle et est débutée 6 à 8 semaines après un épisode lithiasique ou une manœuvre thérapeutique.
- Les examens à demander en première intention sont peu nombreux et d'un coût modéré (tableau 3). Ils recherchent les principales anomalies lithogènes et évaluent les habitudes alimentaires (apports protidiques et de sel).
- Ils comportent :
  - Une collection des urines de 24 heures effectuée au mieux le week-end (samedi au dimanche soir) sur un bocal décalcifié
  - Une prise de sang le matin à jeûn (lundi)
  - Un échantillon d'urines le matin au réveil (lundi)

- La créatininurie des 24 heures est constante pour un individu donné. Elle permet de vérifier que la collection des urines de 24 heures a été correctement effectuée en comparant la créatininurie mesurée à la valeur théorique calculée selon les formules suivantes. Elle dépend du poids, du sexe, de l'âge et de la masse musculaire de l'individu.
  - Homme :  $177 \text{ à } 230 \mu\text{mol/kg}$  (20 à 26 mg/kg) ou  $28 \text{ mg} - 0.17 \times \text{âge}$
  - Femme :  $124 \text{ à } 195 \mu\text{mol/kg}$  (14 à 22 mg/kg) ou  $22 \text{ mg} - 0.11 \times \text{âge}$

- **L'hypercalciurie est l'anomalie métabolique la plus fréquemment rencontrée en cas de lithiase calcique et justifie à elle-seule une exploration approfondie.**

- En multipliant le débit de l'urée urinaire exprimé en mmol/l par 0.21 (ou 3.5 si exprimé en g/j), on obtient l'apport total de protéines animales en g/jour. Au delà de 1 g/kg/j, l'apport en protéines est considéré comme excessif.

- La diurèse nocturne est considérée insuffisante si la densité urinaire au réveil est supérieure à 1025. Il est alors conseillé de mieux répartir la prise de boissons au cours de la journée en favorisant les prises au coucher ou au moment des réveils nocturnes.

### Exploration de deuxième intention

- Elle est réalisée en milieu spécialisé.
- Elle est indispensable en cas :
  - de lithiase multiple, bilatérale ou récidivante
  - de néphrocalcinose
  - chez l'enfant
  - de rein unique
  - d'insuffisance rénale
  - d'intervention urologique
  - d'anomalies du bilan de première intention (hypercalcémie, hypercalciurie)
  - d'échec des mesures de réajustement diététique
- Elle comporte l'ensemble des examens de première intention auxquels s'ajoutent :
  - Ionogramme sanguin : dépistage d'une acidose hyperchlorémique
  - Protides totaux : recherche d'une hyperprotidémie : hypergammaglobulinémie
  - Glycémie : recherche d'une intolérance aux hydrates de carbone

Urines de 24 hrs (samedi au dimanche soir)	Sang (lundi matin)	Urines du réveil (lundi matin)
Créatinine	Créatinine	Densité
Calcémie	Calcium	pH par pHmètrie
Acide urique	Acide urique	Cristallurie
Urée	Glycémie à jeun	Bandelette urinaire et/ou ECBU
Sodium		
Volume		

Tableau 3 : examens de première intention

- Les examens de première intention sont interprétés en terme de débit par 24 heures (importance du volume de la diurèse). Les résultats sont résumés dans le tableau 4.

Paramètres	Seuil	Orientation étiologique
Calcémie	> 2.61 mmol/l	Hyperparathyroïdie primaire Sarcoïdose Intoxication à la vitamine D Myélome Syndrome paranéoplasique
Calciurie	> 0.1 mmol/kg/j (> 4 mg/kg/j) > 3.8 mmol/l	Hypercalciurie de débit Hypercalciurie de concentration
Uricurie	> 5 mmol/j > 2.5 mmol/l	Hyperuricurie de débit Hyperuricurie de concentration
Urée urinaire	> 5.5 mmol/kg/j	Apport en protéines > 1 g/kg/j
Natriurèse	> 150 mmol/j	Apports en sel > 9 g/j
Diurèse	< 2 litres/j	Dilution insuffisante
Densité	> 1025 g/l	Diurèse nocturne insuffisante
PH	> 6.5  < 5.2	Acidose tubulaire distale Lithiase phospho-calcique Lithiase d'infection (uréase) Lithiase urique ou oxalo-urique

Tableau 4 : l'interprétation des examens de première intention

- Phosphatémie (normale : 0.85 à 1.31 mmol/l)
- PTH intacte (par radioimmunologie, 10 à 55 pg/ml) : en cas d'hypercalcémie, à la recherche d'une hyperparathyroïdie primaire (3 à 5 % des cas de lithiase calcique)
- Urines de 24 heures :
  - Hyperoxalurie : > 0.5 mmol/ jour
  - Hypocitraturie : < 1.5 mmol/jour
  - Hypomagnésurie : < 3.5 mmol/jour
  - Protéinurie, phosphaturie et glycosurie
- Explorations dynamiques :
  - Test de Pak : calcul du rapport de la calciurie sur la créatininurie à jeûn puis après prise orale de 1 gramme de calcium chez un patient soumis à un régime pauvre en calcium et sodium. Il permet de distinguer les hypercalciuries par hyperabsorption intestinale des hypercalciuries par fuite rénale.
  - Epreuves d'acidification des urines : recherche d'une acidose tubulaire distale incomplète.

## Conclusion

L'enquête étiologique de première intention se réalise en **externe**, elle est **simple** et peu **coûteuse**. Elle repose avant tout sur l'analyse morpho-constitutionnelle du calcul par **spectrophotométrie infra-rouge**. La récupération du calcul après expulsion spontanée ou traitement urologique doit être une priorité pour le patient et le praticien.

En cas de lithiase complexe, l'**exploration de deuxième intention** doit se réaliser en milieu spécialisé

La mise en évidence des facteurs de risques de la lithiase rénale permet d'instaurer les mesures de **réajustement diététique** et au besoin un traitement médicamenteux.

- Enfin, les succès remportés par la lithotritie extracorporelle et l'endourologie ne doivent pas faire oublier que la prévention de la lithiase rénale est la meilleure arme contre la récurrence.

**Prévenir c'est guérir.**

*Mots-Clés : lithiase rénale, spectrophotométrie infra-rouge, métabolisme phospho-calcique.*

## Références

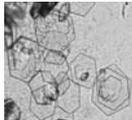
- COMITE DE LA LITHIASSE DE L'AFU (CLAFU). Bilan métabolique d'une lithiase urinaire en pratique courante. Travail commun des néphrologues et urologues du Comité de la Lithiase de l'Association Française d'Urologie. *Prog. Urol.* 1996; 6 : 955-962
- CURHAN GC, WILLET WC, RIMM EB, STAMPEER MJ. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stones. *N Engl J Med* 1993; 12: 833-838
- FINE J, PAK CYC, PREMINGER GM. Effect of medical management and residual fragments on recurrent stone formation following shock wave lithotripsy. *J Urol* 1995; 153: 27-32
- JUNGERS P, DAUDON M, CONORT P. Lithiase rénale. Diagnostic et traitement. 258 pages. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1999
- JUNGERS P, CATHALA N, DUSSOL B, DAUDON M. Traitement médical de la lithiase calcique primitive. *Prog. Urol.* 1999; 9: 38-42
- JUNGERS P, CATHALA N, LACOUR B, DAUDON M. Conduite de l'enquête étiologique de la lithiase urinaire. *Prog. Urol.* 1999; 9: 17-22
- LEMANN J, PLEUSS JA, WORCESTER EM. Urinary oxalate excretion increases with body size and decreases with increasing dietary calcium intake among healthy adults. *Kidney Int.* 1996; 49: 200-208
- LIFSHITZ DA, SHALHAV AL, LINGEMAN JE, EVAN AP. Metabolic evaluation of stone disease patients: a practical approach. *J Endourol* 1999; 13: 669-678
- PAK CYC. Medical management of nephrolithiasis: a new simplified approach for general practice. *Am J Med Sci* 1997; 313: 215-218
- PAK CYC. Kidney stones. *Lancet* 1998; 351: 1797-1801
- PAK CYC, SAKHAE K, FULLER C. Successful management of uric acid nephrolithiasis with potassium citrate. *Kidney Int* 1986; 30: 422-428
- PARIVAR F, LOW RK, STOLLER ML. The influence of diet on urinary stone disease. *J Urol* 1996; 155: 432-438
- PATTARAS JG, MOORE RG. Citrate in the management of Urolithiasis. *J Endourol* 1999; 13: 687-691
- RUMMLA, PEARLE MS, PAK CYC. Medical therapy of calcium oxalate urolithiasis. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 117-133
- 8<sup>e</sup> Conférence de consensus de la société francophone d'urgences médicales. Prise en charge des coliques néphrétiques de l'adulte dans les services d'accueil et d'urgences. 23 avril 1999 - Marseille. *La Presse Médicale* 2000; 29 : 1007-1011
- O. TRAXER. Le bilan métabolique des patients lithiasiques: Quand, Comment et Pourquoi ? *Progrès en Urologie, Formation Médicale Continue*. Volume 10, Décembre 2000, N° 1 : 3-10.
- O. TRAXER, M. SAFAR, M. DAUDON, F. PAILLARD, J.P. HAYMMANN. Syndrome métabolique et lithiase rénale : mise au point. *Prog. Urol.* 2006.

# Cystinurie

**Pierre Conort, Isabelle Tostivint**  
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

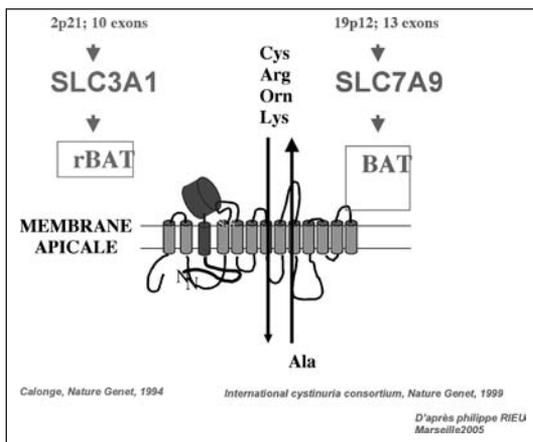
Maladie rare (7000 à 9000 patients en France), la cystinurie est pourtant importante à connaître pour les urologues car elle n'est pas exceptionnelle, représentant 1 à 2 % des calculs de l'adulte et 5 à 10 % des calculs de l'enfant. Sa fréquence est variable selon les pays (de 1 pour 2 500 en Israël, à 1 pour 100 000 en Suède) en France l'incidence est de 1 pour 20 000 environ. Elle se manifeste parfois dès l'enfance mais le plus souvent lors de la deuxième et troisième décennie.

La cystinurie est liée à une anomalie des transporteurs (intestinal et tubulaire) des acides aminés dibasiques : cystine, arginine, lysine et ornithine. L'excrétion de cystine est inférieure à 40 mg/jour chez l'adulte, ce taux passe à plus de 600 mg/jour chez l'adulte dans les formes pathologiques aboutissant à la formation de cristaux, typiquement hexagonaux (photo). La cystinurie est une maladie exposant les patients à un taux de récurrence de calculs très important.



## Génétique

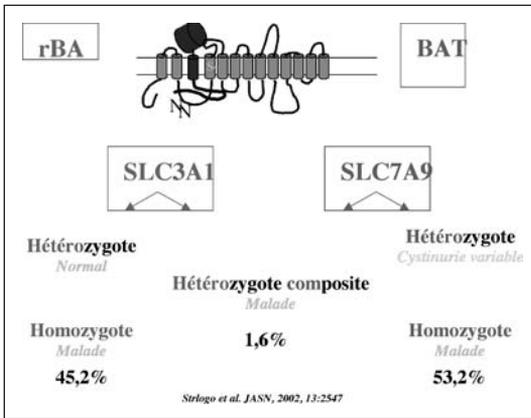
La pathologie est liée à une anomalie héréditaire autosomique, le plus souvent récessive. Il existe en fait 3 types de cystinurie. Le gène du type I est localisé sur le chromosome 2 (2p16.3) et identifié comme SLC3A1. Les types II et III sont actuellement considérés comme relevant de mutations différentes d'un autre gène, SLC7A9, localisé sur le chromosome 19 dans la région 19q13.1 (cf schéma). L'anomalie porte sur des transporteurs au niveau de la membrane apicale des cellules du néphron qui assurent une réabsorption des 4 acides aminés dibasiques en échange de l'alanine. Selon la perte de fonction d'un des transporteurs ou des deux, et du caractère hétérozygote ou homozygote, il est possible de retenir 4 formes pathologiques (voir tableau). La forme hétérozygote portant sur le transporteur rBAT entraîne une excrétion de cystine modérée et il n'y a donc pas, chez les hétérozygotes, de lithiase urinaire récidivante. Dans les autres situations pathologiques, la lithiase récidivante est classique et survient à un âge moyen de 20 ans avec dans un tiers des cas des manifestations dès l'âge de 10 ans, comme l'a montré l'enquête nationale du CLAFU portant sur 387 adultes et 13 enfants. La quantité de cystine excrétée par les homozygotes des 3 types est constamment supérieure à 1600  $\mu\text{mol/j}$  (400 mg/j) donc suffisante pour entraîner la formation des calculs de cystine ; ce débit est habituellement que de 600 à 1400 mg/j. Les hétérozygotes du type II peuvent excréter une quantité de cystine avoisinant 1500  $\mu\text{mol/l}$  (375 mg/l). Les hétérozygotes de type I et III ont une excrétion urinaire de cystine plus basse et ne deviennent pas lithiasiques. Le tableau ci-après résume les différents types génétiques.



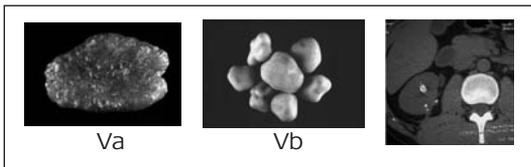
Type	Cystinurie	Cystinurie	Charge orale cystine		
	Homozygote	Hétérozygote	Cystine	Lysine	Arginine
I	+++ (>600 mg/j)	0	0	0	0
II	+++ (>600 mg/j)	++ 400-600 mg/j	/	0	0
III	+++ (>600 mg/j)	±	/	/	/

cystinique était connue pour son évolution dramatique potentielle vers l'insuffisance rénale terminale. Au cours des deux dernières décennies d'importants progrès médicaux et chirurgicaux ont ouvert de nouveaux espoirs pour ces patients multirécidivistes. La prise en charge médicale, néphrologique et diététique, est bien codifiée mais à l'évidence peu connue et mal appliquée. L'objectif de la prise en charge est d'éviter la récurrence, agression répétée pour ces patients souvent jeunes et en activité professionnelle, mais aussi de réaliser les traitements chirurgicaux nécessaires dans les délais les plus brefs et avec les techniques les moins invasives possibles.

Comme l'a montré l'enquête du Comité de Lithiase de l'Association Française d'Urologie (CLAFU), les patients atteints d'une cystinurie sont assez particuliers du fait d'une part de la récurrence fréquente imposant de nombreux gestes urologiques, et d'autre part de la mauvaise observance du traitement médical et du régime. La récurrence dans le temps des crises douloureuses fréquentes aboutit à une démotivation délétère pour le patient voire à un syndrome dépressif net. L'accompagnement et le soutien psychologique sur le long terme sont indispensables dans la prise en charge de cette maladie chronique pour maintenir une observance des règles hygiéno-diététiques malgré leur caractère très contraignant.



**Le diagnostic** de cystinurie repose le plus souvent sur l'analyse d'un calcul, sur la cristallurie (cristaux hexagonaux), sur la classique réaction de Brand (bientôt abandonnée) et sur la chromatographie des acides aminés urinaires (non encore remboursée).



La TDM sans injection permet une appréciation de la topographie précise des calculs. Elle permet une mesure de densité. Habituellement les calculs de cystine sont mesurés entre 500 et 950 UH.

**Traitements**

C'est la récurrence de ces calculs qui fait toute la gravité de cette maladie, estimée à 94% sans traitement médical mais encore à 55% avec une prise en charge médicale habituelle. En effet la lithiase

**Le traitement médical** repose d'abord sur un régime alimentaire pauvre en sel (cotransport Na/cystine) et en méthionine (éviter la morue séchée, la viande de cheval, certains poissons gras, les œufs, par exemple) principal précurseur de la cystine. De plus, afin d'augmenter la solubilisation de la cystine, il faut y associer des boissons abondantes (plus de 3 l par 24 heures selon l'excrétion de cystinurie pour descendre en dessous du seuil de 300mg/l de cystinurie) et une alcalinisation (bicarbonate de sodium et surtout intérêt du citrate de potassium, 6 à 8 g/j) avec des objectifs de pH supérieur à 7,5 pour permettre une meilleure solubilisation de la cystine dans les urines. Ce n'est qu'en cas d'échec, après avoir renforcé ces mesures de base, qu'il faudra faire appel à un traitement par un sulfhydryle. Ce dernier traitement, mis en place par un néphrologue, peut présenter des effets secondaires graves qui nécessitent une surveillance rapprochée. L'efficacité du traitement mé-

### Traitement médical de la cystinurie

Traitement de base  
En cas d'échec : dérivé sulfhydrylé

#### 1. diluer

=> diurèse > 3 l/j (nuit +++)

#### 2 augmenter la solubilité

=> pHu entre 7,5 et 8

HCO<sub>3</sub>Na = 0,2g/Kg/j = 10-16g/j

#### 3 réduire la production

=> moins de méthionine

(œufs, viande, poissons, fromages)

#### Toujours en association avec le traitement de base

- D-pénicillamine 600-1200 mg/j = 2-4 cp

- tiopronine 500-1000 mg/j = 2-4 cp

Donner 50% de la dose le soir

#### Surveillance du traitement :

Consultations x 3 à 4 an

Urines de 24 heures

Volume > 3litres

Cystinurie libre < 200 mg/l

pHu 7,5 à 8

Cristallurie (matin) négative

NFS et protéinurie si sulfhydryles

Echographie rénale + ASP x 2-3 par an

dical doit être régulièrement évaluée au mieux par une cristallurie quantitative, et de façon régulière par une imagerie, en particulier une échographie rénale par exemple tous les trois à quatre mois. Cette surveillance est assurée au mieux par l'équipe urologique et l'équipe néphrologique.

### Les traitements urologiques

Si cette maladie était considérée comme une affection très grave avant les années 1980, c'est que seule la chirurgie à ciel ouvert pouvait permettre de débarrasser les patients des calculs gros et obstructifs. Les interventions itératives sur les reins pouvaient conduire à la néphrectomie. L'insuffisance rénale terminale est rare actuellement. La révolution des traitements urologiques a ouvert de nouvelles perspectives pour ces patients récidivistes. La lithotripsie extracorporelle est apparue initialement comme une solution simple, peu invasive et donc

facilement répétable. Malheureusement, cette technique ne guérit que environ 30% des patients. La fragmentation est parfois grossière. Un même patient peut avoir des calculs facilement fragmentés dans une topographie et difficile dans une autre. En fait il existe principalement 2 natures de calculs : les calculs de cystine pure et les calculs mixtes avec une composante de phosphate de calcium associée qui les rendent probablement plus friables. Il n'existe cependant aucun moyen de prédire cette fragilité des calculs. La densité sur le scanner sans injection est peu utile.

La dureté des calculs, leur grande taille (parfois coralliforme) a justifié le développement de la néphrolithotomie percutanée (NLPC) qui est beaucoup moins agressive que la chirurgie à ciel ouvert et permet, au prix de séances itératives ou de l'usage per-opératoire d'un fibroscope, de débarrasser totalement les reins de tout calcul. L'hémorragie est la complication principale, rare pour la NLPC (1%) mais plus fréquente chez les cystinuriques. Cependant l'embolisation hypersélective, avec une perte néphronique limitée, permet d'éviter la néphrectomie d'hémostase. La NLPC peut être répétée pratiquement sans limite, à la différence de la chirurgie à ciel ouvert. Ainsi la chirurgie classique ne devrait plus avoir d'indication, sauf dans des cas exceptionnels.

L'urétéroscopie a également permis de limiter les gestes invasifs chez ces patients. C'est surtout l'urétéroscopie souple qui a ouvert récemment de nouvelles perspectives. En effet les appareils de dernière génération permettent d'explorer l'ensemble des cavités pyélocalicielles et d'extraire les calculs à l'aide de sondes à panier. L'utilisation du laser Holmium:YAG permet de vaporiser les calculs de cystine et ainsi de pouvoir traiter des calculs pouvant mesurer jusqu'à 10 ou 15 mm. Ainsi, en cas d'échec de la lithotripsie extracorporelle pour des calculs de petit volume, et avant de proposer une néphrolithotomie percutanée, l'urétéroscopie souple est aujourd'hui une alternative performante, renouvelable, avec peu de complications et réalisée lors d'une courte hospitalisation (24 heures). Il faut insister sur le progrès que représente la sonde double J mais surtout sur le risque de ce corps étranger qui peut très rapidement se charger de calculs, compliquant encore plus la situation urologique.

Les progrès techniques en urologie, du fait de leur relative innocuité, risquent cependant de diminuer la motivation des patients pour suivre le régime de base et les traitements médicaux. La surveillance des urologues et des néphrologues ne doit donc pas faillir. La cristallurie est un moyen précis pour contrôler l'observance et l'efficacité du traitement ; elle devrait donc être plus utilisée. L'échographie et la tomodensitométrie sans injection permettent de vérifier simplement l'existence ou non d'un calcul.

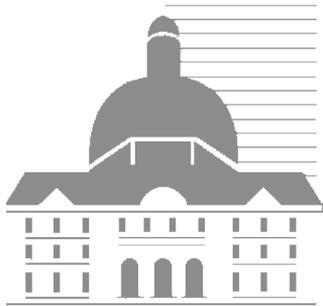
**En conclusion**, les 25 dernières années ont permis une meilleure prise en charge urologique des patients cystinuriques. Les urologues doivent avoir comme objectif principal le respect néphronique et également le respect pariétal en excluant a priori la chirurgie à ciel ouvert. Parallèlement la meilleure compréhension de la physiopathologie a permis d'établir une prise en charge médicale simple que les urologues et néphrologues doivent appliquer en étroite collaboration.

### Références :

<http://www.cystinurie.com/news.htm> : site de l'association ARIC (Association Recherche Information Cystinurie)

- *Lithiase rénale* – Paul Jungers, Michel Daudon, Pierre Conort. Flammarion 1999.
- *Les lithiases rénales* - Bertrand Doré et coll. Springer 2004. (en collaboration avec le CLAFU)
- Calonge, *Nature Genet*, 1994
- *International cystinuria consortium*, *Nature Genet*, 1999
- Michel Daudon (photos). *La lettre romande Cystinurie* 2004
- Knoll T et al, *Pediatr Nephrol* 2005, 20, 19-24
- Strlogo et al. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13:2547
- Mostafavi MR *J Urol* 1998 Belin,
- Conort P *Eur Radiol* 2004





Chapitre 11

# Cancérologie

# Bilan de 5 ans d'HAD en onco-urologie et enquête de satisfaction auprès des patients

**Mikael Dahan, Bernard Paule, Dimitri Vordos, Stéphane Larré, Laurent Salomon, René Yiou, Andras Hoznek, Claude Abbou, Alexandre de la Taille**  
Service d'Urologie, CHU Mondor, Créteil

## Introduction

Le Plan Cancer souligne l'importance de la prise en charge en hospitalisation à domicile (HAD). Depuis plusieurs années, notre service a développé ce mode d'hospitalisation pour les patients atteints de cancer urologique afin de réaliser des chimiothérapies ou pour les patients en soins palliatifs. Le but de cette étude est d'établir l'évolution du nombre de patients depuis 5 ans hospitalisés en HAD et d'évaluer pour les patients hospitalisés en 2005 leur satisfaction par un auto-questionnaire.

## Méthodes

Une étude rétrospective a été réalisée afin de colliger les patients hospitalisés entre 2001 et 2005 en HAD. Pour 58 patients hospitalisés en 2005, un questionnaire de satisfaction a été adressé visant à évaluer le degré de satisfaction, la prise en charge et la bonne coordination de tous les intervenants médicaux et paramédicaux et les avantages ressentis par les patients.

## Résultats

Entre 2001 et 2005, 178 patients ont été hospitalisés en HAD. Le tableau 1 rapporte la répartition des patients en fonction de la pathologie et le tableau 2 l'évolution depuis 5 ans. La chimiothérapie représentait 60% des hospitalisations (33% à base de taxotère et 45% à base de gemcitabine dont 35% d'association gemcitabine-cisplatine) et les soins palliatifs 40%. Dans 56% des cas, les patients étaient suivis pour cancer de la prostate. Parmi les 58 patients interrogés, 43 questionnaires ont été renvoyé (taux de réponse 74%) : 42 patients sont globalement satisfaits de leur prise en charge (27 très satisfaits, 13 satisfaits et 2 moyennement satis-

Tableau 1 : répartition des 178 patients hospitalisés en HAD entre 2001 et 2005 en fonction des pathologies

Type de cancer	Nombre de patients (%)	Age moyen (extrêmes)
<b>PROSTATE</b>	101 (56,7%)	72 (49-93)
<b>VESSIE</b>	33 (18,5%)	61 (61-82)
<b>REIN</b>	26 (14,6%)	63 (40-77)
<b>VOIES URINAIRES SUPERIEURES</b>	18 (10,1%)	75 (70-79)
<b>TOTAL</b>	<b>178</b>	67 (40-93)

Tableau 2 : répartition par type de traitement et par année des patients en HAD

Total	2001	2002	2003	2004	2005
Total	28	30	44	21	54
Cancer prostate	13	19	24	11	33
Cancer vessie	8	8	12	1	3
Cancer rein	7	3	6	3	7
Cancer des voies urinaires supérieures	0	0	2	6	11
Nb chimiothérapie	19	20	19	14	34
Acide zolédronique	8	10	25	7	20

faits) et recommanderaient l'HAD à un de leurs proches. Aucune difficulté n'a été rapportée pour joindre l'infirmière, l'oncologue ou l'urologue référent. Les avantages soulignés par les patients sont le maintien dans son environnement habituel (92%) qui permet la poursuite des activités quotidiennes (85%), la limitation des trajets en ambulance pour se rendre à l'hôpital et l'attente dans les hôpitaux (90%) ainsi que l'implication du médecin traitant, librement choisi par le malade, dans le suivi (62.5%); 97% des patients n'auraient pas souhaité être pris en charge en hospitalisation traditionnelle pour le traitement reçu.

### **Conclusion**

Les intérêts de l'HAD sont le gain en qualité de vie puisque le patient reste dans son environnement habituel et les économies des dépenses de santé. L'HAD pour chimiothérapie ou soins palliatifs apparaît comme une alternative efficace à l'hospitalisation 'classique' nécessitant une adéquation entre le réseau ville-hôpital.

# Cancer sur rein unique : jusqu'où peut-on pousser les indications de la chirurgie conservatrice ?

Géraldine Pignot<sup>(1)</sup>, David Hajage<sup>(2)</sup>, Marc-Olivier Bitker<sup>\* (1)</sup>, Emmanuel Chartier-Kastler<sup>(1)</sup>, R. Renard-Penna<sup>(1)</sup>, Marc Galiano<sup>(1)</sup>, Federico Pasqui<sup>(1)</sup>, François Richard<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Service d'Urologie et de Transplantation, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

<sup>(2)</sup>Département de Statistiques, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Un traitement conservateur par néphrectomie partielle ou tumorectomie peut être proposé aux patients porteurs de tumeurs malignes du rein de moins de quatre centimètres, sous réserve parfois de contraintes techniques. Chez d'autres patients, la chirurgie conservatrice devient impérative, singulièrement en cas de rein unique qu'il soit anatomique ou fonctionnel.

Ces 10 dernières années, plusieurs études ont été menées afin d'évaluer cette technique, ses complications éventuelles et ses résultats à long terme. La plupart de ces études concernent les résultats de cette chirurgie dans ses indications électives [1-4]. Il n'y a, à notre connaissance que peu de séries de tumorectomies pour cancer sur rein unique avec un suivi à long terme, permettant l'évaluation du risque de récurrence tardive [5-8].

Nous présentons les résultats d'une série de 37 tumorectomies consécutives pour cancer sur rein unique, avec un suivi moyen de 9 ans environ, en étudiant particulièrement l'incidence des récurrences locales et métastatiques, et le devenir de la fonction rénale.

## Matériel et méthodes

### Population

De janvier 1975 à décembre 2002, 130 néphrectomies partielles, à type de tumorectomie, ont été réalisées dans notre service, soit environ 5% des interventions chirurgicales pratiquées pour masse rénale durant cette période. Ces interventions ont été réalisées dans le même service, par des opéra-

teurs différents, mais selon la même technique chirurgicale. Parmi ces 130 tumorectomies, 30 concernaient des lésions bénignes (angiomyolipome dans 77% des cas) et 100 des lésions néoplasiques. Parmi ces 100 interventions, 37 étaient des néphrectomies partielles "de nécessité" sur des reins uniques anatomiques.

Notre étude rétrospective porte ainsi sur 37 néphrectomies partielles pour cancer, sur rein unique anatomique, réalisées chez 33 patients certains patients ayant en effet eu des tumorectomies itératives. Cette population comprend 26 hommes et 7 femmes (sex ratio de 3,7). La moyenne d'âge au moment de la prise en charge chirurgicale était de 62,5 +/- 8,3 ans (49-81).

## Données cliniques

### *Etiologie de l'unicité rénale*

Parmi les 33 patients, 8 (24,2%) avaient une agénésie rénale unilatérale congénitale, alors que 25 (75,8%) avaient bénéficié d'une néphrectomie controlatérale. Parmi ces 25 patients, 18 avaient eu une néphrectomie élargie pour cancer et 7 avaient eu une néphrectomie totale pour une affection non tumorale ; 2 pour tuberculose rénale, 2 pour pathologie lithiasique et 3 pour pathologie malformative (dont 2 syndromes de jonction avec rein détruit). Parmi les 18 patients ayant eu une néphrectomie élargie pour cancer du rein, le diagnostic de cancer controlatéral a été synchronique pour 3 d'entre eux (cancer du rein bilatéral, avec néphrectomie élargie dans un premier temps), métachrone pour les 15 autres.

### ***Circonstances de découverte***

Parmi les 37 tumorectomies réalisées, le diagnostic a été fait dans 43,2% des cas (16/37) au cours de la surveillance systématique, d'un cancer du rein controlatéral. Dans 40,5% des cas (15/37), le diagnostic a été fait au stade symptomatique. Les principaux symptômes cliniques étaient l'hématurie macroscopique (9, soit 60,0%), les douleurs lombaires (8, soit 53,3%), l'altération de l'état général (1, soit 6,7%) et la fièvre para-néoplasique (1, soit 6,7%). Enfin dans 16,2% (6/37) des cas, le diagnostic était fortuit.

### ***Situation et extension***

La tumeur était située du côté droit dans 56,8 % des cas (21/37) et du côté gauche dans 43,2 % des cas (16/37). Elle était localisée au pôle supérieur dans 15 cas (40,5 %), au pôle inférieur dans 8 cas (21,6 %) et en médio-rénal dans 10 cas (27,1 %). Enfin dans 4 cas (10,8 %), il s'agissait de localisations multiples.

Un envahissement tumoral de la surrénale était présent dans 10,8 % des cas (4/37).

Une atteinte ganglionnaire métastatique a été documentée dans 29,7% des cas (11/37).

Dans 13,5% des cas (5/37), il existait des métastases à distance au moment de l'acte chirurgical ; les localisations métastatiques étaient pulmonaires (3), cérébrales (2) ou pancréatique (1).

Enfin dans 1 cas (2,7%), il existait un thrombus cave extensif.

### **Technique chirurgicale**

Tous les patients ont été opérés par chirurgie incisionnelle. Dans 86,5 % des cas (32 des 37 tumorectomies), il s'agissait d'une voie d'abord rétro-péritonéale type lombotomie, alors que dans 13,5 % des cas (5 des 37 tumorectomies) une voie d'abord antérieure (laparotomie médiane ou sous-costale) a été réalisée.

Dans tous les cas, le rein est abordé et séparé de la graisse péri-rénale, afin de repérer les limites exactes entre la tumeur et le parenchyme rénal sain et d'éliminer des lésions associées non détectées par l'imagerie.

La tumorectomie est réalisée chaque fois que possible sans clampage vasculaire préalable en s'aidant d'une compression parenchymateuse digi-

tales, ou plus rarement instrumentale. Dans notre série, la tumorectomie a pu être réalisée sans clampage vasculaire dans 91,9 % des cas (34 des 37 tumorectomies). Dans seulement 3 cas (8,1 %), un clampage vasculaire per-opératoire a été nécessaire ; pour 2 d'entre eux, il s'agissait d'un clampage pédiculaire total, réalisé en urgence, pour cause de difficultés opératoires, et pour l'un d'entre eux, d'un clampage artériel (réalisation d'une cavectomie pour thrombus cave). La durée moyenne du clampage était alors de 40 mn. Enfin, une ligature sélective des vaisseaux à destinée tumorale a été possible au cours de 2 tumorectomies.

La tumorectomie est réalisée en incisant la capsule rénale à 2 ou 3 millimètres de la lésion ; puis on réalise l'exérèse de la tumeur à la spatule ou à la pointe des ciseaux dans le plan de la pseudo capsule tumorale en respectant une marge chirurgicale de sécurité de 1 mm.

Les marges d'exérèse sont méticuleusement inspectées, et une hémostase soigneuse est réalisée au niveau du lit tumoral, en utilisant un monofilament non résorbable 4.0. En cas d'ouverture d'une tige calicelle, celle-ci est suturée au 4.0 résorbable. Puis on rapproche les berges parenchymateuses au fil de Vicryl® 0. L'utilisation d'une compresse hémostatique de Surgicel® sur la tranche de section parenchymateuse, est parfois nécessaire.

Une surrénalectomie homolatérale a été réalisée simultanément, pour cause d'envahissement tumorale de contiguïté, dans 10,8 % des cas (4/37). Pour l'un d'entre eux, il s'agissait d'une surrénalectomie partielle, réalisée volontairement, afin d'éviter une insuffisance surrénalienne post-opératoire, chez un patient aux antécédents de néphrectomie élargie emportant la surrénale du côté opposé. Ce patient a récidivé localement, sur la surrénale restante, 11 ans plus tard.

Dans 8,1% des cas (3/37), un geste chirurgical d'exérèse complémentaire d'une lésion métastatique associée, a été réalisé : une duodéno-pancréatectomie céphalique pour métastase pancréatique synchrone, une exérèse de lésion pulmonaire métastatique synchrone, et une cavotomie pour thrombus cave.

### Histopathologie

Le stade tumoral a été établi en utilisant les critères de la classification TNM 2002 [9]. Le grade nucléaire a été déterminé selon les critères proposés par Furhman [10].

#### *Suivi*

Le statut des patients a été évalué en septembre 2006. Le suivi a comporté, d'une part une surveillance biologique régulière, avec une évaluation de la fonction rénale par le dosage de la créatinine sérique en post-opératoire, à 1 mois et à 6 mois, avec calcul de la clearance de la créatinine par la formule de Cockcroft. D'autre part, une surveillance radiologique par une imagerie de contrôle (échographie ou tomodensitométrie abdomino-pelvienne), réalisée tous les 6 mois pendant 2 ans, puis 1 fois par an. La scintigraphie osseuse et la tomodensitométrie cérébrale n'étaient réalisées qu'en cas de suspicion clinique.

La survie spécifique et la survie sans récurrence ont été analysées. La progression tumorale a été différenciée entre récurrence locale et récurrence métastatique.

### Analyse statistique

Toutes les informations ont été incluses dans une base de données de type Excel\* 2000, puis analysées statistiquement à l'aide du logiciel R (version 2.3.1). Les taux de survie ont été estimés par la méthode de Kaplan Meier et leur intervalle de confiance à 95% par la méthode de Rothman. Les décès considérés comme événements sont les décès liés à la maladie. Les courbes ont été comparées par le test du logrank. Le risque relatif de décès (d'événement) d'un groupe par rapport à un autre a été estimé par un modèle de Cox. Tous les tests ont été formulés de manière bilatérale.

### Résultats

#### Résultats anatomopathologiques

L'analyse anatomopathologique a montré qu'il s'agissait, dans 86,5 % des cas, d'un adénocarcinome à cellules claires (32/37), et dans 13,5 % des

cas d'un carcinome tubulo-papillaire (5/37). Il n'y avait pas de carcinome chromophile dans cette série.

Selon la classification TNM 2002, 62,2% (23 sur 37) des tumeurs étaient pT1a, 21,6% (8 sur 37) pT1b et 16,2% (6 sur 37) pT2.

Le diamètre tumoral moyen était de 4,6 cm (1,5 à 10 cm).

Concernant le grade de Furhman, 64,9 % des tumeurs opérées (24/37) étaient de bas grade (G1 ou G2), alors que 35,1 % (13/37) étaient de haut grade (G3). Enfin, dans 24,3 % des cas (9/37), les lésions tumorales étaient multifocales à l'anatomopathologie. La multifocalité était plus fréquente avec les carcinomes tubulo-papillaires (3 lésions multifocales sur 5, soit 60,0% des cas), par rapport aux carcinomes à cellules claires (6 lésions multifocales sur 32, soit 16,2% des cas).

#### Résultats chirurgicaux

La durée d'hospitalisation moyenne a été de 13 jours (4 – 32 jours).

Parmi les 33 patients, 3 (9,1 %) sont décédés au cours de la période post-opératoire précoce (30 premiers jours) : 1 à J3 d'insuffisance rénale aiguë post-opératoire, 1 à J18 d'une embolie pulmonaire, et 1 patiente à J11 d'engagement cérébral (métastases cérébrales méconnues en pré-opératoire). Le saignement per-opératoire moyen était de 770 cc (75 – 6000 cc), avec une médiane de 400 cc. Dans 37,8 % des cas (14/37), une transfusion per- ou post-opératoire a été réalisée, avec une moyenne de 3,9 culots globulaires transfusés. Aucune reprise chirurgicale pour cause hémorragique n'a été nécessaire.

Dans 10,8 % des cas (4/37), la tumorectomie s'est compliquée d'une fistule urinaire post-opératoire. Aucune n'a nécessité de reprise chirurgicale. L'évolution a été favorable, soit spontanément, dans 75% des cas (3/4), soit après un drainage urinaire transitoire par sonde JJ dans 25% des cas (1/4).

Concernant les autres complications post-opératoires, on note : 3 pneumopathies (8,1%), 1 abcès de paroi (2,7%), 1 épisode anurique d'origine obs-

## Cancer sur rein unique : jusqu'où peut-on pousser les indications de la chirurgie conservatrice ?

tractif probable (2,7%), résolutif en quelques jours après pose d'une sonde JJ, 1 insuffisance surrénalienne post-opératoire (2,7%), 1 déficit neurologique révélateur de métastases cérébrales (2,7%), et 4 complications thrombo-emboliques (10,8%) (1 thrombophlébite superficielle, 1 phlébite profonde et 2 embolies pulmonaires, dont 1 décès par embolie pulmonaire à J18).

### Résultats sur la fonction rénale

Deux patients ont nécessité le recours à une hémodialyse péri-opératoire ; l'un d'entre eux est décédé en post-opératoire précoce à J3 d'une insuffisance rénale aiguë.

1 patient a développé une insuffisance rénale sévère post-opératoire (créatinine à 300  $\mu\text{mol/l}$ ), persistante à distance, ne justifiant qu'une surveillance et des mesures diététiques.

Aucun patient n'a nécessité d'hémodialyse définitive au cours du suivi.

### Résultats carcinologiques

#### Survie spécifique

Le suivi moyen de la population étudiée a été de 109,8 mois (1 - 261 mois).

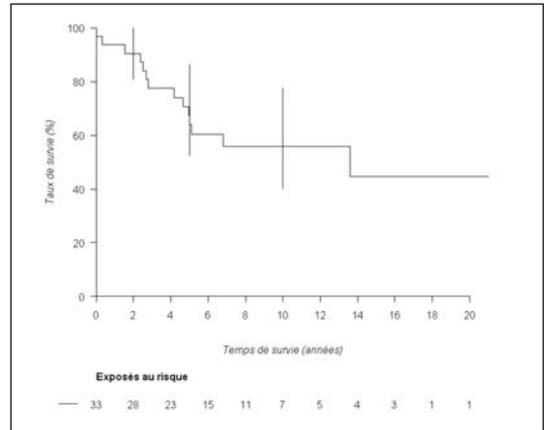
5 patients ont eu une immunothérapie adjuvante à la chirurgie, du fait de la présence de localisations métastatiques au moment de l'acte chirurgical.

14 patients (42,4%) sont décédés de l'évolution de leur maladie cancéreuse, avec un délai moyen de 48,4 mois après la chirurgie. 9 patients (27,3%) sont décédés de causes indépendantes (2 infarctus du myocarde, 2 œdèmes aigus pulmonaires, 3 accidents vasculaires cérébraux, une tumeur cérébrale gliale et une cause accidentelle).

Les survies spécifiques à 5, 10 et 20 ans sont respectivement de 69,1%, 55,8% et 44,6%, avec une survie médiane de 13,6 ans (Annexe 1).

#### Récidive locale ou métastatique - survie sans récurrence

Une récurrence locale ou métastatique a été notée chez 17 patients (51,5%) : 9 patients (27,3%) ont eu

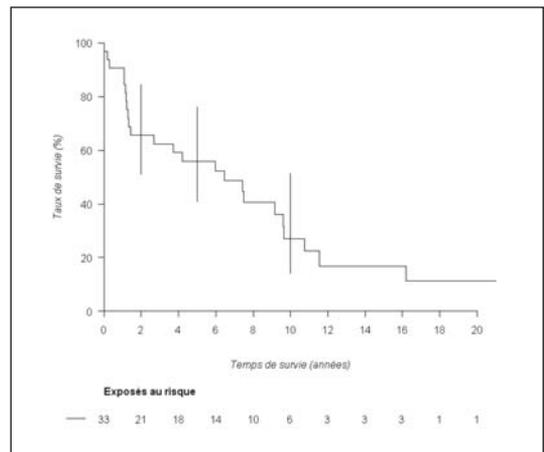


Annexe 1 : courbe de survie spécifique

une récurrence locale, au niveau du parenchyme rénal restant ou de la surrénale (isolée ou associée à des localisations métastatiques à distance), et 8 patients (24,2%) ont eu une récurrence métastatique isolée. Les localisations métastatiques les plus fréquentes étaient pulmonaires (5), osseuses (4), cérébrales (4), hépatiques (2) et pancréatiques (2).

La prise en charge de la récurrence métastatique a été variable en fonction des cas et des thérapeutiques disponibles : chirurgie d'exérèse, immunothérapie, traitement anti-angiogénique ou radiothérapie externe sur les lésions osseuses ou cérébrales.

Les survies sans récurrence (locale et/ou métastatique), à 5, 10 et 20 ans, sont respectivement de 56,2%, 27,0% et 11,3%, avec une survie médiane sans récurrence de 6,44 ans (Annexe 2).



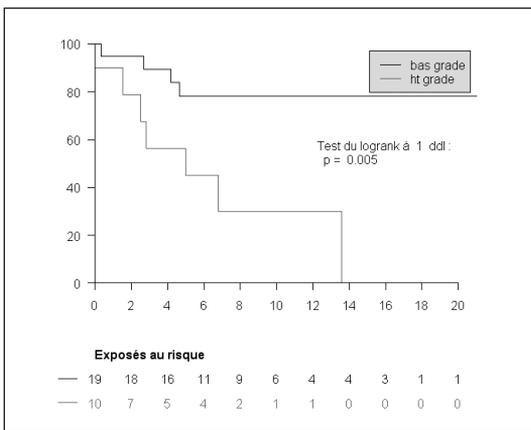
Annexe 2 : Courbe de survie sans récurrence

A la fin de notre étude, 23 des 33 patients sont décédés (14 de la progression de leur maladie cancéreuse et 9 de causes indépendantes). Sur les 10 patients encore vivants, 7 sont indemnes de toute progression tumorale avec un suivi moyen de 130,6 mois, alors que 2 patients ont présenté une récurrence locale unique opérée, et 1 patient a présenté une récurrence métastatique pancréatique.

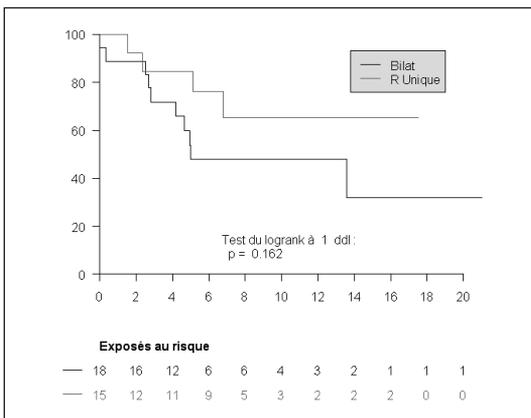
**Analyse uni et multivariée : facteurs pronostiques**

En analyse univariée, les 2 variables dont l'influence sur la survie spécifique est la plus importante, sont le grade de Furhman ( $p = 0,005$ ) et un antécédent de cancer controlatéral.

( $p = 0,162$ ) (Annexes 3 et 4).



Annexe 3 : Courbe de survie globale en fonction du grade de Furhman



Annexe 4 : Courbe de survie globale en fonction de l'antécédent de cancer controlatéral

Par ailleurs, l'existence de métastases ganglionnaires et/ou de métastases à distance au moment de l'acte chirurgical, apparaît comme un facteur pronostique déjà connu [12].

Le diamètre tumoral ( $> 7$  cm ou  $\leq 7$  cm) semble également être un facteur pronostique en analyse univariée.

En analyse multivariée (modèle de Cox), les facteurs pronostiques ressortant comme significatifs en terme de survie spécifique, sont la taille tumorale ( $p = 0,049$ ), l'antécédent de cancer controlatéral ( $p = 0,025$ ) et le grade de Furhman ( $p = 0,015$ ) (Annexe 5).

Variable	Risque relatif [Intervalle de confiance]	P
Diamètre tumoral		
> 7 cm	12.63 [ 1.007; 158.4]	0.049
$\leq 7$ cm	1	
Cancer controlatéral		
Oui	12.84 [ 1.383; 119.3]	0.025
Non	1	
Grade de Furhman		
Haut grade	5.19 [ 1.375; 19.6]	0.015
Bas grade	1	

Annexe 5 : Analyse multivariée des facteurs pronostiques en terme de survie globale

**Discussion**

Dans cette étude rétrospective de malades opérés de 1975 à 2002, nous avons étudié les résultats à long terme, de la tumorectomie pour cancer du rein sur rein unique, chez 33 patients, en évaluant tout particulièrement la survie, le risque d'insuffisance rénale post-opératoire et l'incidence des récurrences locales et métastatiques.

Un point important concerne le risque de multifocalité méconnue au moment de l'acte chirurgical,

pouvant alors conduire à une récurrence locale précoce. Dans notre étude, comme dans la plupart des articles portant sur la multifocalité [8, 11], apparaît nettement une incidence accrue des lésions multifocales sur la pièce d'anatomopathologie, pour les carcinomes tubulo-papillaires du rein, par rapport aux carcinomes à cellules claires. Néanmoins, à la revue de la répartition des récurrences locales, le caractère multifocal des lésions tumorales et le type anatomopathologique n'apparaissent pas comme des facteurs prédictifs significatifs de récurrence locale.

Dans notre série, plus de la moitié des patients opérés (18/33) avaient des antécédents de néphrectomie élargie controlatérale pour cancer, soulignant la nécessité d'une surveillance prolongée par imagerie de contrôle, de ces patients opérés. Par ailleurs, pour ces 18 patients, il s'agit dès lors, de récurrence néoplasique controlatérale, avec une modification du pronostic [8]. En analyse uni- et multi-variée, ce critère est significatif ; les patients aux antécédents de néphrectomie élargie pour cancer controlatéral ont un taux de survie significativement plus faible que les patients n'ayant pas d'antécédent de cancer (rein unique congénital ou néphrectomie controlatérale pour une cause non tumorale). Ceci peut, en partie, expliquer les taux médiocres de survie spécifique et de survie sans récurrence dans notre étude lorsqu'on les compare à ceux de la littérature (5).

Par ailleurs, il est important de noter que, dans notre étude, 5 des 37 tumorectomies ont été réalisées chez des patients d'emblée métastatiques, et que le pourcentage d'atteinte ganglionnaire était également élevé (29,7%). De plus, dans 4 cas, il existait un envahissement surrénalien de contiguïté (stade T3c).

Au total, cette étude a concerné des patients ayant un rein unique, pour lesquels l'impérative préservation du capital néphronique a conduit à pousser les indications de chirurgie conservatrice ; les résultats décevants, en termes de survie spécifique et de survie sans récurrence, sont, sans aucun doute, la conséquence des caractéristiques de cette population [12].

Pour ce qui concerne le diamètre tumoral, 6 tumorectomies ont été réalisées pour des tumeurs de plus de 7 cm de diamètre, bien au delà des recom-

mandations habituelles de néphrectomies partielles pour des tumeurs de stade T1a ou T1b. On note cependant que, parmi les 6 néphrectomies réalisées pour des tumeurs de plus de 7 cm de diamètre, 1 est décédée à J3 d'une insuffisance rénale majeure post-opératoire, 1 est décédée de métastases cérébrales synchrones (méconnues en pré-opératoire), et 4 (67%) n'ont présenté aucune récurrence locale, ni métastatique, avec un suivi moyen de 81,3 mois. Cela laisse supposer que l'on peut parfois étendre les indications de néphrectomies partielles aux tumeurs de plus de 7 cm de diamètre, avec des taux de survie sans récurrence satisfaisants, chez les patients non métastatique d'emblée.

Concernant la fonction rénale, les résultats observés dans cette étude sont très satisfaisants, puisque aucun patient n'a nécessité de dialyse définitive. Cela peut s'expliquer, en partie, par l'absence de clampage vasculaire, permettant une préservation optimale du capital néphronique restant [13–17]. De récentes études semblent en effet montrer que la technique de clampage parenchymateux, digital (ou à l'aide d'un clamp parenchymateux), semble donner de meilleurs résultats sur la fonction rénale post-opératoire [18, 19].

Ces bons résultats en terme de fonction rénale à distance, sont d'une importance capitale lorsque l'on regarde les taux de survie des patients en hémodialyse ; en effet, pour la tranche d'âge 60-64 ans, correspondant à la moyenne d'âge dans notre série, les taux de survie, à 5 et 10 ans, des patients en hémodialyse, toutes causes d'insuffisance rénale confondues, sont respectivement de 33% et 7,2% [20]. Ces taux sont nettement inférieurs aux taux de survie spécifique dans notre série. Il apparaît donc clairement un intérêt majeur à préserver le capital néphronique en poussant parfois les indications de chirurgie conservatrice [21], plutôt que de réaliser une néphrectomie élargie conduisant irrémédiablement à la dialyse définitive.

## Conclusion

La technique chirurgicale de néphrectomie partielle par tumorectomie, pour cancer sur rein unique, donne des résultats particulièrement satisfaisants en termes de conservation de la fonction rénale, chez des patients pour qui la préservation néphro-

nique est une priorité. Les résultats chirurgicaux montrent un faible taux de complications hémorragiques et de fistules urinaires. Les résultats carcinologiques, en termes de survie spécifique et de survie sans récurrence, sont dépendants des antécédents de cancer controlatéral, du grade de Fuhrman et de l'existence de métastases ganglionnaires et à distance au moment du diagnostic. Ils restent cependant satisfaisants par comparaison aux taux de survie des patients en hémodialyse. Les résultats encourageants en terme de fonction rénale post-opératoire et de survie, montrent que les indications de chirurgie conservatrice pour cancer sur rein unique, doivent parfois être étendues, afin d'éviter à tout prix la néphrectomie élargie et la mise en hémodialyse chronique définitive.

*Mots-clés : cancer du rein, chirurgie conservatrice, tumorectomie, insuffisance rénale.*

### Références bibliographiques

1. NOVICK A.C., DERWEESH I.: Open partial nephrectomy for renal tumours: current status. *BJU Int.*, 2005; 95 : 35-40.
2. THOMPSON R.H., LEBOVICH B.C., LOHSE C.M., ZINCKE H., BLUTE M.L.: Complications of contemporary open nephron sparing surgery : a single institution experience. *J. Urol.*, 2005; 174: 855-858.
3. GILL I.S., DESAI M.M., KAOUK J.H., MERANEY A.M., MURPHY D.P., SUNG G.T.: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor : duplicating open surgical techniques. *J. Urol.*, 2002; 167: 469-476.
4. CARINI M., MINERVINI A., LAPINI A., MASIERI L., SERNI S.: Simple enucleation for the treatment of renal cell carcinoma between 4 and 7 cm in greatest dimension: progression and long-term survival. *J. Urol.*, 2006; 175: 2022-2026.
5. GHAVAMIAN R., CHEVILLE J.C., LOHSE C.M., WEAVER A.L., ZINCKE H., BLUTE M.L.: Renal cell carcinoma in the solitary kidney : an analysis of complications and outcome after nephron sparing surgery. *J. Urol.*, 2002; 168: 454-459.
6. FERGANY A.F., SAAD I.R., WOO L., NOVICK A.C.: Open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney: experience with 400 cases. *J. Urol.*, 2006; 175: 1630-1633.
7. SARANCHUK J.W., TOUIJER A.K., HAKIMIAN P., SNYDER M.E., RUSSO P.: Partial nephrectomy for patients with a solitary kidney : the Memorial Sloan-Kettering experience. *BJU Int.*, 2004; 94: 1323-1328.
8. HINTZY M.C., HUPERTAN V., LAROUSSIERE F., CHRETIEN Y., THIOUNN N., DUFOUR B., MEJEAN A.: Sporadic bilateral kidney tumour: practical approach and place of conservative surgery. *Prog. Urol.*, 2006; 16: 134-138.
9. UICC: TNM classification of malignant tumors. 6ème édition: John Wiley and Sons, New York, 2002.
10. FUHRMAN S.A., LASKY L.C., LIMAS C.: Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982; 6: 655-663.
11. RICHSTONE L., SCHERR D.S., REUTER V.R. : Multifocal renal cortical tumors : frequency, associated clinicopathological features and impact on survival. *J. Urol.*, 2004 ; 171 : 615-620.
12. KRAMBECK A.E., LEBOVICH B.C., LOHSE C.M., KWON E.D., ZINCKE H., BLUTE M.L.: The role of nephron sparing surgery for metastatic (pM1) renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 2006; 176: 1990-1995.
13. MCKIERNAN J., SIMMONS R., KATZ J., RUSSO P.: Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology*, 2002; 59: 816-820.
14. DESAI M.M., GILL I.S., RAMANI A.P., SPALIVIERO M., RYBICKI L., KAOUK J.H.: The impact of warm ischaemia on renal function after laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int.*, 2005; 95: 377-383.
15. YOSSEPOWITCH O., EGGNER S.E., SERIO A., HUANG W.C., SNYDER M.E., VICKERS A.J., RUSSO P.: Temporary renal ischemia during nephron sparing surgery is associated with short-term but not long-term impairment in renal function. *J. Urol.*, 2006; 176: 1339-1343.
16. GUILLONNEAU B., BERMUDEZ H., GHOLAMI S., EL FETTOUH H., GUPTA R., ADORNO ROSA J.: Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: single center experience comparing clamping and no clamping techniques of the renal vasculature. *J. Urol.*, 2003; 169: 483-486.
17. SHEKARRIZ B., SHAH G., UPADHYAY J.: Impact of temporary hilar clamping during laparoscopic partial nephrectomy on postoperative renal function: a prospective study. *J. Urol.*, 2004; 172: 54-57.
18. MEJEAN A.: Renal conservative surgery with selective renal parenchymal clamping. *Prog. Urol.*, 2001; 11: 17.
19. MEJEAN A., VOGT B., CAZIN S., BALIAN C., POISSON J.F., DUFOUR B.: Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma using selective renal parenchymal clamping. *J. Urol.*, 2002; 167: 234-235.
20. MULLERAD M., KASTIN A., ADUSUMILLI P.S., MOSKOVITZ B., SABO E., NATIV O.: Comparaison of nephron sparing surgery in central versus peripheral renal tumors. *Urology*, 2005; 65: 467-472.
21. United States Renal Data System 2004: annual data report. *Am. J. Kidney Dis.*, 2005.

# Tumeur de vessie pTa : suivi à long terme d'une cohorte de 193 patients

**G. Martinache, M. Peyromaure, M. Zerbib**

Hôpital Cochin, Paris

## Objectif

L'objectif de ce travail était d'étudier le pronostic à long terme des tumeurs de vessie superficielles de stade pTa et de rechercher des facteurs pronostics de récurrence et de progression.

## Patients et méthodes

Cette étude rétrospective a inclus 193 patients consécutifs traités pour une ou plusieurs tumeurs de vessie pTa entre 1980 et 2003. Les taux de récurrence, de progression, et de survie ont été analysés.

## Résultats

Avec un suivi moyen de 58 mois, le taux de récurrence tumorale était de 56,5%. Le taux de progression vers un stade  $\geq$  pT1 était de 9,3%, et celui de progression vers un stade infiltrant  $\geq$  pT2 était de 3,7%. Le taux de survie spécifique à 10 ans était de 95,8%. Deux facteurs étaient associés au risque de récurrence : l'hématurie révélatrice ( $p=0,009$ ) et la

taille tumorale ( $p=0,01$ ). Deux facteurs étaient associés au risque de progression (stade  $\geq$  pT1) : la taille tumorale ( $p=0,03$ ) et la survenue d'une récurrence au cours de la première année ( $p=0,03$ ). Cependant, aucun de ces facteurs n'était indépendant en analyse multivariée.

## Conclusion

Malgré un taux de récurrence important supérieur à 50 %, sous réserve d'un suivi régulier, le taux de progression des tumeurs de vessie pTa reste faible, inférieur à 10% et leur taux de survie spécifique à 10 ans est bon supérieur à 95%. Une taille tumorale supérieure à 2 cm mais surtout une récurrence précoce au cours de la première année sont deux facteurs qui doivent faire craindre la progression.

*Mots clefs : tumeur de vessie, tumeur superficielle pTa, stade tumoral, pronostic*

# La résection bipolaire

**Pr Pierre Conort**

Service d'Urologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris

## Introduction

Depuis plus de 30 ans, la résection trans-urétrale prostatique a été décrite et est devenue le traitement de référence de la résection du tissu prostatique ou encore le « Gold Standard ».

Depuis 15 ans environ de nombreuses techniques alternatives ont été proposées utilisant l'énergie laser (vaporisation, irradiation directe ou interstitielle), la radio fréquence (TUNA).

Toutes ces techniques émergentes ont été comparées à la résection trans-urétrale monopolaire et n'ont pas montré de supériorité par rapport à cette méthode soit au niveau de l'efficacité, soit au niveau du coût.

Cependant si la technique de résection fait partie de la formation classique des Urologues, il semble que l'application d'un courant électrique bipolaire, déjà bien connue en chirurgie à ciel ouvert ou coelioscopique, puisse améliorer les performances de la résection prostatique.

## Electrochirurgie

L'application du courant électrique entraîne un effet thermique selon la loi de Joule ( $Q = I \cdot R \cdot t$ ). Cette énergie, donc cet effet thermique, dépend de l'intensité et de la puissance du courant électrique à la sortie du générateur, du degré de modulation du courant, de la forme de l'électrode, de l'état de l'électrode active (la carbonisation limitant

la transmission thermique), de la vitesse de déplacement de l'anse électrique, de la durée de l'émission du courant électrique et enfin des caractéristiques des tissus.

Les progrès récents visent donc à améliorer l'ensemble de ces paramètres, en dehors des caractéristiques du tissu propre au malade.

Le courant électrique est toujours un courant de haute fréquence (supérieure à 200 kHz) ce qui a priori évite la stimulation nerveuse.

Le système monopolaire impose la mise en place d'une plaque électrique sur la peau du patient qui récupère le courant issu de l'électrode active pour le conduire en retour vers le générateur.

Le courant bipolaire repose sur le fonctionnement d'une électrode qui comprend à la fois une partie active et une partie de retour, ce qui évite la transmission de courant au travers du corps humain vers la plaque cutanée.

*La section*, ou électrotomie, est obtenue pour des températures, au contact de l'électrode, supérieures à 100°. Au-delà de ce seuil, il y a création de vapeur et rupture des membranes cellulaires. Le phénomène se propage par la création autour de l'électrode active d'un nuage de vapeur, ou 'plasma', maintenant la température au niveau de la zone de section au prix d'un courant électrique d'intensité un peu plus faible pour entretenir le phénomène. En endo-urologie, l'utilisation de la section en système bipolaire, utilise une solution d'irrigation dite saline. Cette solution contient des particules chargées de sodium qui seront mainte-

## La résection bipolaire

nues excitées autour de l'anse électrique. Au-delà de 200 volts environ, se crée un plasma lumineux, orange, qui correspond aux charges de sodium excitées, à l'état gazeux. L'énergie électrique nécessaire à l'excitation du sodium est importante, aux alentours de 350 volts, puis ensuite un voltage plus faible aux alentours de 100 à 150 volts suffit à maintenir ce plasma. Les ions sodiums chargés rompent les lésions carbone-carbone, carbone-azote et vaporise l'eau. En l'absence de contact avec les tissus, le courant est simplement dissipé dans la solution d'électrolytes, les particules de sodium n'étant plus chargées à distance de l'électrode, aucun effet tissulaire n'est constaté. La forte décharge initiale pour créer le plasma, explique, selon les systèmes bipolaires, un retard d'effet sur le tissu, le temps que le plasma soit créé.

La coagulation des tissus est obtenue pour des températures comprises entre 60 et 70° C.

A cette température une évaporation des liquides intra-cellulaires a lieu, entraînant une rétraction cellulaire et un certain effet de 'soudage'. Les sections vasculaires se collabent alors, assurant l'hémostase. Pour le système bipolaire, en solution saline, le voltage nécessaire pour obtenir cet effet est plus faible qu'en monopolaire : de 80 à 100 volts pour le bipolaire contre 500 à 800 volts pour le monopolaire.

Le voltage plus faible diminue nettement la formation de gaz, et donc de bulles, qui peuvent gêner l'opérateur pendant la coagulation classique.

En fait, en système bipolaire, la température de coagulation est un peu plus faible, comprise entre 40 et 70°C. De plus les ions sodium chargés pénètrent moins dans les tissus (de 50 à 100 micromètres) ce qui induit moins de lésions à distance et diminue sensiblement les phénomènes de carbonisation sur l'anse électrique.

### La résection trans-urétrale prostatique monopolaire

#### *Avantages :*

Il s'agit d'une technique parfaitement maîtrisée par l'ensemble des Urologues. Les anses, actuellement auto-clavables, sont de coût modéré. Le matériel est déjà présent au bloc opératoire et ne nécessite pas de générateur électrique particulier.

Il faut cependant remarquer que la qualité de la résection monopolaire reste dépendante de la vi-

tesse de déplacement de l'anse électrique aussi bien en section qu'en coagulation, ce qui peut expliquer des variations importantes, d'un opérateur à l'autre, concernant le saignement.

#### *Inconvénients :*

Le système monopolaire impose l'utilisation d'une solution neutre.

Le Glycolle utilisé est plus cher qu'une solution saline et risque d'entraîner une réabsorption importante conduisant au fameux 'TURP- Syndrome' avec glycocollémie.

Les anses électriques se carbonisent facilement, la coagulation entraîne des lésions profondes ce qui peut expliquer des chutes d'escarres tardives.

Le saignement semble relativement peu important mais il existe toujours, dans les séries, des patients transfusés et parfois des problèmes d'anémie chez des patients coronariens. La plaque électrique peut entraîner des brûlures cutanées, si elle est mal appliquée.

Le courant monopolaire par la diffusion électrique peut perturber le fonctionnement des pacemakers.

### La résection trans-urétrale de prostate bipolaire

Le développement des techniques bipolaires existe depuis plusieurs années, mais les premiers essais n'avaient pas donné entière satisfaction. L'évolution technologique de certains matériels, réellement bipolaires, imposant l'acquisition de nouveaux générateurs, a montré une qualité de coupe et de coagulation permettant d'envisager un développement de cette thérapeutique après réalisation de séries cliniques. La résection bipolaire utilise du sérum isotonique moins cher et sans risque apparent de 'TURP-Syndrome' Les nouveaux appareils permettent un déplacement de l'anse électrique assez voisin du système monopolaire, ce qui entraîne des temps d'intervention similaires. La production faible de bulles permet de gagner du temps, le saignement moins important également, tout en autorisant le traitement de patients éventuellement sous traitement anti-agrégant ou anticoagulant. De plus la facilité du geste favorise l'apprentissage de cette technique.

Elle semble encore plus efficace lorsque l'on utilise du sérum chauffé aux alentours de 30° 'plasma' obtenu plus rapidement. Ce chauffage permet par ailleurs de traiter des prostatites plus grosses, certaines équipes ayant traité des adénomes de près de 100 cm<sup>3</sup>.

Il est possible d'utiliser cet appareil chez des patients porteurs d'un pacemaker.

L'histologie montre des tissus de très bonne qualité, moins carbonisés.

Les séries publiées confirment, avec les différents matériels, un avantage du système bipolaire comparé au monopolaire dans les séries avec tirage au sort, aussi bien pour le saignement per et postopératoire, la natrémie, la durée du cathétérisme postopératoire et le taux de complications obstructives. Les autres paramètres sont tout à fait équivalents entre les deux méthodes mono et bipolaire.

Ces avantages de la méthode bipolaire, très nombreux, ont comme contre partie la nécessité de s'équiper d'un générateur parfois différent de celui existant au bloc opératoire, la nécessité d'utiliser un matériel spécifique avec des anses, autoclavables ou non, de coût plus élevé.

Enfin la pratique de la résection bipolaire impose patience et rigueur, ce qui devrait être le cas également en système monopolaire pour obtenir, en particulier, une meilleure hémostasie.

Cependant, les inconvénients semblent relativement limités, ce qui devrait permettre un développement de cette technique dans les prochaines années.

### Conclusion

La résection trans-urétrale de prostate avec une anse électrique semble donc encore bien encrée dans les pratiques urologiques.

L'amélioration apportée par le système bipolaire reste à valider sur de grandes séries, mais les premiers résultats disponibles semblent tout à fait favorables avec un taux de complications pour le système bipolaire beaucoup plus faible, une durée d'hospitalisation plus courte, voire même l'absence de drainage vésical pour certaines équipes.

### Références

1. Botto H., Leuret T., Barre P., et al. Electrovaporization of the prostate with the Gyrus device. *J Endourol.* 2001,15,3, 313-316.
2. de Sio M., Autorino R., Quarto G. Gyrus bipolar versus standard monopolar transurethral resection of the prostate: a randomized prospective trial. *Urology.* 67, 69-72.
3. Dunsmuir W.D., McFarlane J.P., Tan A., et al. Gyrus bipolar electrovaporization vs transurethral resection of the prostate: a randomized prospective single-blind trial with 1 y follow-up. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003, 6,2,182-186.
4. Ho H., Yip S. K., Cheng C. W., Foo K.T., et al. Bipolar transurethral resection of prostate in saline: preliminary report on clinical efficacy and safety at 1 year. *J Endourol.* 2006, 20,4, 244-6.
5. Karaman M.I. , Kaya C. , Ozturk M. , Gurdal M. , Kirecci S., Pirincci N. Comparison of Transurethral Vaporization Using PlasmaKinetic™ Energy and Transurethral Resection of Prostate: 1-Year Follow-Up. *Journal of Endourology.* 2005, 19, 6, 734-737
6. Patel A, Adsheer JM. First clinical experience with new transurethral bipolar prostate electrosurgery resection system: controlled tissue ablation (coblation technology). *J Endourol.* 2004, 18,10, 959-964.
7. Seckiner I., Yesilli C., Akduman B., Altan K., Mungan N. A. A prospective randomized study for comparing bipolar plasmakinetic resection of the prostate with standard TURP. *Urol Int* 2006, 76,2, 139-43.
8. Singh H., Desai M.R., Shrivastav P., Vani K. Bipolar versus monopolar transurethral resection of prostate: randomized controlled study. *J Endourol.* 2005,19,3, 333-8.
9. Smith D., Khoubehi B., Patel A. Bipolar electrosurgery for benign prostatic hyperplasia: transurethral electrovaporization and resection of the prostate. *Current Opinion in Urology.* 2005, 15, 95-100.
10. Starkman J.S., Santucci R.A. Comparison of bipolar transurethral resection of the prostate with standard transurethral prostatectomy: shorter stay, earlier catheter removal and fewer complications. *BJU intern.* 2005, 95, 69-71.
11. Wu W. J., Wang X. H., Wang H. P., et al. Therapeutic efficacy of bipolar plasmakinetic technique compared with transurethral resection on benign prostate hyperplasia. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005, 85,47, 3365-7.



Chapitre 12

# **Incontinence, Statique pelvienne**

# Résection des bandelettes sous-uréthrales. Quand ? Comment ? Pour quel résultat ?

**Véronique Boublil, Laurent Boccon-Gibod**

Hôpital Bichat, Paris

## Introduction

Certaines complications peuvent amener le chirurgien à sectionner, voire à réséquer la bandelette sous-urétrale : parmi celles-ci les troubles mictionnels obstructifs et/ou irritatifs et les érosions ou infections liées au matériel.

Les taux de rétention post-opératoires décrits dans la littérature varient de 4 et 12%, (avec des taux plus faibles décrits dans les séries récentes, de 1.1% à 2.8%). Selon certains auteurs, la cure simultanée d'un trouble de la statique pelvienne majorerait le risque de rétention post-opératoire. D'autres facteurs pourraient également être impliqués tels que l'asthénie, la douleur pendant la période d'alitement, une mauvaise contractilité périnéale, ou encore l'obstruction vésicale liée à une bandelette trop serrée.

L'instabilité de novo se traduit par des symptômes à type de pollakiurie, d'impériosités avec parfois fuites par urgence n'existant pas en pré-opératoire. Elle est décrite avec une fréquence de 3% à 24% dans la littérature. Selon les séries, les résultats rapportés concernent soit l'instabilité de novo, soit l'incontinence par instabilité de novo. L'instabilité de novo est probablement multifactorielle, avec une origine obstructive et une origine également possiblement irritative. Pour certains, une obstruction prolongée pourrait occasionner des lésions neuromusculaires définitives, à l'origine d'une symptomatologie irritative.

L'érosion est définie par la présence de matériel étranger dans les voies génito-urinaires.

Le mode de présentation clinique est très variable ; dans certains cas, la symptomatologie peut être à prédominance urinaire : infections urinaires à répétition, symptômes irritatifs, résurgence d'une incontinence urinaire qui avait disparu, hématurie parfois. Parfois, les douleurs pelviennes spontanées ou pendant les rapports sexuels, les écoulements vaginaux sont au premier plan. Rarement, une symptomatologie infectieuse aiguë en rapport avec une collection ou un abcès peut être révélatrice. Enfin, certaines patientes sont asymptomatiques, et le diagnostic est posé simplement sur un examen clinique systématique. Les étiologies des érosions sont multiples : il s'agirait d'un défaut d'intégration tissulaire, d'une infection, et/ou d'une réaction à corps étranger excessive.

## Notre série

### 1/ Matériel et méthodes

La série est constituée de 44 patientes chez lesquelles la bandelette sous-urétrale a été sectionnée ou réséquée en partie. Dans 75% des cas (33/44), la cause était obstructive et/ou irritative (sous-groupe 1), et dans 25% des cas (11/44), la cause était une érosion (sous-groupe 2).

L'intervention a eu lieu dans un délai moyen de 19 mois (1-61) après la pose initiale de la bandelette, avec une valeur médiane de 12 mois.

#### *1<sup>er</sup> sous-groupe*

l'indication chirurgicale a été portée initialement sur une symptomatologie clinique irritative (impériosités) ou d'obstruction (rétention chronique, dysurie invalidante, mictions impérieuses), corrélée ou

non à un syndrome obstructif urodynamique. Toutes les bandelettes posées dans ce sous-groupe étaient des bandelettes de TVT®.

L'intervention pour section ou réséction de bandelette a eu lieu dans un délai moyen de 20 mois (2-61) après la pose de la bandelette initiale.

### 2<sup>ème</sup> sous-groupe

les patientes étaient plus âgées dans ce sous-groupe que dans l'ensemble de la série (70 ans versus 64 ans). On retrouve une différence statistiquement significative entre l'âge moyen des patientes de ce sous-groupe et celle du sous-groupe TMIO (70 ans versus 62 ans). Les érosions étaient de localisation vaginale dans 6 cas/11 (soit 54,5% des cas) et de localisation uréthrale dans 45,4% des cas. Toutes les patientes ayant présenté une érosion vaginale étaient symptomatiques (douleurs et/ou pertes vaginales). Il n'existait pas d'érosion du matériel dans la vessie. Les types de bandelettes sous-uréthrales posées étaient réparties de la façon suivante : 5 Uratape®, 4 TVT®, 1 Obtape®, 1 Sparc®.

L'intervention pour section/réséction de bandelette a eu lieu dans un délai moyen de 16 mois (1-49) après la pose de la bandelette initiale.

### 2/ Traitements proposés

Pour les patientes du sous-groupe "troubles mictionnels irritatifs et obstructifs", le traitement a consisté en une réséction de tout ou partie de la bandelette dans 70% des cas, et une section de celle-ci dans 30% des cas. Parmi les 10 cas de section, celle-ci n'a été latérale que dans 2 cas ; pour tous les autres cas, elle a été médiane. Parmi ces 2 cas, une des deux patientes a du être réopérée (par section médiane cette fois) pour échec du geste par section latérale.

Dans tous les cas d'érosion, le traitement a consisté en une réséction de l'intégralité de la portion de bandelette exposée. Pour les érosions vaginales, le vagin a ensuite été refermé par points séparés de fils résorbables. Pour les érosions uréthrales, une uréthrectomie partielle a été nécessaire dans un des cas en raison d'une incorporation de la bandelette à la paroi uréthrale. L'urètre a ensuite été refermé toujours en 2 plans (urètre et tissus péri-urétraux). La suture a été protégée par un drainage des urines par une sonde uréthrale pendant 7,6 jours en moyenne.

Concernant le traitement de l'incontinence urinaire parfois persistante ou récidivée, plusieurs traitements, médicaux ou chirurgicaux, et parfois en association, ont été proposés aux patientes :

- Pour les incontinences urinaires à l'effort : rééducation (4 cas), pose d'une autre bandelette sous-uréthrale (4 cas), pose d'un sphincter urinaire artificiel AMS 800 (1 cas)
- Pour les incontinences urinaires par impériosités : prescription d'anticholinergiques (7 cas), distension de vessie (3 cas), injection de toxine botulinique (3 cas), essai (et échec) de neuromodulation sacrée (3 cas)

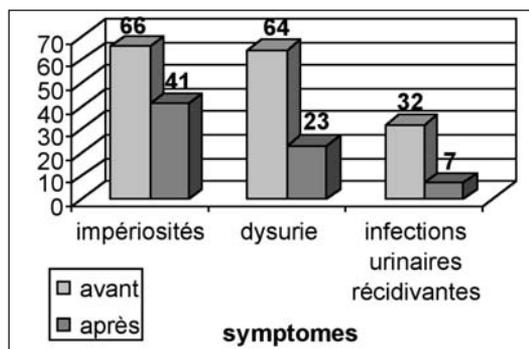
Pour les patientes chez qui une nouvelle bandelette sous-uréthrale a du être mise en place, la répartition s'est faite de la façon suivante :

- 2 TVT-ob®, mis en place après section/réséction de bandelettes TVT® rétropubiennes : l'un dans le même temps opératoire que la section, l'autre dans un délai de 13 mois.
- 1 TVT® rétropubien, mis 3 mois après réséction d'une bandelette Obtape® érodée dans le vagin.
- 1 Obtape®, mis 7 mois après érosion uréthrale d'une bandelette Uratape®.

### 3/ Résultats

Le délai moyen de suivi des patientes après la section/réséction de bandelette est d'un peu plus d'un an (12,8 mois).

Cliniquement, après section/réséction de la bandelette, il existe une diminution significative du nombre de patientes dysuriques, et de celles ayant des impériosités et des infections urinaires à répétition. On observe que les symptômes d'impériosités sont levés beaucoup plus inconstamment par le geste opératoire que la dysurie.

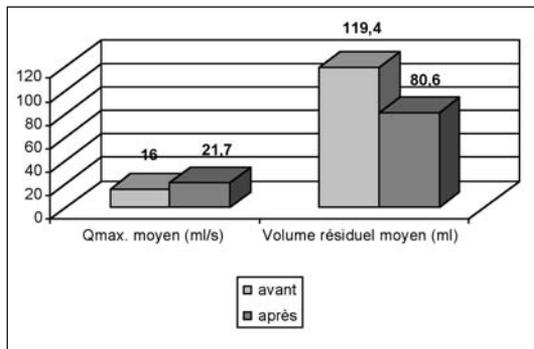


Symptomatologie clinique avant et après section/réséction de bandelette dans la série globale

Le taux d'incontinence urinaire à l'effort (IUE) après section/résection de bandelette est de 31,8%.

Dans 28,5% des cas d'IUE récidivée, une nouvelle bandelette sous-urétrale est posée. En général, les opérateurs choisissent alors de changer de voie d'abord (trans-obturatrice quand la bandelette initiale avait été posée par voie rétropubienne et vice-versa). De plus, dans les cas d'érosions de bandelette, ils optent également pour un changement de matériaux.

Sur le plan urodynamique, il existe une augmentation significative du Qmax. et une diminution du volume résiduel.



**Paramètres urodynamiques avant et après section/résection de bandelette**

### Quand ? Pour quelles indications ?

Les troubles obstructifs peuvent se manifester par différents symptômes : la rétention d'urine chronique, la dysurie invalidante, le retard à la miction, la survenue d'infections urinaires à répétition en rapport avec une vidange vésicale incomplète avec persistance d'un résidu post-mictionnel. Il faut cependant distinguer les rétentions (ou autres phénomènes obstructifs) transitoires des rétentions prolongées ou permanentes.

Le diagnostic urodynamique de l'obstruction se fait par une pression détrusorienne supérieure à 20 cm d'eau au débit maximal (Qmax.), et un débit urinaire maximal inférieur ou égal à 15 ml/s selon Chassagne. Avec cette définition, la sensibilité au diagnostic est de 74,3% et la spécificité de 91,1%. Cependant, les paramètres urodynamiques seuls ne semblent pas prédire l'efficacité de l'uréthrolyse. Les troubles irritatifs vésicaux se traduisent par des

impériosités, soit "de novo", soit par une aggravation d'impériosités déjà présentes préalablement à l'intervention. Elles peuvent dans certains cas traire l'obstruction liée à la bandelette.

### Quand ? Dans quels délais ?

Le traitement de première intention de la rétention urinaire généralement proposé est la remise en place de la sonde vésicale (pour une durée allant de quelques jours à quelques semaines), ou l'apprentissage précoce des auto-sondages. Certains auteurs sont favorables à une réintervention très précoce, devant théoriquement permettre le relâchement de la bandelette.

D'autres possibilités thérapeutiques pour lever l'obstruction ont été étudiées : dilatation de l'urètre, abaissement de la bandelette à l'aide d'une bougie de Hégar, uréthrolyse par voie vaginale ou par voie abdominale, uréthrotomie interne, mais il n'existe pas de résultats comparatifs des différentes techniques. Le simple abaissement de la bandelette est un traitement assez discutable, étant donné l'élasticité de la bandelette, qui lui permet de reprendre sa configuration initiale. En revanche, il a été constaté que la dilatation est d'autant plus efficace sur la disparition des symptômes qu'elle est précoce (dans les 4 semaines post-opératoires).

Lorsque la symptomatologie obstructive est persistante (de quelques semaines à quelques mois, selon les auteurs et le degré d'obstruction), le traitement consiste soit en une section de la bandelette, soit en une résection de celle-ci le plus souvent partielle.

### Comment ?

L'abord de la bandelette se fait par une incision vaginale médiane sous le méat urétral, reprenant l'incision initiale utilisée pour la pose de la bandelette. Selon les auteurs, la section peut être médiane ou latérale, uni ou bilatérale. Il semblerait que la section médiane donne des bons résultats sur la levée de l'obstruction, au prix d'un risque accru de plaie urétrale et de récurrence d'incontinence urinaire d'effort, alors que la section latérale donnerait de meilleurs résultats sur la continence à long terme, mais avec un risque de lever incomplètement l'obstruction.

## Résection des bandelettes sous-uréthrales. Quand ? Comment ? Pour quel résultat ?

Certains auteurs d'ailleurs suggèrent de réaliser une incision médiane reprenant l'incision initiale lorsque la section est assez précoce (dans les 2 à 4 semaines post-opératoires) et de pratiquer une incision latérale lorsque la réintervention est plus tardive, en raison du risque de plaie uréthrale accru par le fait que la bandelette a eu le temps de s'incorporer à la paroi de l'urèthre. D'autres proposent une section latérale unilatérale (droite) ; la bandelette ainsi laissée en place forme un soutènement sous et latéro-urétral "en J".

Par ailleurs, certaines équipes se contentent de sectionner la bandelette, d'autres estiment qu'il est préférable d'en réséquer une partie. Par exemple, la résection de la bandelette est parfois préconisée uniquement dans les cas d'érosion vésicale ou vaginale ; la section seule lui est préférée pour le traitement des phénomènes obstructifs.

### Bibliographie

- Albouy B, Sambuis C, Andreou A, Sibert L, Grise P. [Can transobturator tape for urinary incontinence cause complete urinary retention?]. *Prog Urol* 2004; 14(2): 189-91.
- Boubllil V, Ciofu C, Traxer O, Sebe P, Haab F. Complications of urethral sling procedures. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14(5):515-20.
- Chassagne S, Bernier PA, Haab F, Roehrborn CG, Reisch JS, Zimmern PE. Proposed cutoff values to define bladder outlet obstruction in women. *Urology* 1998;51:408-411.
- Clemens JQ, DeLancey JO, Faerber GJ, Westney OL, McGuire EJ. Urinary tract erosions after synthetic pubovaginal slings: diagnosis and management strategy. *Urology* 2000;56(4):589-94.
- Deval B, Haab F. Management of the complications of the synthetic slings. *Curr Opin Urol.* 2006 ; 16(4) : 240-3
- Hermieu JF. Technique chirurgicale : ablation/section de bandelette ; pourquoi, comment, que faire après? *Progrès FMC* 2005 ; 3 : 24-28
- Klutke C, Siegel S, Carlin B, Paszkiewicz E, Kirkemo A, Klutke J. Urinary retention after tension-free vaginal tape procedure: incidence and treatment. *Urology* 2001;58(5):697-701.
- Long CY, Lo TS, Liu CM, Hsu SC, Chang Y, Tsai EM. Lateral excision of tension-free vaginal tape for the treatment of iatrogenic urethral obstruction. *Obstet Gynecol* 2004; 104(6): 1270-4.
- Nitti VW, Carlson KV, Blaivas JG, Dmochowski RR. Early results of pubovaginal sling lysis by midline sling incision. *Urology* 2002;59(1):47-51; discussion 51-2.
- Sweat SD, Itano NB, Clemens JQ, Bushman W, Gruenenfelder J, McGuire EJ, et al. Polypropylene mesh tape for stress urinary incontinence: complications of urethral erosion and outlet obstruction. *J Urol* 2002; 168(1): 144-6.
- Tsivian A, Kessler O, Mogutin B, Rosenthal J, Korczak D, Levin S, et al. Tape related complications of the tension-free vaginal tape procedure. *J Urol* 2004; 171(2 Pt 1):762-4.

# Instantané mictionnel chez la femme

**Françoise Valentini<sup>1,2</sup>, Gilberte Robain<sup>1,2</sup>, Dorothee Hennebelle<sup>2</sup>,  
Brigitte Marti<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>UMR S 731 INSERM / Université Pierre et Marie Curie-Paris 6

<sup>2</sup>Service de Médecine Physique et de Réadaptation. Groupe Hospitalier Charles Foix-Jean Rostand, Ivry-sur-Seine

## Introduction

Les bilans urodynamiques sont réalisés en routine chez les femmes présentant des troubles urinaires du bas appareil (TUBA). Le bilan de base consiste en une débitmétrie et une cystomanométrie. Le test central des bilans urodynamiques est la cystomanométrie durant laquelle sont évaluées les relations pression-volume dans la vessie pendant la phase de remplissage et la phase mictionnelle. L'étude de la relation pression-volume pendant la phase mictionnelle est plus couramment nommée étude pression-débit ou instantané mictionnel. Elle est actuellement considérée comme la meilleure méthode pour évaluer la mécanique mictionnelle en donnant des informations sur le fonctionnement du détrusor et de l'urètre.

## Description de la méthode

L'**instantané mictionnel** fait suite à la cystomanométrie réalisée selon les recommandations de l'ICS. La cystomanométrie comporte :

- le remplissage de la vessie avec du sérum physiologique à température ambiante,
- un enregistrement de la pression vésicale à l'aide d'un cathéter le plus souvent trans-urétral (rarement sus-pubien),
- un enregistrement d'une pression abdominale soit par voie rectale soit par voie vaginale.

L'obtention de courbes de bonne qualité nécessite quelques précautions supplémentaires :

- utilisation d'un cathéter le plus fin possible,

- vitesse de remplissage pas trop élevée car non physiologique (supérieure au poids divisé par 4 exprimé en mL/min) mais de toute façon inférieure à 100 mL/min,
- contrôle de la fiabilité des mesures des pressions en effectuant un ou plusieurs test de toux au cours du remplissage afin de vérifier l'égalité d'augmentation des pressions sur l'ensemble des voies de mesure,
- patiente en position physiologique pour uriner (assise pour la femme),
- remplir la vessie jusqu'à capacité vésicale maximale chez la patiente ayant une sensation de besoin normal ; éviter de remplir jusqu'à sur-distension dans les autres cas,
- réaliser l'examen dans une pièce calme afin de limiter l'impact psychologique de la situation d'examen.

Malgré ces recommandations, les échecs de la technique sont nombreux :

- expulsion de sonde,
- impossibilité d'effectuer une miction avec la sonde urétrale in situ.

Deux exemples d'enregistrement sont donnés sur les figures 1 et 2.

## Instantané mictionnel chez la femme

L'instantané mictionnel n'a été que peu validé chez la femme contrairement à l'homme chez qui cet examen est la technique de référence pour explorer une dysurie. Cela repose principalement sur la faible amplitude des pressions detrusoriennes permictionnelles et sur la survenue de nombreuses



mictions avec poussées abdominales importantes. Une question importante est celle du caractère prédictif d'une débitmétrie libre normale pour l'obtention d'une miction lors de l'instantané mictionnel. G. Defreitas et al. [4] ont montré qu'une débitmétrie normale ne peut exclure la non obtention d'un instantané mictionnel, résultat qui a été retrouvé dans notre équipe.

### Faisabilité de l'instantané mictionnel

Nous n'avons retrouvé dans aucun article de discussion sur la faisabilité et le pourcentage d'échec de la technique. Dans notre expérience de patientes non neurologiques, sur une étude rétrospective de 322 patientes, seuls 217 examens sont exploitables soit 67% des patientes. Les motifs de rejet sont la non-réalisation d'une miction et/ou l'éjection du cathéter. Parmi les 217 examens exploitables, 55 n'étaient exploitables que de manière qualitative (25%) en raison d'un volume mictionnel inférieur à 100 mL ou d'une courbe de débitmétrie polyphasique.

### Reproductibilité de l'instantané mictionnel

La reproductibilité de l'instantané mictionnel repose sur l'étude des paramètres suivants : pression détrusorienne en début de miction  $p_{det.open}$ , pression détrusorienne au débit maximum  $p_{det.Qmax}$ , pression détrusorienne à la fin du débit  $p_{det.clot}$  et débit maximum  $Q_{max}$ . La pression détrusorienne est prise égale à la différence entre la pression vésicale  $p_{ves}$  et la pression abdominale  $p_{abd}$ . Ces paramètres sont évalués selon les recommandations de l'ICS.

S. Broston et al. (2002) [2] ont étudié chez 30 femmes sujet-sains les valeurs et la reproductibilité de ces paramètres mesurés lors de deux épreuves successives incluant une cystométrie et un instantané mictionnel. Ces auteurs retrouvent une importante dispersion des valeurs observées dans cette population pour tout les paramètres analysés et même que des différences significatives intra-individu d'un examen à l'autre mais dans les limites acceptables (test de Bland et Altman).

G. Digesu et al. [6] ont également analysé la reproductibilité mais seulement chez 9 femmes et concluent à une bonne reproductibilité.

### Instantané mictionnel et obstruction

Chez l'homme de nombreux nomogrammes (Abrams-Griffiths modifié en "ICS provisoire" et Spangberg [10], IinnPURR [14]) ont été développés afin de préciser la part relative du détrusor, de l'urètre en particulier lorsqu'existe un obstacle sous vésical, tout particulièrement un adénome de prostate. Ces nomogrammes ne sont pas applicable à la femme en raison des faibles pressions détrusoriennees générées pendant la miction et la survenue fréquente de poussées abdominales.

Chez la femme, plusieurs nomogrammes ont été développés, tous dans l'optique de préciser l'existence ou non d'une obstruction.

- 1- L'équipe de P. Zimmern [3] a proposé, en 1998, des valeurs seuils définissant l'obstruction chez la femme :  $Q_{max} \leq 15$  mL/s et  $p_{det.Qmax} \geq 25$  cm H<sub>2</sub>O. Ces valeurs ont été modifiées par cette même équipe à 2 reprises pour devenir, en 2004, [5] sont  $Q_{max} \leq 12$  mL/s et 25 cm H<sub>2</sub>O.
- 2- G. Blaivas et A. Groutz (2000) [1] ont construit un nomogramme représentant la  $p_{det.Qmax}$  en fonction du  $Q_{max}$  de la débitmétrie libre. Un des arguments proposés par ces auteurs pour expliquer l'utilisation de deux épreuves urodynamiques distinctes est la possibilité d'inclure dans un protocole d'expertise d'obstruction les patientes incapables de réaliser une miction lors de l'instantané mictionnel. Notons que ce nomogramme est le seul proposant trois classes d'obstruction (figure 3).

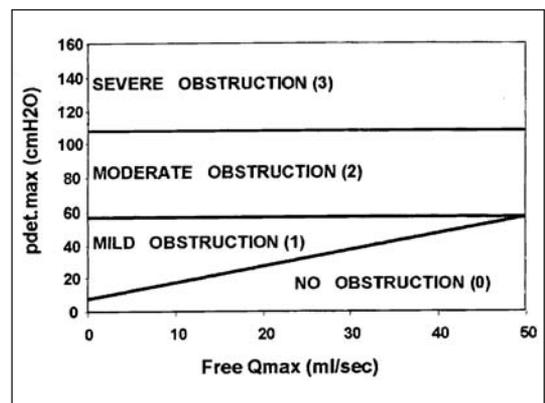


Figure 3 : Nomogramme de Blaivas et Groutz [1].

3- E.Di Grazia et son équipe (2004) [8] proposent comme l'équipe de P. Zimmern des valeurs seuils mais correspondant à deux test urodynamiques :  $Q_{\max} \leq 13 \text{ mL/s}$  lors d'une débitmétrie libre et  $p_{\text{det}, Q_{\max}} \geq 38 \text{ cm H}_2\text{O}$ .

### Instantané mictionnel et TUBA

Des tentatives d'utilisation de l'instantané mictionnel comme test diagnostique des TUBA ont été développées par G.Digesu et al. [7] qui retrouvent des variations significatives des paramètres en comparant une population de patientes ayant une incontinence d'effort et une autre ayant une hyperactivité detrusorienne.

### Limites de la méthode

#### *effet obstructif du cathéter*

Une des limites de la technique repose évidemment sur l'effet potentiellement obstructif du cathéter urétral. En effet, toutes les études retrouvent une diminution du  $Q_{\max}$  et un allongement du temps de miction lorsque l'on compare débitmétrie libre et instantané mictionnel (pour des volumes mictionnels voisins). De nombreuses études retrouvent l'effet obstructif du cathéter urétral. Cependant les résultats de la littérature ne sont pas cohérents : D.Gleason et M.Bottaccini [9] estiment cet effet présent pour un cathéter 5 CH alors que G. Lose et al. [13] ne trouvent aucun effet avec 2 cathétres 5 CH, que A.Groutz et al. [11] concluent à un effet obstructif avec un cathéter 7 CH et que B.Haylen [12] trouve l'effet inverse avec un cathéter de même calibre. Cette divergence des résultats montre que le problème est plus complexe qu'il n'y paraît. En effet, nous avons pu montrer de manière théorique [15] et le vérifier sur une population de patientes incontinentes que l'effet obstructif du cathéter n'explique pas à lui seul les variations du  $Q_{\max}$  (diminution) et du temps de miction (augmentation) lors de l'instantané mictionnel. La question se pose donc d'une modification de la réflexologie vésico-urétrale avec un cathéter in situ.

#### *contexte de l'examen*

Même en prenant un grand nombre de précautions quant au contexte de l'examen, il n'est pas possible de s'affranchir totalement de l'anxiété ressentie par la patiente, de l'inconfort lié aux sondages et de la fatigue résultant de la durée de l'examen.

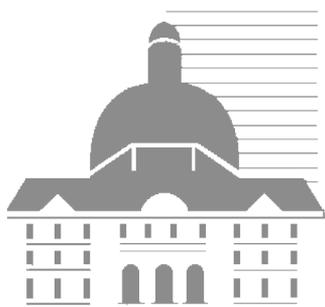
### Conclusion

L'instantané mictionnel chez la femme non neurologique tend à devenir un outil que l'on cherche à réaliser en routine afin de préciser les anomalies de la fonction urétrale et detrusorienne et de rechercher l'existence d'une obstruction sous vésicale. En perfectionnant les modalités de réalisation, ce test urodynamique devrait permettre de mieux comprendre les mécanismes mictionnels.

### Références

1. BLAIVAS JG. et GROUTZ A. Bladder outlet obstruction nomogram in women with lower urinary tract symptomatology. *NeuroUrol Urodyn* 2000; 19: 553-564.
2. BROSTOM S., JENNUM P. et LOSE G. Short-term reproducibility of cystometry and pressure-flow micturition studies in healthy women. *NeuroUrol Urodyn* 2002; 21: 457-460.
3. CHASSAGNE S., BERNIER PA., HAAB F., ROERBORN CG., REISCH JS. et ZIMMERN PE. Proposed cutoff values to define bladder outlet obstruction in women. *Urology* 1998; 51: 408-411.
4. DEFREITAS GA., LEMACK GE. Et ZMMERN PE. Nonin-tubated uroflowmetry as a predictor of normal pressure flow study in women with urinary incontinence. *Urology* 2003; 62:905-908.
5. DEFREITAS GA., ZIMMERN PE, LEMACK GE et SHARIAT SF. Refining diagnosis of anatomic female bladder outlet obstruction: comparison of pressure-flow study, parameters in clinically obstructed women with those of normal control. *Urology* 2004: 675-679
6. DIGESU GA., HUTCHINGS A., SALVATORE S., SELVAGGI L. et KHULLAR V. Reproducibility and reliability of pressure flow parameters in women. *BJOG* 2003; 110: 774-776.
7. DIGESU GA., HUTCHINGS A., SALVATORE S., SELVAGGI L., MILANI R. ET KHULLAR V. Pressure flow study : a useful diagnostic test of female lower urinary tract symptoms. *NeuroUrol Urodyn* 2004; 23: 104-108.
8. Di GRAZIA E., TROYO SANROMAN R. et ACEVES JG. Proposed urodynamic pressure-flow nomogram to diagnose female bladder outlet obstruction. *Arch Ital Urol Androl* 2004; 76: 59-65.
9. GLEASON DM et BOTTACCINI MR. The effect of a fine urethral pressure-measuring catheter on urinary flow in females. *NeuroUrol Urodyn* 1984; 3: 163.

10. GRIFFITHS DJ., HÖFNER K., Van MASTRIGT R., ROLLEMA HJ., SPANGBERG A. et GLEASON D. Standardization of terminology of lower urinary tract function: pressure-flow studies of voiding, urethral resistance and urethral obstruction. *Neurourol Urodyn* 1997; 16:17-27.
11. GROUTZ A., BLAIVAS JG. et SASSONE M. Detrusor pressure uroflowmetry studies in women : effect of a 7FR transurethral catheter. *J Urol* 2000; 164: 109-114.
12. HAYLEN BT., CERQUI A., LAW M. Effect of size 7FG urethral catheter on urine flow rates in urogynaecology patients. *Int Urogynecol J, suppl.*, 1999; 10: S98.
13. LOSE G., THUNEDBORG P., JORGENSEN L. et al. A comparison of spontaneous and intubated urinary flow in female patients. *Neurourol Urodyn* 1986; 5: 1.
14. SCHAFFER W. Basic principles and clinical application of advanced analysis of bladder voiding function. *Urol Clin N Am* 1990; 17:553-66.
15. VALENTINI F., BESSON G. et NELSON P. Effet obstructif d'un cathéter urétral sur les paramètres mictionnels : étude théorique. *Prog Urol* 1999 ; 9 : 361-370.



Chapitre 13

# Atelier pratique

# Quelles mesures pratiques permettent au clinicien d'améliorer l'équilibre de la balance hydrosodée chez un patient traité en dialyse péritonéale ?

Ph. Freida

## Le contexte clinique

Il s'agit majoritairement :

- 1) d'une situation d'**hypervolhémie** soit récemment identifiée et révélée par une prise pondérale traduisant un syndrome oedémateux 'infra-clinique' ou patente et s'exprimant alors par les symptômes plus ou moins sévères d'une hypertension artérielle de novo ou aggravée ou d'une insuffisance cardiaque décompensée .
- 2) Il s'agira beaucoup plus rarement d'une situation d'**hypovolhémie** répondant à des circonstances cliniques évocatrices d'un risque de déshydratation extracellulaire et justifiant une adaptation le plus souvent temporaire de la stratégie d'ultrafiltration et/ou une recompensation hydro-sodée.
- 3) Enfin, une **hyponatrémie** associée à une hypo-osmolalité vraie pourra être le témoin d'un déséquilibre du rapport de la somme du capital corporel total de cations extra-cellulaires (Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>) au capital hydrique global de l'organisme ('eau totale').

Seules les pertes de capacité d'ultrafiltration correspondant à la production d'un volume net d'UF inférieure à 400 ml après 4 heures de stases à l'aide de dialysat composé de Glucose hypertonique à 3,86% seront envisagées ici.

Il est souhaitable d'intervenir bien avant la constitution d'un bilan hydro-sodé positif conduisant initialement à une hypervolhémie "infra-clinique" grâce à un monitoring rigoureux des ingestats et

des éliminations. Les conduites à tenir devant un contexte d'hypervolhémie patente intègrent une hiérarchie de mesures d'ordre diététique et thérapeutique mettant en jeu des stratégies et les solutions dialytiques commercialement disponibles. Les limites rencontrées par les outils thérapeutiques actuellement disponibles ouvrent un champ d'application à des modalités innovantes en cours d'investigation.

## Mesures thérapeutiques à mettre en œuvre devant une surcharge hydro-sodée en DPCA/DPA

A) La première étape incontournable de toute intervention est l'**évaluation des ingestats hydro-sodés** chez un patient donné. Aucune cible d'ultrafiltration ne saurait être intégrée aux critères de dialyse adéquate en DPCA ou en DPA puisque la meilleure des stratégies d'élimination de l'eau et du sodium est incapable de s'adapter de manière homéostasique à des apports hydro-sodés supérieurs aux possibilités d'élimination même optimisées. L'appréciation de ces ingestats par un diététicien sera fondée sur une interview à l'occasion des consultations séquentielles enrichie de relevés alimentaires permettant d'impliquer les patients dans le **monitoring diététique et nutritionnel**. Il s'agit d'une étape d'observation basée sur un recueil de d'information dont la répétition renforce la fiabilité. La quantification des ingestats est comparée à la mesure des volumes d'eau et des quantités de sodium éliminés par la diurèse et l'ultrafiltration péritonéale. Ce n'est que de cette confrontation que peut résulter l'élaboration d'une réponse diététique à l'intention des patients

représentant la dimension interventionniste de tout monitoring diététique de la balance hydrosodée. Cette étape de saisie des composants ayant générés un bilan excédentaire d'eau et de sodium est incontournable et justifie d'associer un diététicien à tout programme de dialyse péritonéale. L'identification d'un excédent des apports sodés ou hydriques par rapport aux possibilités d'élimination couplées "rein et dialyse" d'une stratégie dialytique donnée imposera une réduction consentie des ingestats et/ou une adaptation de la prescription des différentes stratégies d'ultrafiltration.

**B) La reconnaissance d'une insuffisance d'extraction hydro-sodée sera à l'origine de l'introduction de différentes modalités d'optimisation du volume de la diurèse résiduelle et de l'ultrafiltration ainsi que de la natriurèse et de l'extraction sodée dialytique.**

#### *Optimisation de l'élimination rénale*

- Introduction ou augmentation de la posologie d'un diurétique de l'anse : FUROSEMIDE (125 mg à 750 mg/jour).
- Adjonction d'un diurétique thiazidique.

#### *Optimisation de l'Ultrafiltration*

Elle impose de connaître :

- a) **La qualité du drainage de la cavité péritonéale** permettant l'éliminer les fausses pertes de capacité d'ultrafiltration due à un volume résiduel trop important ou variable.
- b) **L'existence d'éventuelles fuites pariétales de dialysat** repérables cliniquement (reperméation des canaux péritonéo-vaginaux ou brèche pleuro-péritonéale droite) ou par tomo-densitométrie ou IRM abdominale et par scintigraphie.
- c) **Les caractéristiques de transport de la membrane péritonéale** permettant de repérer les facteurs de mauvais pronostic (transport rapide) et la disponibilité des voies de conduction de l'eau (voie transcellulaire ou aquaporines 1) grâce à la mesure du rapport Na Dialysat/Na Plasma (coefficient de tamisage) permettant de porter certains diagnostics lésionnels (sclérose péritonéale). Devant une perte de capacité d'ultrafiltration, la réalisation d'un PET permet d'approcher la caractérisation du MTAC (ou PxS) du Glucose dont l'augmentation responsable d'une diminution rapide du gradient osmotique cristalloïde est la principale cause de perte de capacité d'UF.

d) **Deux méthodes permettent de caractériser assez précisément l'intensité du transfert hydrique empruntant la voie des ultra-small pores (aquaporines) :**

- a) **L'évaluation du tamisage du sodium par la mesure du rapport D/P Na<sup>+</sup> au cours d'un PET réalisé à l'aide de soluté à 3,86%** (qui va magnifier l'importance du phénomène). La diminution rapide du sodium du dialysat est la traduction clinique de la diffusion rapide d'eau libre au cours de la phase initiale de l'échange. Dans l'idéal toutefois il est nécessaire de corriger ce rapport en tenant compte de la diffusion possible de sodium dans le sens d'un gradient entre le plasma et le dialysat en cas de différence significative (>5 mmol) entre les deux compartiments car ce mouvement diffusif sera susceptible de minimiser la baisse du rapport D/P Na<sup>+</sup> en cas de sur surface péritonéale vasculaire élevée.
- b) **La comparaison du volume de l'Ultrafiltration nette générée par un échange de 4 heures à l'aide d'une solution de Glucose à 1,5% et d'une solution hypertonique à 3,86%** permet de caractériser le transport hydrique au travers de l'aquaporine car le faible gradient cristalloïde établi au cours d'un échange isotonique est responsable d'une plus grande dépendance du volume de l'UF généré par ce type de solution à l'égard des gradients de pression osmotique colloïde et hydrostatique.
- c) **La comparaison de l'ultrafiltration nette à l'aide de Glucose hypertonique (3,86%) et d'Icodextrine 7.5%** outre le fait qu'elle renseignera sur la viabilité de la voie transcellulaire est un bon indicateur de la stratégie d'ultrafiltration à privilégier pour les stases de longue durée en DPCA comme en DPA.
- d) **La pression intra-péritonéale développée par un volume donné de dialysat** stagnant dans position ambulatoire ou en décubitus selon qu'il s'agit d'un programme de DPCA ou de DPA . Une augmentation de la PIP au dessus de 12-14 cm d'H<sub>2</sub>O est à l'origine d'une diminution du volume de l'UF nette de 0.7 à 0.8 ml/mmHg/heure due à une augmentation de la résorption du

dialysat. Chez un patient présentant une ultrafiltration nette insuffisante il est indispensable de contrôler l'impact de la prescription du volume d'infusion en terme de pression intra-péritonéale et d'adapter le volume prescrit à la compliance de la cavité périto-néale.

## Interventions thérapeutiques

- 1) **Les fuites de dialysat n'affectent pas l'ultrafiltration transcapillaire** et n'ont par elles-mêmes aucune raison de s'accompagner d'une altération de la diffusion d'eau libre au travers des canaux hydriques transcellulaires : par conséquent, en cas de fuite non extériorisées, le **diminution du volume de dialysat drainé respecte le phénomène de tamisage** et dans ces conditions le rapport D/P Na+ demeure abaissé au cours de la première heure de l'échange à l'aide d'un soluté à base de Glucose à 3,86%. Il est indispensable de faire le diagnostic des fuites de dialysat en sachant que les épanchements pleuraux sont le plus souvent au dessus de tout recours thérapeutiques y compris les mesures les plus agressives consistant à créer une symphyse pleurale par talcage de la plèvre diaphragmatique au cours d'une thoracoscopie. Les fuites précoces doivent être traitées par une interruption temporaire de la dialyse péritonéale (de quelques jours à une ou deux semaine) suivie d'une reprise des échanges à l'aide de volume d'infusion temporairement diminués. La prévention de ces fuites précoces repose, outre sur la révision de la procédure d'insertion, sur le respect dans la majorité des cas d'une période de cicatrisation préalable à la mise en œuvre des premiers échanges (10 à 14 jours). Les cures de hernies ombilicales et inguinales seront avantageusement réalisées avant la programmation de la mise en place du cathéter ou simultanément : un examen minutieux de la paroi abdominale et des orifices herniaires est recommandé dans le cadre de la préparation à tout programme de DPCA/DPA. La survenue d'une fuite associée à une pathologie herniaire doit conduire à une interruption temporaire de la dialyse péritonéale afin de conduire le traitement chirurgical avec les meilleures chances de succès, en particulier si la mise en place de matériel prothétique est envisagé.
- 2) **Les fausses pertes d'ultrafiltration dues à l'existence d'un volume résiduel important** doivent être diagnostiquées radiologiquement si elles sont dues à des déplacement du cathéter ou par les méthodes de dilution de marqueurs endogènes comme la créatinine.
- 3) **En DPCA comme en DPA, l'introduction d'ICO-DEXTRINE au cours de la stase de longue durée est la première mesure à adopter avant l'introduction ou l'augmentation de la tonicité du dialysat à base de GLUCOSE** au cours des échanges diurnes en DPCA ou de l'échange diurne en DPA. Le bénéfice de cette intervention sera d'autant plus important que la perméabilité péritonéale sera élevée. L'impact en terme de volume net d'ultrafiltration est d'autant plus significatif que l'ultrafiltration due au gradient de pression osmotique colloïde n'est pas affecté par le phénomène de tamisage du sodium. Dans la population des patients présentant une surface péritonéale effective importante l'icodextrine 7,5% produira après 15 heures de stase un volume d'ultrafiltration supérieure de 300 à 400 ml celui produit par un échange de même durée à l'aide de Glucose hypertonique à 3,86% et une extraction sodée supérieure d'environ 50 mmol.
- 4) L'introduction d'un échange ou **l'addition d'un second échange de dialysat hypertonique** (Dextrose = 25 à 40 g/l) en DPCA augmente l'ultrafiltration d'un volume inversement proportionnel au caractéristiques du transport membranaire, c'est-à-dire d'autant moins que la dissipation du gradient osmotique dû au GLUCOSE est rapide. Cette mesure ne devrait pas être adoptée avant l'introduction de l'ICODEX-TRINE au cours des stases de longue durée.
- 5) **La substitution d'un programme de DPA nocturne à un schéma classique en DPCA** pourra permettre d'augmenter le volume de l'UF nette si la tonicité du dialysat est adaptée mais il ne faut pas ainsi compter sur une augmentation de l'extraction sodée qui chez un patient présentant un transport rapide est dissocié du transfert de l'eau (effet de tamisage).
- 6) Chez un patient **en DPA, l'augmentation du nombre de cycles nocturnes de 4 à 6 avec diminution du volume d'infusion de 3 litres à 2 litres sans modification de la tonicité moyenne**

**du dialysat** augmente de 40 à 50% l'élimination d'eau et de sodium chez les patients présentant un transport péritonéal supérieur à la moyenne. Cet impact est très probablement relié à la responsabilité de la pression intra-péritonéale sur la résorption nette de dialysat lors des échanges sous un volume élevé.

Quelle que soit la pertinence des stratégies adoptées dans le but de promouvoir l'extraction hydrosodée en DPCA/DPA, les chances de succès thérapeutique conduisant à une amélioration du pronostic cardio-vasculaire demeurent essentiellement tributaires de la rigueur du monitoring des éliminations rénales et dialytiques d'eau et de sodium permettant seules une adaptation des ingestats sous le contrôle du diététicien.



# Index

<i>Nom</i>	<i>Page</i>		
Abbou C.C.	152, 162, 184	Galiano M.	186
Albadawy M.	35, 41	Godin M.	44
Allory Y.	162	Grahek D.	159
Ang K.S.	122	Grenier N.	76
Audry G.	170	Grosse M.	29
Ballereau C.	152	Gutman F.	159
Béné B.	41	Hacini S.	41
Bernard L.	72	Hajage D.	186
Biserte J.	152	Hanoy M.	44
Bitker M.O.	165, 186	Hennebelle D.	202
Boccon-Gibod L.	198	Henriet D.	29
Bosc J.Y.	29	Houlgatte A.	152
Boublil V.	198	Hoznek A.	184
Boulahrouz R.	122	Huchet V.	159
Canaud B.	29	Imhoff O.	103
Chalabi L.	29	Isnard Bagnis C.	64
Charasse C.	122	Issad B.	15
Chartier-Kastler E.	186	Jaber W.	35
Chauveau P.	39	Jadoul M.	8
Chédid A.	80	Janus N.	116
Chenine L.	29	Kaba L.	122
Chlih B.	35	Karie S.	116
Coevoet B.	35, 41	Khaled Y.	152
Collet J.P.	112	Labriola L.	8
Compérat E.	144	Larré S.	184
Conort P.	100, 178, 194	Larroumet N.	39
Corsia G.	138	Launay-Vacher V.	116
Culty T.	138	Laville M.	108
Dahan M.	162, 184	Le Cacheux P.	122
de la Taille A.	152, 184	Le Roy F.	44
Deray G.	41, 116	Léonetti F.	122
Desfemmes F.R.	152	Leray-Moragues H.	29
Desvergnés C.	39	Maierhofer A.	29
Dominique S.	152	Manyalich M.	52
Drouineau O.	44	Marti B.	202
Drüeke T.B.	97	Martinache G.	193
Durand X.	165	Mercadal L.	41
Francès C.	94	Meyrier A.	89
Freida P.	15, 213	Moe S.M.	97
		Montalescot G.	112
		Montillo F.	162
		Montravers F.	159
		Moudachirou M.	122
		Moulin B.	103
		Mouzin M.	58
		Mozer P.	154
		Mustel J.	35
		Paredes D.	52
		Pasqui F.	186
		Paule B.	184
		Perrin P.	152
		Petitclerc T.	26
		Petitclerc T.	41
		Peyromaure M.	193
		Pignot G.	186
		Plouin P.F.	80
		Ravery V.	152
		Renard-Penna R.	158, 186
		Richard F.	186
		Robain G.	202
		Rodriguez-Villar C.	52
		Rossignol P.	80
		Ruffion A.	152
		Ruiz A.	52
		Salomon J.	72
		Salomon L.	162, 184
		Senet P.	94
		Simon P.	122
		Stanescu C.	122
		Talbot J.N.	159
		Tenaillon A.	48
		Tostivint I.	178
		Traxer O.	128, 173
		Vaessen C.	165
		Valentini F.	202
		Villardell J.	52
		Villers A.	152
		Vordos D.	184
		Yiou R.	184
		Zerbib M.	193





**ENANTONE® LP 11,25 mg - FORME ET PRESENTATION : Microsphères et solution pour usage parentéral (SC ou IM) à libération prolongée. COMPOSITION :** Flacon de poudre : Leuproréline (DCI) 11,25 mg ; Excipients\* - Solution\*. **Indications thérapeutiques :** Trait. du cancer de la prostate localement avancé ou métastatique. Trait. de l'endométriose à localisation génitale et extra-génitale (stades I à IV). Expérience clinique relative au trait. de l'endométriose limitée aux femmes âgées de 18 ans et plus. Durée du trait. : cf. Posologie et mode d'administration. Trait. de la puberté précoce centrale avérée (fille : avant 8 ans ; garçon : avant 10 ans). **Posologie et mode d'administration :**

- Cancer de la prostate localement avancé ou métastatique et endométriose : 1 inj. SC ou IM tous les 3 mois. Durée : l'endométriose, quel que soit le stade, sera traitée au max durant 6 mois. Toutefois, dans les cas associés à une symptomatologie pelvienne chronique et en l'absence de désir immédiat de grossesse, la durée de trait. peut être portée à 1 an en associant Enantone à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy ») à partir du 3<sup>e</sup> mois. Le schéma thérapeutique validé est : Enantone avec du valérate d'oestradiol micronisé 2 mg/j PO et de la promégestone 0,5 mg/j PO. Il n'est pas souhaitable d'entreprendre une 2<sup>e</sup> cure par Enantone ou par un autre analogue de la GnRH.
- Puberté précoce centrale : 1 inj. SC tous les 3 mois. Enfants d'un poids < à 20 kg : comme pour Enantone LP 3,75 mg, la dose administrée sera la moitié du volume de la suspension reconstituée soit 5,625 mg. CTJ : 4,09 €

**Contre-indications :** Hypersensibilité à la GnRH, aux analogues de la GnRH ou à l'un des constituants. Hémorragie génitale de cause non déterminée. En cas de trait. de l'endométriose associant Enantone et une hormonothérapie de substitution, respecter les contre-indications d'utilisation des estroprogestatifs.

**Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :** Mises en garde : Une apoplexie hypophysaire peut survenir de façon très rare lors de la première administration chez des patients présentant un adénome hypophysaire, en particulier gonadotrope. Les symptômes évoquant cette pathologie sont : céphalées et troubles visuels. Cancer de la prostate : Des cas isolés d'aggravation des symptômes (en particulier douleurs osseuses), souvent transitoires, ont été observés lors de l'instauration d'un trait. par les analogues de la GnRH. Surveillance attentive lors de l'instauration du trait. et pendant les 1<sup>ères</sup> sem. suivant celle-ci : chez les patients porteurs d'une obstruction des voies excrétrices, chez les malades présentant des métastases vertébrales (cf Effets indésirables) et chez les sujets présentant des signes de compression médullaire. En début de trait., élévation transitoire possible des phosphatases acides. • Endométriose : vérifier l'absence de grossesse avant toute prescription. En cas d'association d'une hormonothérapie de substitution au trait. de l'endométriose par Enantone, respecter les mises en garde et précautions d'emploi des oestroprogestatifs. Précautions particulières d'emploi :

- Cancer de la prostate : Vérifier périodiquement la testostéronémie en cours de trait. qui ne doit pas être supérieure à 1 ng/ml. La réponse au trait. sera évaluée périodiquement par un examen clinique et prostatique (toucher rectal), des dosages sanguins (dosage du PSA), voire une scintigraphie osseuse.
- Endométriose : L'administration d'Enantone L.P 11,25 mg entraîne dans tous les cas une aménorrhée hypogonadotrophique. En dehors du 1<sup>er</sup> mois de trait., la survenue de métrorragies au cours du trait. est anormale : réaliser des dosages du taux d'estradiol plasmatique. Si celui-ci est inférieur à 50 pg/ml, rechercher d'éventuelles lésions organiques associées. En cas de trait. de l'endométriose associant Enantone à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy »), des métrorragies peuvent se produire, en relation avec le trait. hormonal de substitution. De plus, des précautions particulières sont nécessaires afin d'écartier des patientes présentant une thrombophilie.

**Grossesse et allaitement : Grossesse\* :** En clinique, l'utilisation par mégarde d'analogues de la GnRH, sur des effectifs limités de grossesses exposées, n'a révélé aucun effet malformatif ou fœtotoxique particulier à ce jour. Toutefois, des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier les conséquences d'une exposition en cours de grossesse. **Allaitement\* :** Ne pas utiliser en cas d'allaitement.

**Effets indésirables :** Dans tous les cas : une intolérance locale à type de réaction inflammatoire ou de nodule SC au point d'injection a été rapportée, en particulier chez l'enfant. Si celle-ci persiste, interrompre le trait.. Comme avec d'autres agonistes de la GnRH, de très rares cas d'apoplexie hypophysaire ont été rapportés au cours de la première administration chez des patients porteurs d'un adénome hypophysaire. De très rares cas de développement d'adénomes hypophysaires ont été décrits lors des traitements par agonistes de la LH-RH. • Cancer de la prostate : Instauration du trait. (cf Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) : accentuation possible des signes cliniques et des symptômes (en particulier des douleurs osseuses). Quelques cas d'aggravation d'une hématurie préexistante, d'une obstruction urinaire, de sensations de faiblesse ou de paresthésies des membres inférieurs ont également été signalés avec les analogues de la GnRH : manifestations habituellement transitoires, disparaissant en 1 à 2 sem. lors de la poursuite du trait.. En cours de trait. : effets indésirables les plus fréquents liés à l'activité pharmacologique du produit : bouffées de chaleur, impuissance, diminution de la taille des testicules. Egalement notés : nausées, vomissements, œdèmes des membres inférieurs, douleurs généralisées. Effets indésirables observés avec d'autres analogues de la GnRH : fièvre, nausées, vomissements, rash cutané, démangeaisons, faiblesse des membres inférieurs, vertiges et dyspnée; céphalées, palpitations, diarrhée, constipation, troubles de la vision, dépression, anorexie, sueurs, alopecie, somnolence. • Endométriose : Instauration du trait. : Exacerbation possible des symptômes de l'endométriose (douleurs pelviennes, dysménorrhée) lors de l'augmentation initiale et transitoire du taux plasmatique d'estradiol ; ces signes disparaissent en 1 à 2 sem.. Dans le mois suivant la 1<sup>ère</sup> inj., possible survenue de métrorragies. En cours de trait. : Effets les plus fréquemment rapportés liés au blocage hypophysio-ovarien : bouffées de chaleur, céphalées, sécheresse vaginale, diminution de la libido, trouble de l'humeur et dyspareunie. L'utilisation prolongée entraîne une perte osseuse, facteur de risque d'une éventuelle ostéoporose. Trait. de l'endométriose associant Enantone à une hormonothérapie de substitution (« add-back therapy ») : métrorragies. oPuberté précoce : La survenue éventuelle de petites hémorragies génitales après la 1<sup>ère</sup> inj. chez les filles ne justifie l'adjonction d'un trait. freinateur que si celles-ci se poursuivent au delà du 1<sup>er</sup> mois de trait.. Des effets indésirables à type de céphalées, de douleurs abdomino-pelviennes et de vomissements ont été observés dans les études réalisées chez l'enfant. **Propriétés pharmacodynamiques\* ANALOGUE DE L'HORMONE ENTRAINANT LA LIBERATION DE GONADOTROPHINES** - Code ATC : L02AE02 **Propriétés pharmacocinétiques\* Incompatibilités :** Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. **Durée de conservation :** 3 ans. **Précautions particulières de conservation :** température ambiante, abri de la chaleur. **Nature et contenu de l'emballage extérieur\* Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination\* Présentation et numéro d'identification administrative :** 375 753-1 (2006). 368,09 € TTC (flacon + solvant + dispositif d'administration) - Agréé aux collect et remb Séc soc à 65% excepté pour le traitement du cancer de la prostate localement avancé à la date du 28 septembre 2006 (demande d'admission et d'agrément aux collectivités à l'étude). **Liste I. TITULAIRE : Laboratoires TAKEDA** - 15, quai de Dion-Bouton - 92816 PUTEAUX Cedex. Info médicale et pharmacovigilance : Tél : 01 46 25 12 00 - MISE A JOUR : Novembre 2006. \* Pour une information complète, consulter le dictionnaire Vidal.