

ULG Faculté de médecine  
Enseignement de la pédiatrie de base  
Prof Oreste Battisti

# Pathologie pédiatrique

## Néphro-urologie

« the more you know, the more you see ; and the more you see, the more you know... » Prof Frank Oski



**La recherche fondamentale et la recherche clinique deviennent pleinement utiles et justifiées lorsque leurs fruits sont apportés à la clinique « de tous les jours ».**

**Qu'il est agréable et utile pour les enseignants et les étudiants de pouvoir bénéficier du partage des connaissances.**

## Introduction

L'enseignement de la pédiatrie de base comprend 2 parties : une partie globale et une partie focalisée, termes qui doivent être préférés à « pédiatrie générale » et « pédiatrie spécialisée » ( F Oski ).



Figure Prof F Oski

La partie « globale » représente 70 à 80 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que le médecin amené à rencontrer et soigner des enfants ait de bonnes connaissances dans ce domaine.

Elle comprend notamment les points suivants :

- l'anamnèse et l'examen clinique
- les périodes périnatale et néonatale
- le développement psycho-moteur et affectif
- la croissance et la puberté
- les soins, les investigations et les surveillances les plus courants
- la nutrition
- la génétique
- l'infection et l'immunité
- l'environnement
- les urgences
- le patient chronique
- les contraintes administratives
- les valeurs normatives

La partie « focalisée » représente 20 à 30 % des situations rencontrées.

Il est nécessaire que :

- d'une part chaque médecin ait des connaissances dans les différentes focalités suffisantes que pour bien gérer les phases de rencontres avec ces patients,
- et d'autre part que les médecins sous-spécialisés dans un domaine donné se rappellent constamment la base de l'enfant et aient le souci de fournir au **médecin coordinateur** les éléments afin de bien gérer la permanence de la prise-en-charge.

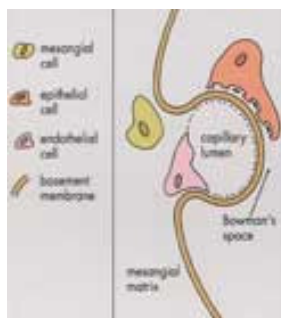
La partie focalisée comprend les différentes spécialités qu'elles soient liées :

- à une **fonction ou organe** ( neurologie, pneumologie, cardiologie, gastro-entérologie, ORL, néphro-urologie, ophtalmologie, dermatologie, orthopédie, chirurgies diverses, revalidation ),
- à un **aspect psycho-affectif**
- ou à **une atteinte multiple** ( infirmité motrice, mucoviscidose, anorexie, obésité, diabète, malformations multiples ).

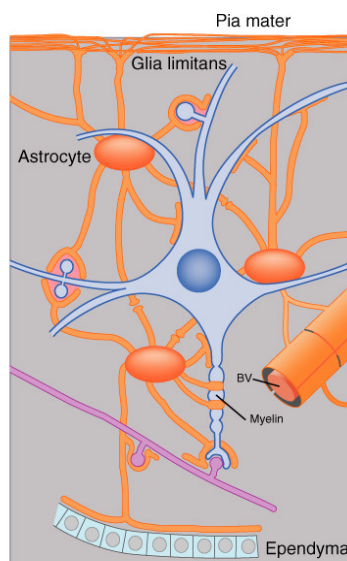
Deux métaphores à propos de l'enseignement :

→ « la filtration glomérulaire » : avec une bonne tension ( attention), le contenu ( sanguin ; de l'enseignement ) est bien filtré pour autant que les molécules ( données et matières ) ne soient pas trop complexes ; les cellules tubulaires ( les étudiants ), de manière proximale et distale sont alors capables :

- de réabsorber et retenir ce qui est utile, grâce notamment à des échanges énergétiques et à un pouvoir de concentration ;
- excréter ou sécréter ce qui peut être « laissé », après métabolisation des matières. Ce processus se développe progressivement.



→ « l'alliance neuro-gliale » :



L'interrelation entre les neurones ( la matière grise ), les cellules gliales et la microcirculation : l'apport des métabolites au neurones( les connaissances aux

étudiants ) se fait via les astrocytes et les oligodendrocytes ( tous les intervenants et moments pédagogiques ) ; les différentes matières seront principalement stockées dans des aires cognitives, mais ce découpage artificiel doit être relié pour pouvoir reconstruire globalement l'image du patient. Ici aussi, les intervenants et moments pédagogiques, grâce à de bonnes communications et échanges ( les dendrites, les axones, les synapses, les fibres projectives ) permettront une performance optimale du réseau.

La particularité de la pédiatrie est basée sur différents aspects :

1. Il s'agit d'un être en construction et en développement : ces termes désignent des points qui ne sont pas identiques. Les deux concernent toutefois l'aspect physique et émotif.
  2. Il s'agit aussi d'un être social, chéri et aimé, mais qui peut aussi connaître l'adversité ( liée au hasard, ou l'imprudence, ou la négligence ) voire l'agression ; ces événements peuvent, chez l'enfant et sa famille, tantôt renforcer, tantôt affaiblir, parfois laisser des traces.
  3. Les concepts d'attachement et de détachement, parfois d'abandon, viennent de suite à l'esprit. La construction ( et son maintien ) de la personnalité est un processus qui mûrit, de manière consciente et inconsciente, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte.
  4. Cette enveloppe composée d'éléments physiques et émotifs, propres à lui et aussi des êtres aimés qui lui ont donné vie et qui partagent sa vie, est un des garants du maintien de sa personnalité physique et psychique.
  5. Vient s'ajouter à cela le besoin de maintenir ces tâches que sont la construction et le développement, besoin que l'on retrouve aussi chez l'adulte.
  6. La construction fera appel surtout ( mais pas uniquement ) à la notion d'une augmentation en grandeur et en complexité de l'anthropométrie, des fonctions motrices, sensorielles et cognitives. L'être social deviendra alors de plus en plus capable « de le faire tout seul » ou « de pouvoir aider l'autre », dans le respect de l'autre ( on l'espère ).
  7. L'intervention ou l'appel des parents, à côté de ce qui est exprimé par l'enfant, est incontournable ; d'autant plus ( moins ) que l'être est petit, fragile et dépendant ( grand, solide et autonome ).
  8. L'aspect physique est manifeste. Il s'agit de la croissance au sens large, mesurable pour certains paramètres qui varient selon l'âge, le sexe, l'influence de certains moments particuliers : la vie intra-utérine, la puberté, la survenue d'un problème de santé aigu ou chronique, ou celle d'un problème émotif aigu ou prolongé.
- La situation présentée au clinicien fait appel à une démarche d'abord globale regroupée sur l'item « anamnèse et examen clinique ».
  - Les éléments recueillis construisent, chez le clinicien, avec l'intervention du savoir théorique, une hypothèse de diagnostic qui peut se présenter sous une des 4 formes ( F Oski ) :
1. La forme immédiate car « déjà vue et bien ancrée » : « il s'agit d'une varicelle

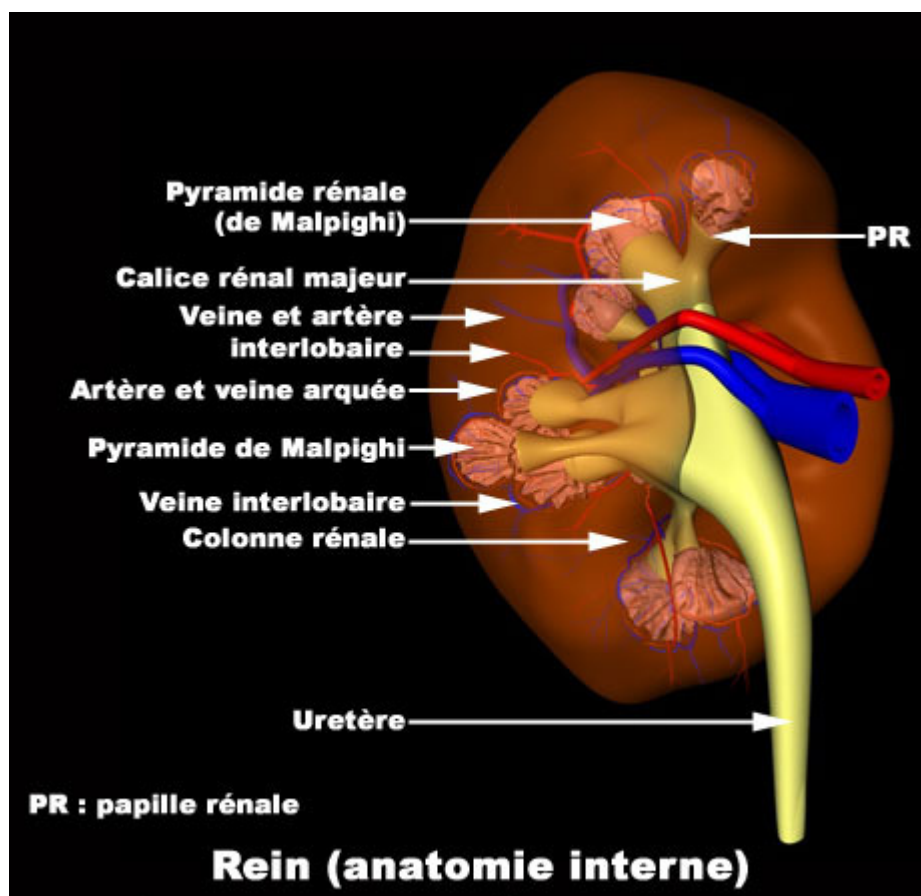
; voyez les lésions caractéristiques ... »

2. La forme supputative demandant quelques éléments supplémentaires pour asseoir le diagnostic : « il pourrait s'agir d'une maladie de Kawasaki ; certains des éléments sont présents, mais d'autres manquent. J'ai besoin d'examen complémentaires et un peu de recul dans le temps... »
3. La forme faisant appel à un algorithme car le point de départ ouvre plusieurs voies, à priori équivalentes ; il faut alors rechercher des indicateurs pour repérer la direction à suivre : « un bébé en dessous de 3 mois se présente avec une température rectale élevée (  $> 39^{\circ}$  ). L'examen clinique n'apporte pas d'éléments explicatifs. Comment procéder à la suite des investigations... »
4. La forme faisant appel à des interventions « essais - contrôles », soit dans le cadre d'un algorithme décisionnel, soit dans le cadre d'une étude randomisée : « cet enfant de 8 mois se présente avec des crises convulsives, une température, une baisse de la diurèse, des œdèmes et un examen d'urines anormal compatible avec une atteinte glomérulaire... »

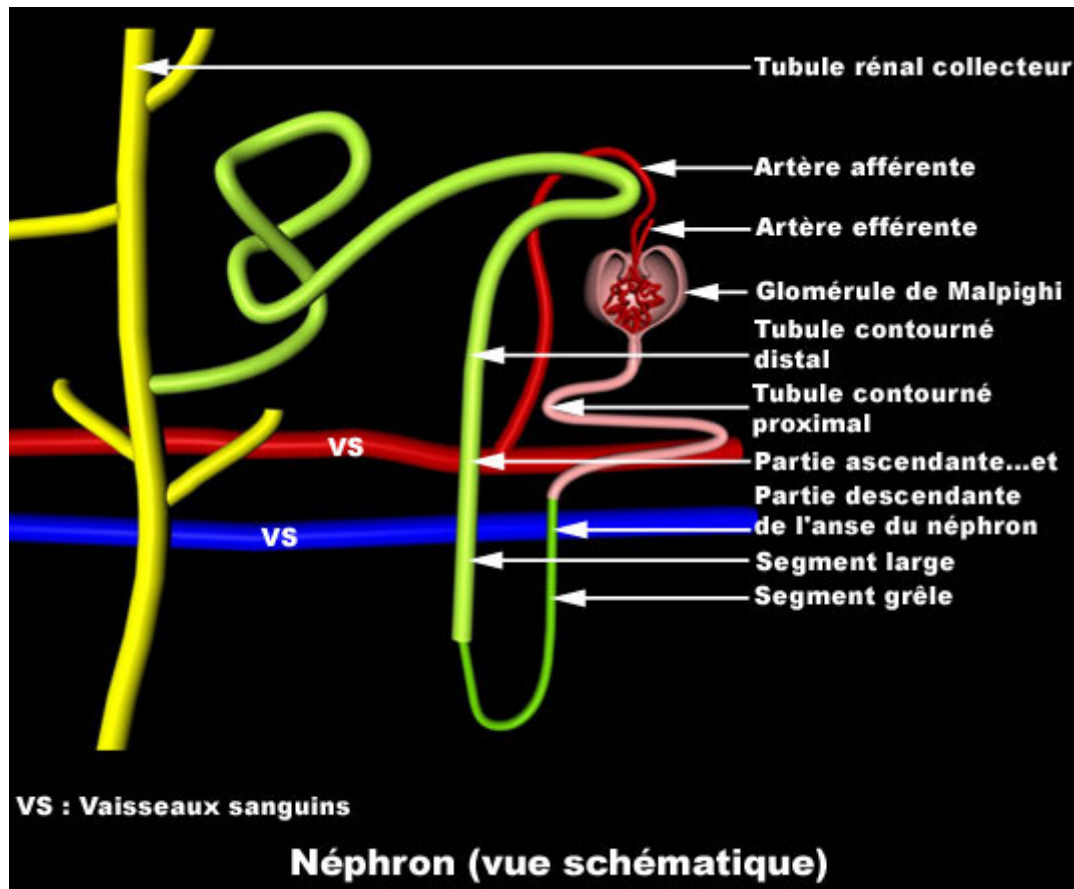
- cette démarche, d'abord globale, aboutira à une prise en charge globale de l'enfant, en passant éventuellement par une attention et prise en charge focalisée.
- Au bout du compte, les parents et l'enfant doivent :
  - comprendre ce qui se passe,
  - repérer le ligand physiopathologique,
  - connaître et nommer le médecin coordinateur de la situation.

**Master 1 et 2**  
**Pathologie néphro-urologique**

- Sémiologie et investigations rénales
- Les atteintes glomérulaires et tubulaires
- Les malformations de l'arbre urinaire
- l'infection urinaire
- L'insuffisance rénale aiguë et chronique
- L'hématurie
- La protéinurie
- Le rein et le métabolisme
- L'énurésie



## Biologie rénale et évaluation de la fonction rénale



### → 1 Mesure de la filtration glomérulaire

#### 1.1 La clearance de la créatinine

Elle est la technique la plus employée. Elle doit être interprétée en valeur corrigée (ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>). Valeurs normales en ml/mn/1,73 m<sup>2</sup> en fonction de l'âge :

nouveau-né : 40

12 mois : 90

24 mois et au delà : 120

On peut utiliser un calcul approché de la clearance :

$C \text{ ml/mn} \times 1,73 \text{ m}^2 = 40 \times \text{taille (cm)} / \text{cp exprimé en mol/l.}$

#### 1.2 Créatinémie

En fait le **recueil d'urine** est parfois difficile chez l'enfant et la filtration glomérulaire peut être appréciée par la seule créatinémie.

Valeurs normales en micro-mol/l en fonction de l'âge :

de deux semaines à 4 ans : 20 à 50

de 4 ans - 10 ans : 20 à 70

de 10 ans - 12 ans : 30 à 70



→ 2 Etude du pouvoir de concentration rénale

La technique la plus aisée est le test au D.D.A.V.P (MINIRIN).

Les urines sont recueillies **toutes les heures pendant 5 heures**, après administration nasale de D.D.A.V.P., leur osmolarité est mesurée.

Le pouvoir de concentration normal est de :

700 mosm/kg avant 3 mois,

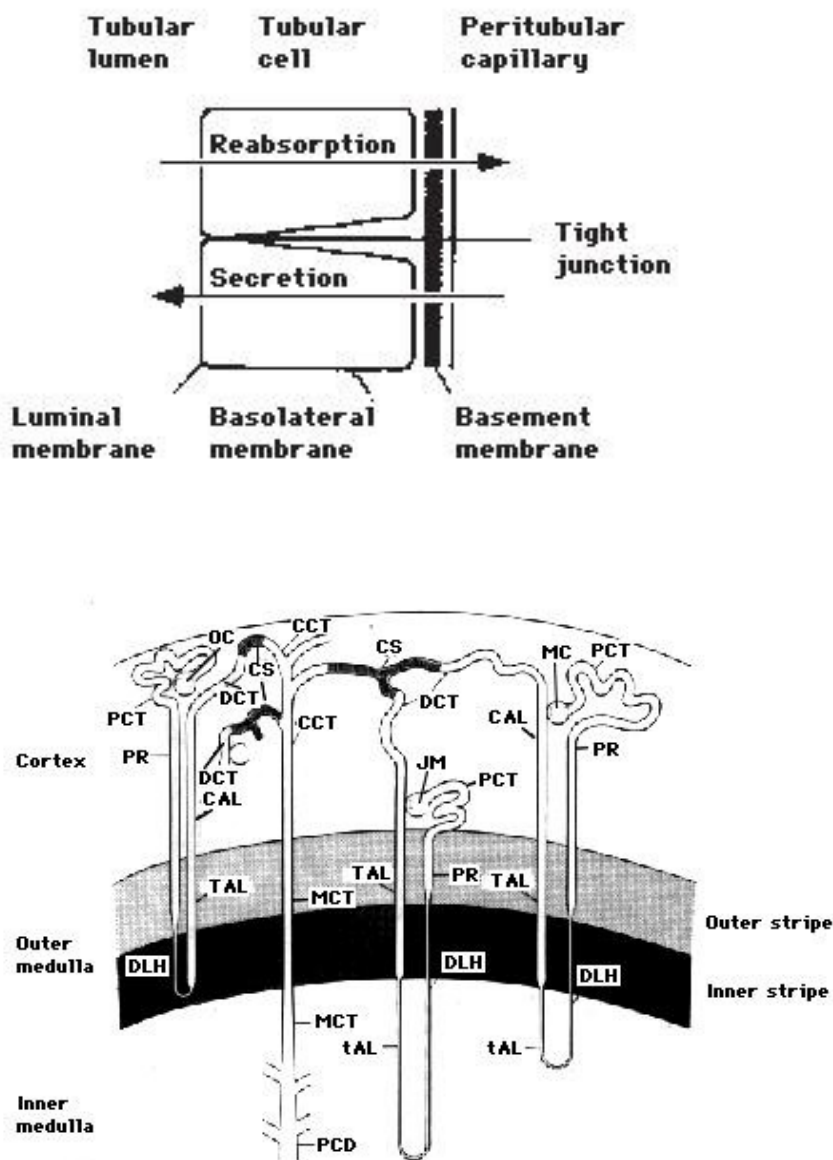
1000 mosm/kg après 12 Mois.

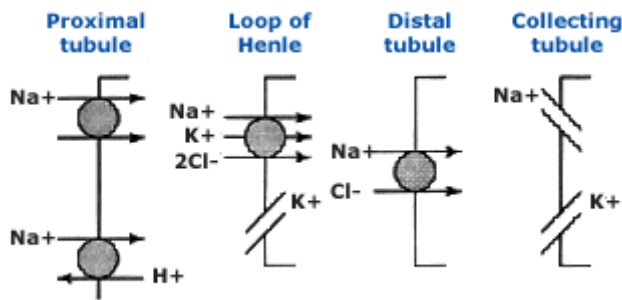
**Indications :** la mesure du pouvoir de concentration est un élément essentiel de surveillance des uropathies et des tubulopathies, le pouvoir de concentration est perturbé bien avant l'atteinte de la filtration glomérulaire.

→ 3 Evaluation des fonctions tubulaires

Tant proximales que distales : difficile et d'indication plus rare (mesure du taux de réabsorption des phosphates, mesure du pouvoir d'acidification des urines, etc...).

Images illustratives des structures de réabsorption :





### → Le Rein en période néonatale

La *filtration glomérulaire* est basse chez le nouveau né, et encore moindre en cas de prématurité. A la naissance, elle est de  $\pm 20 \text{ ml/min/m}^2$  et va rapidement doubler dans les premières semaines, suite aux modifications hémodynamiques.

**==> Il faut adapter les dosages médicamenteux en conséquence (aminosides,....)**

De même, le *pouvoir de concentration* maximale des urines ( $\pm 650 \text{ mOsm/L}$ ) est moindre que chez l'adulte, et n'atteint sa maturité que vers l'âge de un an.

Pour rappel, la pression osmotique du milieu intérieur est de  $\pm 293 \text{ mOsm/L}$

**==> Le nourrisson est sensible à une charge osmotique trop grande → risque en cas de déshydratation ou d'un régime trop riche en protéines.**

La *fraction excrétée du sodium* atteint rapidement la valeur normale de l'adulte.

Chez le nourrisson, surtout prématuré, cette fonction immature peut nécessiter un apport sodé plus important. La maintenance de sodium chez un nouveau né est de l'ordre de  $3 \text{ meq/kg/jour}$

La fonction rénale atteint sa maturité "adulte" vers 2 ans.

La clearance des xénobiotiques, et donc de nombreux médicaments est différente chez l'enfant. Lorsqu'il s'agit d'une élimination rénale, la clearance de type adulte est atteinte avec la maturation rénale vers l'âge de 2 ans. La clearance peut toutefois aussi être liée au métabolisme hépatique (CYP) avec une clearance plus importante chez le jeune enfant. Il est donc insuffisant d'adapter la dose selon le poids, et tout médicament doit faire l'objet d'une étude pharmacocinétique pédiatrique spécifique.

### → Composition corporelle-Besoins en eau et électrolytes

Le nourrisson est constitué de 75% d'eau, et ce pourcentage diminue vers la proportion adulte (60%) vers l'âge de 1 an.

Son apport quotidien d'eau doit être de 10 à 15% (=100 à 150 cc/kg) de son poids (=100 à 150 cc/kg), versus 2-4% chez l'adulte

Les pertes rénales sont de 50 %, le reste étant éliminé par les selles, la peau, les poumons. Les besoins augmentent donc en cas de diarrhée,  $T^\circ$ , hyperventilation.

**Calcul de la perfusion de maintenance chez un nourrisson mis à jeun**

Maintenance hydrique: 100 ml/kg/jour jusque 10 kg, ensuite 50cc/kg.  
 Maintenance Na<sup>+</sup>: 2-3 meq/kg/jour (NaCl)  
 Maintenance K<sup>+</sup>: 1-2 meq/kg/jour (KCl)  
 Maintenance Ca<sup>++</sup>: 50-100 mg/kg/jour (Gluconate de Ca)  
 Autres ions (Mg<sup>++</sup>, PO<sub>4</sub><sup>--</sup>, oligoéléments à ajouter en cas de prolongation)

**Dans une perfusion de maintenance, la concentration en K<sup>+</sup> ne pourra en aucun cas ( sauf en phase de réhydratation du diabète inaugural ) dépasser 10 meq/100 ml .**

Pertes accrues de sodium par voie rénale : Addison, Hyperplasie congénitale des surrénales, pseudo-hypoaldostéronisme  
 ou extra-rénales: : Sueur (mucoviscidose), iléostomies, drainage d'ascite, diarrhée...

Pertes accrues de K<sup>+</sup>: vomissements, anorexie, diurétiques, hyperaldostéronisme, syndrome de Bartter, déficience en Magnésium.

La calcium est présent dans les os. Il est aussi lié à l'albumine: en cas d'hypoalbuminémie, il faut se baser sur le Calcium ionisé. Hypocalcémies liées à un déficit d'absorption (déficit en vitamine D) ou des pertes accrues: hyperparathyroïdie, immobilisation, thiazides, hypercalciurie idiopathique, hypersensibilité à la vitamine D.

**Le volume circulant** est maintenu grâce à la pression osmotique, et plus particulièrement par la pression oncotique (= pression osmotique liée aux colloïdes) : Ces colloïdes, principalement l'albumine, ne passent normalement pas les membranes capillaires ni glomérulaires. La pression colloïde diminue en cas de pertes protéiques (rénale, digestive), en cas de vasoplégie dans le choc (fuite dans le milieu interstitiel) ou en cas de déficit de synthèse (insuffisance hépatique, malnutrition). Le turnover aqueux est élevé chez le nouveau né et le nourrisson, qui sont très sensibles à la déshydratation: rapide oligoanurie, et rapide insuffisance rénale en cas de maladie grave.

**→ Formules et mesures utiles pour évaluer la fonction rénale de l'enfant**

GFR: filtration glomérulaire calculée: (formule de Schwartz) :

< 2 ans:  $0.45 \times \text{Taille(cm)} / \text{créatine sanguine (mg/dl)}$  ; > 2ans:  $0.55 \times \text{Taille(cm)} / \text{créatinine sanguine (mg/dl)}$

Clearance de la créatinine:  $(\text{Cr ur} \times \text{Volume(ml)}) / \text{Cr pl} \times 1440) \times 1,73/\text{SC}$  (! ne pas oublier l'adaptation selon Surface Corporelle)

Surface corporelle:  $4 \times \text{poids(kg)} + 7 / \text{Poids} + 90$  ou selon abaques.

TRP: Taux de réabsorption du phosphore:  $\text{P ur} \times \text{Cr pl} / \text{Cr ur} \times \text{P pl}$

Aminoacidurie, glucosurie

Calciurie de 24 heures: normalement < 4 mg/ kg

Rapport Ca/Cr urinaire: < 0.3

Débit urinaire normal : 1 à 2 ml/kg/heure

Excrétion fractionnelle du Na:  $(\text{Na ur} \times \text{Cr pl} / \text{Na pl} \times \text{Cr ur}) \times 100$  : nl < 1%

Rétention sodée: Na urinaire < 10 meq/L: hyperaldostéronisme, hypovolémie, .

Fuite sodée urinaire > 40 meq/L

<b>Substance</b>	<b>Filtered</b>	<b>Excreted</b>	<b>Percent net reabsorption</b>
Water	180 liters	0.5-3.0 liters	98-99
Na <sup>+</sup>	26,000 meq	100-250 meq	>99
Cl <sup>-</sup>	21,000 meq	100-250	99
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	4,800 meq	0	~100
K <sup>+</sup>	800 meq	40-120 meq	80-95
Urea	54 grams	27-32 grams	40-50

### → Diagnostic sémiologique d'une maladie rénale chez le nouveau né et le nourrisson

Antécédents familiaux dans les néphropathies héréditaires: syndrome néphrotique congénital, polykystose infantile....

Antécédents obstétricaux: Oligamnios en cas de réduction du débit urinaire in utéro, hydramnios en cas de diabète insipide.. , placenta volumineux dans le syndrome néphrotique congénital, thromboses des veines rénales en cas de souffrance foetale aigüe....

Masse unilatérale et héli-hypertrophie dans la tumeur de Wilms

Uropathies malformatives: examen systématique néonatal , échographies anténatales (hydronéphroses, reins uniques, petits reins....)

Examen clinique : miction, force du jet, recherche d'un globe vésical, d'une masse rénale, oedèmes, TA

Exagération de la perte de poids "physiologique": trouble du pouvoir de concentration ?

T°, sepsis: infection urinaire sur uropathie malformative ?

Cholestase: parfois liée à une infection urinaire

Etude du débit urinaire au moindre doute . Oligurie si < 1ml/kg/h . Polyurie si > 2 ml/kg/h.

Tout enfant hospitalisé doit être pesé chaque jour, et son débit urinaire évalué.

### → Répercussions d'une maladie rénale chronique sur la croissance

La retard de croissance est bien entendu une caractéristique propre aux affections rénales pédiatriques. Il faut toujours tracer la courbe de croissance d'un nourrisson / enfant, tant lorsqu'il va bien qu'en cas de maladie. L'absence de données anthropométriques antérieures rend l'interprétation des points actuels difficile. Une maladie rénale chronique, surtout au stade d'insuffisance rénale (cfr chapitre insuffisance rénale chronique) ou encore en cas de tubulopathie, interfère avec la croissance. Qui plus est, une malnutrition protéino-calorique accompagne la plupart

des maladies chroniques. La recherche des causes néphrologiques suivantes de retard de croissance font partie du bilan d'un retard de croissance chez l'enfant.

L'acidose tubulaire distale

Le rachitisme hypophosphorémique vitaminorésistant

Le syndrome de Bartter

Le syndrome de Toni Debré Fanconi: tubulopathie complexe: Phosphore, K<sup>+</sup>, acides aminés, Bicarbonate...,

Cystinose

Syndrome néphrotique

Toute néphropathie au stade d'insuffisance rénale

## Clinical presentation, evaluation and diagnosis of acute renal failure in children

### INTRODUCTION –

Acute renal failure (ARF) is defined by a rapid decline in glomerular filtration rate, resulting in the disturbance of renal physiological functions including:

Impairment of nitrogenous waste product excretion

Loss of water and electrolyte regulation

Loss of acid-base regulation

ARF is an important contributing factor to the morbidity and mortality of critically ill infants and children.

An overview of ARF in children is presented in this topic review. The prevention and management of ARF in children and the approach to ARF in newborns are presented separately.

### PATHOGENESIS AND ETIOLOGY –

The causes of acute renal disease can be related to the renal anatomy most affected by the disorder as follows:

**Vascular** – Blood from the renal arteries is delivered to the glomeruli.

**Glomeruli** – Ultrafiltration occurs at the glomeruli forming an ultrafiltrate, which subsequently flows into the renal tubules.

**Renal tubule** – Reabsorption and secretion of solute and/or water from the ultrafiltrate occurs within the tubules.

**Urinary tract** – The final tubular fluid, the urine, leaves the kidney, draining sequentially into the renal pelvis, ureter, and bladder, from which it is excreted through the urethra.

Any process that interferes with any of these structures and/or functions can cause renal disease. The causes of ARF can therefore be categorized as prerenal, renal, or postrenal [6] .

**Prerenal** – Prerenal azotemia results from either:

Volume depletion due to bleeding (surgery, trauma, gastrointestinal bleeding), gastrointestinal (vomiting, diarrhea), urinary (diuretics, diabetes insipidus), or cutaneous losses (burns).

Decreased effective arterial pressure and/or effective circulating volume seen in heart failure, shock, or cirrhosis.

**Intrinsic renal disorders** – Intrinsic renal disease includes disorders that involve the renal vascular, glomerular, and/or tubular/interstitial pathology.

**Vascular** – Vascular causes of ARF include thrombosis (arterial and venous), hemolytic-uremic syndrome, malignant hypertension, and vasculitis.

**Glomerular** – The principal glomerular cause of ARF is acute glomerulonephritis, which is commonly postinfectious. ARF can be observed with most of the glomerulonephritides that can occur in childhood.

**Tubular and interstitial disease** – Acute tubular necrosis (ATN) results from ischemia due to decreased renal perfusion or injury from tubular nephrotoxins. All causes of prerenal azotemia can progress to ATN if renal perfusion is not restored and/or nephrotoxic insults are not withdrawn.

The administration of nephrotoxic agents, including aminoglycosides, amphotericin B, and contrast agents, is a common cause of tubular disease. ARF can also be induced by the release of heme pigments, as with myoglobinuria due to rhabdomyolysis and hemoglobinuria due to intravascular hemolysis.

In children, acute interstitial nephritis most commonly results from a reaction to a drug that is thought to be hypersensitive in nature.

**Postrenal** – Postrenal ARF is due to bilateral urinary tract obstruction unless there is a solitary kidney. In neonates, urinary tract obstruction, due to posterior urethral valves is the most common cause of postrenal failure. Children with chronic obstructive uropathies are also at significant increased risk of ARF from ischemic and toxic insults.

### **EPIDEMIOLOGY OF ARF** –

Although the overall precise incidence and prevalence of ARF has been difficult to ascertain, a retrospective review from England estimated a yearly incidence for ARF in children as 0.8 per 100,000 population [6] . This incidence is about one-fifth of that found in adults. There are indications that the overall incidence of renal failure in children is rising with increased availability of advanced pediatric medical technology including bone marrow, hepatic, and cardiac transplantation, congenital heart disease surgery, and in the care of the very low birth weight infants .

**Causes of ARF** – As the prevalence of ARF has changed with the advances in medicine, so has the prevalence of different causes of ARF changed. This is especially true in tertiary care centers where many children with pre-existing chronic diseases are at increased risk for ARF due to ischemia, drug toxicity, or infection.

This is illustrated in the following retrospective study of 248 patients cared for at a single tertiary referral center from 1998 to 2001 in the United States.

Approximately two-thirds had an underlying comorbid condition.

The most common causes of ARF included ischemia (21 percent), nephrotoxic drugs (16 percent), sepsis (11 percent), and unknown (11 percent).

Primary renal diseases accounted for only 7 percent of cases (17 cases) and included glomerulonephritis (9 cases), pyelonephritis (5 cases), and hemolytic uremic syndrome (3 cases).

A quarter of the patients were neonates (0 to 30 days of age). In 27 percent of this group, ARF was caused by ischemia due to congenital cardiac disease.

In contrast, a review of seven reports primarily from Asia (India [3 reports], New Zealand [1 trial], Singapore [1 trial]), found a higher incidence of primary renal disease (43 percent) causing ARF in children [9] . The following were the most common causes of ARF ranked in order of incidence:

Acute tubular necrosis (ATN), (23 percent)

Hemolytic uremic syndrome (HUS), (21 percent)

Glomerulonephritis (13 percent)

Intrinsic renal disease (9 percent), causes not specified

Postoperative (7 percent)

Sepsis (6 percent)

Ischemia/prerenal (4.5 percent)

Urinary tract obstruction (3 percent)

Miscellaneous causes (13.8 percent) including metabolic disorders, renal venous thrombosis, hepatorenal syndrome, complication of organ transplantation

A case series of 311 children cared for at a single tertiary center in Thailand from 1982 to 2004 also demonstrated primary renal disease was more likely to cause ARF. In this report, the etiology of ARF included sepsis (21 percent), hypovolemia (12 percent), poststreptococcal glomerulonephritis (12 percent), systemic lupus erythematosus (10 percent), and other infectious diseases (9 percent).

In these studies, the most common cause of ARF in children was ATN due to either decreased renal perfusion (due to ischemia and sepsis) or nephrotoxic agents. In children, hypovolemia from excessive fluid losses from vomiting, diarrhea, burns, trauma is the usual cause of decreased renal perfusion.

### CLINICAL PRESENTATION –

A careful history and physical examination can frequently identify events and/or disease processes that underlie ARF and suggest an underlying diagnosis:

A history of vomiting, diarrhea, hemorrhage, sepsis and/or decreased oral intake resulting in hypovolemia, associated with decreased urine output suggests ARF due to prerenal disease or ATN.

Physical examination findings that include tachycardia, dry mucous membranes, sunken eyes, orthostatic blood pressure changes, and decreased skin turgor suggest hypovolemia, resulting in ARF due to prerenal disease or ATN.

Bloody diarrhea with oliguria (defined as less than 500 mL/1.73 m<sup>2</sup> per day in children and less than 0.5 mL/kg per hour in infants) or anuria (absent urine) is consistent with the hemolytic-uremic syndrome.

A history of pharyngitis or impetigo, a few weeks prior to the onset of gross hematuria suggests post-infectious glomerulonephritis.

Nephrotic syndrome, heart failure, and liver failure may result in edema and other signs of specific organ dysfunction.

Hemoptysis in the presence of renal impairment suggests a diagnosis of pulmonary-renal syndrome, which includes Goodpasture's syndrome or Wegener's granulomatosis.

Skin findings, such as purpura, malar rash, or petechiae, and/or joint pain favor a diagnosis of systemic vasculitis, such as systemic lupus erythematosus or Henoch Schönlein purpura .

Anuria or oliguria in a newborn suggests a major congenital malformation or genetic disease, such as posterior urethral valves, bilateral renal vein thrombosis, or autosomal recessive kidney disease.

In the hospital, ATN resulting from hypotension (due to sepsis or intraoperative events) or from the administration of nephrotoxic medications (such as aminoglycosides or amphotericin-B) is the common cause of ARF.

Among patients who develop ARF in the hospital, the day of onset can be determined in the patient in whom the serum creatinine concentration is measured daily. Suppose, for example, that a child has had a stable serum creatinine concentration, which then begins to rise progressively on day five. In



such a patient, there must have been some insult on day four or a cumulative insult that has become clinically apparent (most often aminoglycoside therapy). Careful perusal of the patient's chart may identify the precipitating event on day four (eg, hypotension, radiocontrast exposure).

#### **EVALUATION AND DIAGNOSIS –**

In addition to a careful history and physical examination, the initial evaluation includes an estimation of the glomerular filtration rate, examination of the urine, and the use of other modalities.

**Serum creatinine concentration** – Estimation of the glomerular filtration rate (GFR), usually by the serum creatinine concentration and less often by the creatinine clearance, is used clinically to assess the degree of renal impairment and to follow the course of the disease. It is important to realize that estimation of the GFR has no diagnostic utility.

Measurement of the serum creatinine concentration alone is sufficient in most patients with a relatively constant body mass and diet.

On account of maternal contributions in the newborn and increased muscle mass with age, the normal range of serum creatinine concentrations varies by age in children:

Newborn - 0.3 to 1.0 mg/dL (27 to 88 micromol/L)
Infant - 0.2 to 0.5 mg/dL (18 to 35 micromol/L)
Child - 0.3 to 0.7 mg/dL (27 to 62 micromol/L)
Adolescent - 0.5 to 1.0 mg/dL (44 to 88 micromol/L)

Even if absolute values remain in the normal range, a sequential increase in the serum creatinine concentration strongly suggests a decrease in the glomerular filtration rate.

There are several exceptions to this rule, including the presence of certain drugs (such as cimetidine) that increase the serum creatinine concentration or substances that interfere with the serum assay. When adjusting medication doses for children with progressive ARF, the creatinine clearance should be estimated to be less than 10 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>.

Several formulas that utilize easily obtained values have been developed that help estimate the GFR in patients with chronic renal failure. In children, the most commonly used formula to estimate creatinine clearance is the Schwartz formula. However, this formula can only be used in patients with stable renal function.

**Serum BUN/creatinine ratio** – In adults and older children, the serum BUN/creatinine ratio is normal at 10 to 15:1 in ATN, and may be greater than 20:1 in prerenal disease due to the increase in the passive reabsorption of urea that follows the enhanced proximal transport of sodium and water. Thus, a high ratio is highly suggestive of prerenal disease. This ratio is not useful in infants and smaller children as their serum creatinine levels are much lower.

**Urinalysis** – The urinalysis is the most important noninvasive test in the diagnostic evaluation, since characteristic findings on microscopic examination of the urine sediment strongly suggest certain diagnoses (As examples:

A normal or near-normal urinalysis, characterized by few cells with little or no casts or proteinuria, suggests prerenal disease, urinary tract obstruction, and some cases of acute tubular necrosis (ATN).

Muddy brown granular casts and epithelial cell casts are highly suggestive of ATN. However, the absence of these urinary findings does not exclude the diagnosis.

The finding of a red cell cast is diagnostic of glomerulonephritis, while the presence of proteinuria is generally indicative of some form of glomerular disease. The concurrent presence of hematuria with red cell casts, dysmorphic red cells, heavy proteinuria, or lipiduria can also help subclassify patients into those with an active "nephritic" sediment. This is commonly associated with ARF due to glomerulonephritis.

Pyuria with white cell and granular or waxy casts and varying levels of proteinuria is suggestive of tubular or interstitial disease or urinary tract infection. White cells and white cell casts can also be seen in acute glomerulonephritis, particularly postinfectious glomerulonephritis. In this setting, however, there are also other signs of glomerular disease, such as hematuria, red cell casts, and proteinuria. Hematuria and pyuria with no or variable casts (excluding red cell casts) may be seen in acute interstitial nephritis, glomerular disease, vasculitis, obstruction, and renal infarction.

**Urine sodium excretion** – With ARF in children, measurement of the urine sodium concentration is helpful in distinguishing ATN from prerenal ARF due to effective volume depletion. The urine sodium concentration is usually above 30 to 40 mEq/L and below 10 mEq/L in the former and latter conditions, respectively. Since normal newborns have a relatively decreased ability to conserve sodium, prerenal disease is usually associated with somewhat increased urine sodium concentrations (less than 20 to 30 mEq/L).

However, since the urinary sodium concentration is influenced by the urine output, there is substantial overlap between ATN and prerenal disease. As an example, a given rate of sodium excretion will be associated with a lower urine sodium concentration by dilution in patients who have a high urine output.

**Fractional excretion of sodium (FENa)** – The effect of variations in urine volume can be eliminated by calculating the FENa. This is defined by the following equation:

$$\text{FENa (percent)} = \frac{\text{UNa} \times \text{PCr}}{\text{PNa} \times \text{UCr}} \times 100$$

where UCr and PCr are the urine and serum creatinine concentrations, respectively, and UNa and PNa are the urine and serum sodium concentrations, respectively.

The FENa is a screening test that differentiates between prerenal ARF and ATN in children.

A value below 1 percent suggests prerenal disease, where the reabsorption of almost all of the filtered sodium represents an appropriate response to decreased renal perfusion.

A value between 1 and 2 percent may be seen with either disorder.

A value above 2 percent usually indicates ATN.

In newborns, prerenal disease and ATN are associated with FENa values of less than 2.5 percent and greater than 2.5 to 3.5 percent, respectively, because of their decreased ability to reabsorb sodium.

The FENa is most useful in patients with severe renal failure and low urine output (oliguria). It is less accurate in those with a normal or moderately reduced GFR because the value determining a prerenal state changes continuously with the GFR. FENa may also be elevated after the administration of either a distal or loop diuretic due to the increase in urine sodium excretion. Why this occurs is discussed in detail separately.

A low FENa is not unique to prerenal disease, since it can occur in disorders associated with normal tubular function but a low GFR. These include acute glomerulonephritis, vasculitis, and acute urinary tract obstruction. It can also be seen when ATN is superimposed upon a chronic sodium-retaining state.

**Urine osmolality** – Loss of concentrating ability is an early and almost universal finding in ATN with the urine osmolality usually being below 350 mosmol/kg. However, lower values similar to those in ATN may be seen in prerenal disease and are therefore of little diagnostic help. In contrast, a urine osmolality above 500 mosmol/kg is highly suggestive of prerenal disease.

**Urine volume** – The urine volume is typically, but not always, low (oliguria) in prerenal disease due to the combination of sodium and water avidity. In comparison, patients with ATN may be either oliguric or nonoliguric.

**Response to volume repletion** – Unless contraindicated, a child with a clinical history consistent with fluid loss (such as vomiting and diarrhea), a physical examination consistent with hypovolemia (hypotension and tachycardia), and/or oliguria should be administered intravenous fluid therapy. This fluid challenge attempts to identify prerenal failure that can progress to ATN if not treated promptly. However, such fluid infusion is contraindicated in those with obvious volume overload or heart failure.

Commonly used fluids are crystalloid solutions, such as normal saline (20 mL/kg) administered over 20 to 30 minutes, which may be repeated. Restoration of adequate urine flow and improvement in renal function with fluid resuscitation is consistent with prerenal disease. However, if urine output does not increase and renal function fails to improve with the restoration of intravascular volume, invasive monitoring may be required to adequately assess the child's fluid status and help guide further therapy.

### **Additional laboratory measurements**

**Complete blood count** – Severe microangiopathic hemolytic anemia associated with thrombocytopenia in the setting of ARF confirms the diagnosis of HUS. Severe hemolysis, whether drug-induced or secondary to hemoglobinopathies, may also result in ATN due to massive hemoglobinuria.

**Other abnormalities** – The measurement of additional blood components may be diagnostically helpful in certain settings. As examples:

In children with a clinical picture consistent with rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN), the presence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), anti-nuclear antibodies (ANA), anti-glomerular basement membrane (GBM) antibodies, antistreptococcal antibodies, and/or hypocomplementemia is associated with certain inflammatory disorders. Elevated serum levels of aminoglycosides are associated with ATN. Eosinophilia and/or urine eosinophiluria may be present in some cases of interstitial nephritis.

Markedly elevated uric acid levels may also induce ARF. Thus, tumor lysis syndrome secondary to chemotherapy treatment of childhood leukemia or lymphoma may result in ARF due to urate nephropathy. Although not diagnostically helpful, hyperkalemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, and acidosis can be observed in ARF:

**Hyperkalemia.** The ability to maintain potassium excretion at near normal levels is generally maintained in patients with renal disease as long as both aldosterone secretion and distal flow are maintained. Thus, hyperkalemia generally develops in the patient who is oliguric or who has an additional problem, such as a high potassium diet and increased tissue breakdown.

**Hyperphosphatemia.** Once the GFR falls below threshold levels, the renal excretion of phosphorus decreases, resulting in hyperphosphatemia.

**Hypocalcemia.** Hypocalcemia can result from hyperphosphatemia, decreased calcium absorption in the gastrointestinal tract (due to inadequate renal production 1,25-vitamin D), and/or skeletal resistance to parathyroid hormone (PTH).

Acid-base balance is normally maintained by the renal excretion of the daily acid load (about 1 mEq/kg per day, derived mostly from the generation of sulfuric acid during the metabolism of sulfur-containing amino acids). Elimination of this acid load is achieved by the urinary excretion of hydrogen ions. A metabolic acidosis may therefore ensue with ARF.

**Renal imaging** – Renal ultrasonography should be performed in all children with ARF of unclear etiology. It can document the presence of one or two kidneys, delineate renal size, and help survey renal parenchyma [23]. It is particularly useful in diagnosing urinary tract obstruction or occlusion of the major renal vessels.

**Renal biopsy** – A renal biopsy is most commonly obtained when noninvasive evaluation has been unable to establish the correct diagnosis.

**RIFLE Criteria** – The Acute Dialysis Quality Initiative has developed criteria to standardize the reporting and classification of ARF in adults. Five levels of acute kidney injury are based upon degree of elevation of serum creatinine, urine output, and requirement for dialysis. In adults, the RIFLE criteria have been shown to predict mortality, renal outcome, and length and cost of hospital stay. In one study of 150 critically ill children admitted to a single pediatric intensive care unit (PICU), the modified RIFLE criteria was used to prospectively evaluate their renal course [24]. Based upon these criteria, 123 patients (82 percent) developed acute kidney injury within the first week of admission, of which 11

required dialysis. The presence of acute renal injury on admission was not an independent risk factor for mortality, and patients who had no improvement in renal function within 48 hours of admission were at a higher risk of requiring dialysis. Standardized classification criteria, such as the RIFLE criteria, can be used as research tools to improve the understanding of ARF epidemiology and potentially identify treatable risk factors.

**SUMMARY** – The following is a summary of the above discussion on the clinical presentation, evaluation, and diagnosis of ARF in children.

**Etiology** – ARF is classified by the portion of the renal anatomy most affected by the disorder in the following manner:

Prerenal azotemia results from either volume depletion (hypovolemia), decrease effective arterial pressure (shock), or effective circulating volume (heart failure). Intrinsic renal disease includes disorders that involve the renal vascular (arterial or venous thrombosis), glomerular (glomerulonephritis), tubular [acute tubular necrosis (ATN)], or interstitial pathology.

Postrenal ARF is due to bilateral urinary tract obstruction unless there is a solitary kidney.

**Epidemiology** – The overall precise incidence and prevalence of ARF has been difficult to ascertain. The incidence of ARF in children appears to be rising with increased utilization of advanced medical technology.

Causes of ARF are changing especially in tertiary care centers in developed countries. ATN is the most common cause of ARF and there is a decreased prevalence of primary renal disease. Increasingly, children with ARF have underlying co-morbid diseases.

**Evaluation** – The evaluation of the child with ARF first involves establishing the correct diagnosis and estimating the degree of renal dysfunction.

A detailed history and physical examination can detect specific signs or symptoms that strongly favor an underlying diagnosis. Thus, a history of fluid loss (eg, gastrointestinal losses or major blood loss) or decreased oral intake associated with a decreased urine output, combined with signs of hypovolemia (eg, tachycardia, orthostatic blood pressure changes) strongly suggest prerenal disease or ATN as the cause of ARF.

Laboratory tests play a central role in the initial evaluation and may distinguish different causes of ARF.

The urinalysis is the most important noninvasive diagnostic test with characteristic findings that strongly suggest certain diagnoses.

The serum creatinine is obtained as an estimation of glomerular filtration rate. Additional tests include the serum BUN/creatinine ratio, urine sodium, and fractional excretion of sodium. These tests are useful in distinguishing from ARF caused by prerenal disease versus ATN.

Renal ultrasound is the most common radiologic test. It can document the presence of one or two kidneys, delineate renal size, survey renal parenchyma, detect urinary tract obstruction, and occlusion of major renal vessels.

For a child with a clinical history suggestive of prerenal disease, a fluid challenge of intravenous solution should be administered to detect prerenal ARF that may

progress to ATN. However, fluid administration is contraindicated in those with obvious volume overload or heart failure.

A renal biopsy is most commonly obtained in patients with suspected glomerulonephritis or in those with otherwise unexplained ARF.

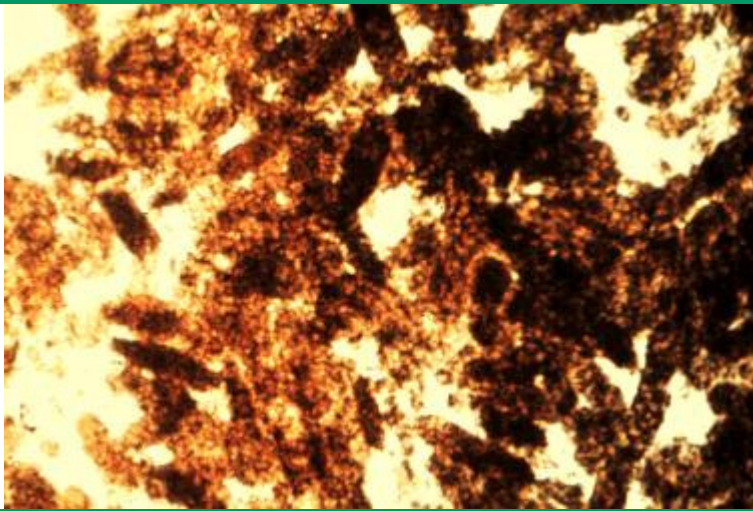
The management and prevention of acute renal failure are discussed elsewhere in the program.

## GRAPHICS

### Correlation between urinary patterns and renal disease

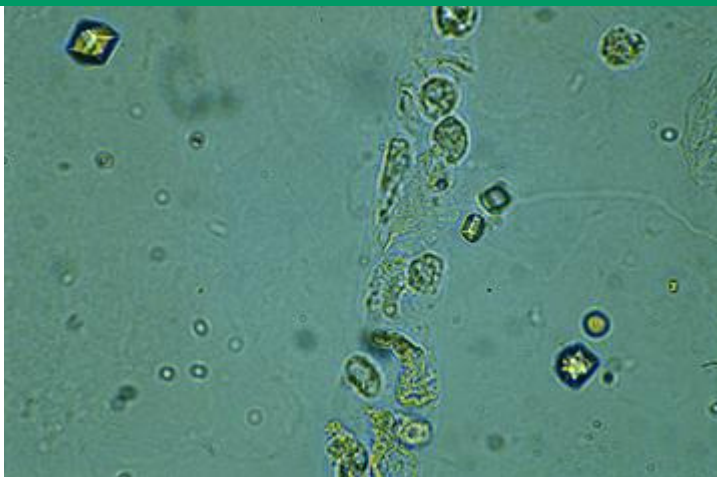
Urinary pattern	Renal disease
Hematuria with red cell casts, dysmorphic red cells, heavy proteinuria, or lipiduria	Virtually diagnostic of glomerular disease or vasculitis
Multiple granular and epithelial cell casts with free epithelial cells	Strongly suggestive of acute tubular necrosis in a patient with acute renal failure
Pyuria with white cell and granular or waxy casts and no or mild proteinuria	Suggestive of tubular or interstitial disease or urinary tract obstruction
Hematuria and pyuria with no or variable casts (excluding red cell casts)	May be observed in acute interstitial nephritis, glomerular disease, vasculitis, obstruction, and renal infarction
Hematuria alone	Varies with the clinical setting
Pyuria alone	Usually infection; sterile pyuria suggests urinary tract tuberculosis or tubulointerstitial disease
Few cells with little or no casts or proteinuria (normal or near-normal)	In acute renal failure, prerenal disease, urinary tract obstruction, hypercalcemia, myeloma kidney, some cases of acute tubular necrosis, or a vascular disease with glomerular ischemia but not infarction (scleroderma, atheroemboli); in chronic renal failure, nephrosclerosis, urinary tract obstruction, and tubulointerstitial disease

Urine sediment in ATN  
Sediment in ATN



Urine sediment showing multiple, muddy brown granular casts. These findings are highly suggestive of acute tubular necrosis in a patient with acute renal failure. *Courtesy of Harvard Medical School.*

Epithelial cell cast  
Epithelial cell cast



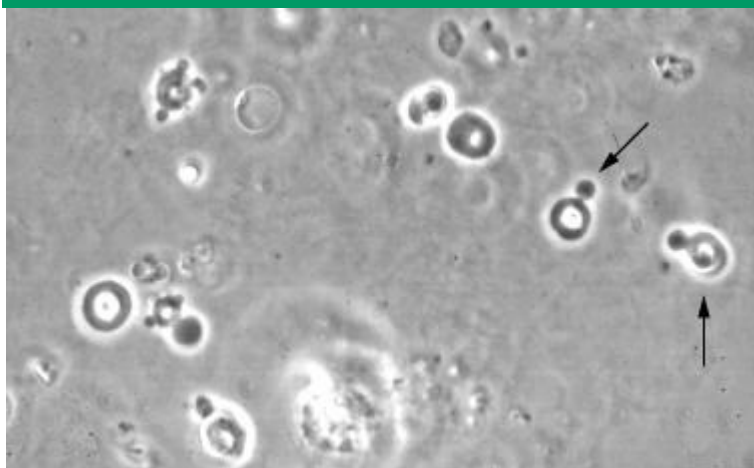
Epithelial cell cast containing cells that are larger than white cells. *Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.*

### Epithelial cell cast



Epithelial cell cast with free epithelial cells (arrow) in the urine sediment. Renal tubular epithelial cells are larger than white cell and have a single, large central nucleus. *Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.*

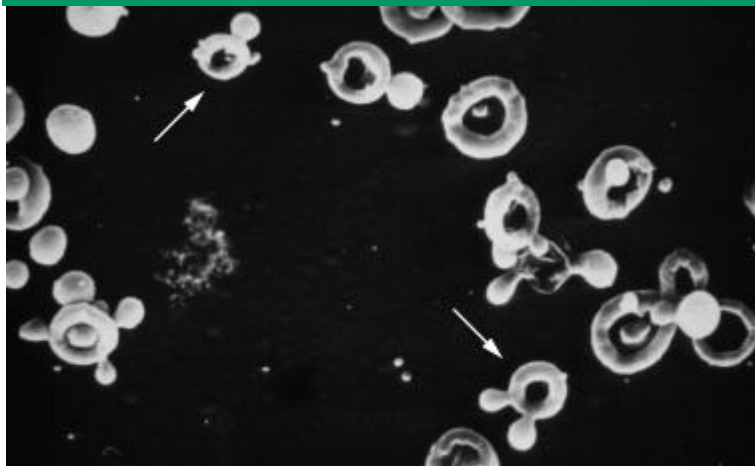
### Dysmorphic rbc | Dysmorphic red cells



Phase contrast microscopy showing dysmorphic red cells in a patient with glomerular bleeding. Acanthocytes can be recognized as ring forms with vesicle-shaped protrusions (arrows). *Courtesy of Hans Köhler, MD.*

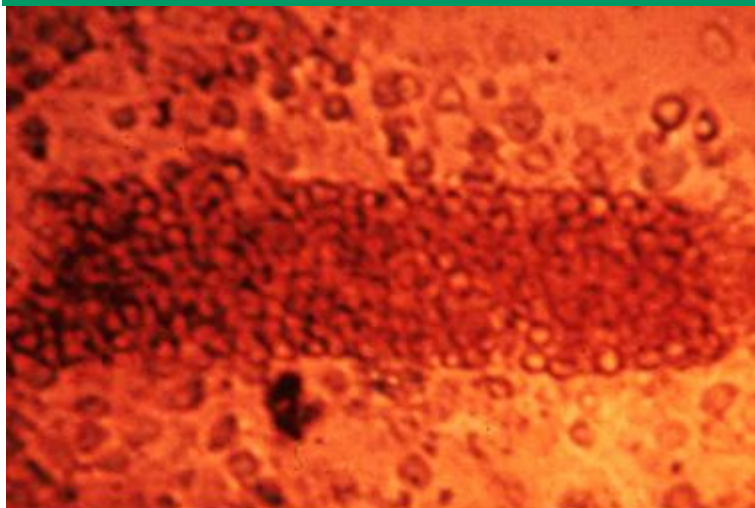


Dysmorphic rbc II  
Dysmorphic red cells



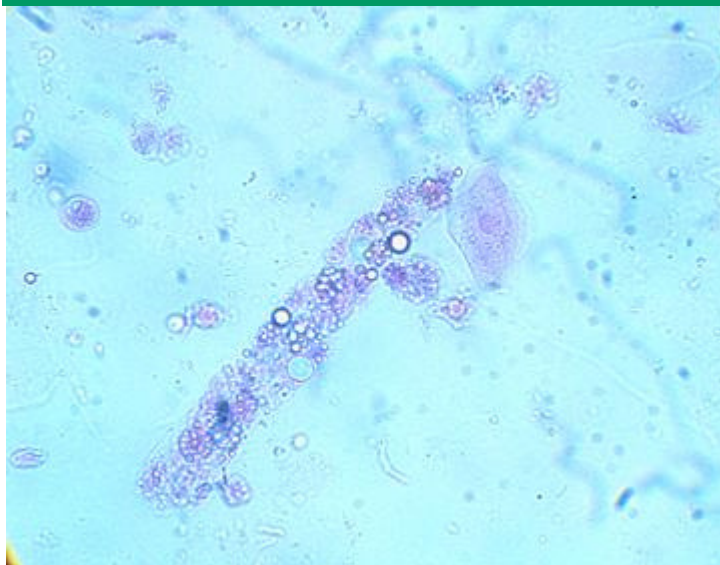
Scanning microscopy showing dysmorphic red cells in a patient with glomerular bleeding. Acanthocytes can be recognized as ring forms with vesicle-shaped protrusions (arrows). *Courtesy of Hans Köhler, MD.*

Red cell cast  
Red cell cast



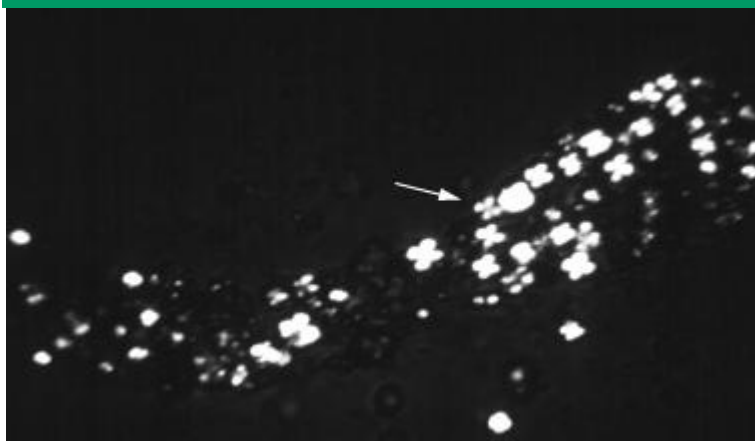
Urine sediment showing free red cells and a red cell cast that is tightly packed with red cells. It is more common for red cell casts to have fewer red cells trapped within a hyaline or granular cast. Red cell casts are virtually diagnostic of glomerulonephritis or vasculitis. *Courtesy of Harvard Medical School.*

**Fatty cast**  
**Fatty cast**



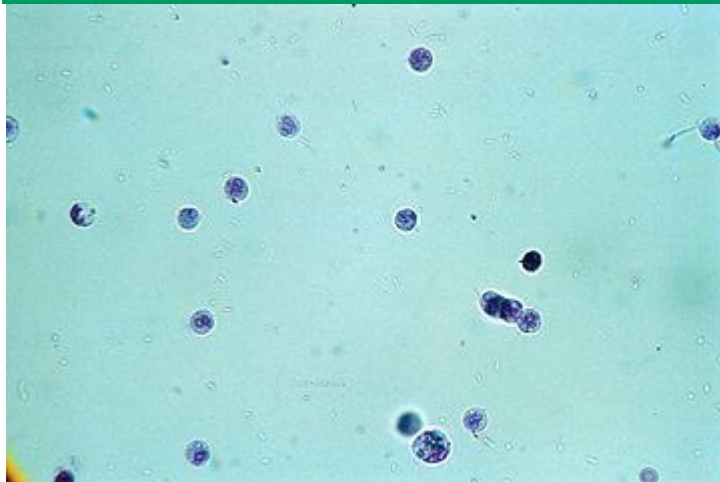
Urine sediment showing a fatty cast. The fat droplets (or globules) can be distinguished from red cells (which also have a round appearance) by their variable size (from much smaller to much larger than a red cell), dark outline, and "Maltese cross" appearance under polarized light.  
*Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.*

**Fatty cast**



Urine sediment showing fatty cast under polarized light. The fat droplets have a characteristic "Maltese cross" appearance (arrow). *Courtesy of Harvard Medical School.*

**White blood cells**  
**White blood cells**



White blood cells in the urine sediment with nuclei and granular cytoplasm. *Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.*

**White cell cast |**  
**White blood cell cast**



White cell cast in which blue stained white cells (arrow) are contained within a granular cast. *Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.*

White cell cast II  
White blood cell cast



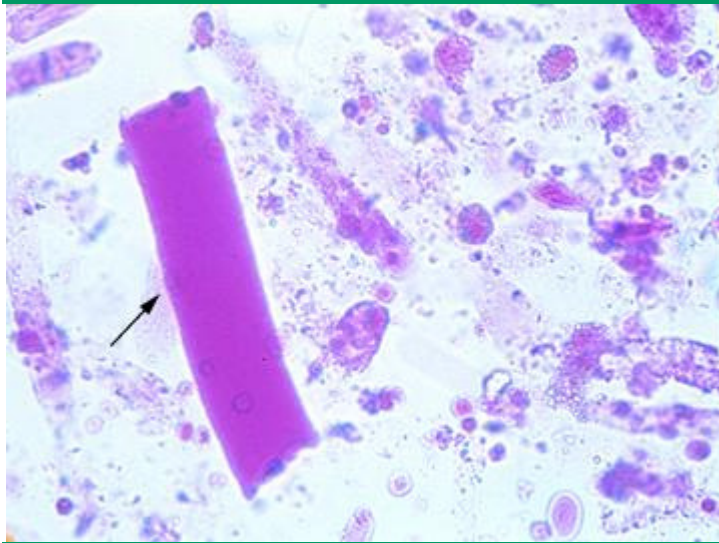
A white blood cell cast, three-quarters of which is filled with leukocytes. *Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.*

Granular casts  
Granular and waxy casts



Urine sediment showing waxy and fine and coarse (arrow) granular casts. The broader casts are thought to form when there is stasis (due to advanced renal failure) in the wider collecting tubules into which many nephrons drain. *Courtesy of Harvard Medical School.*

**Waxy cast**



Urine sediment showing a waxy cast (arrow) and many small fine granular casts. Note the cast outline and its amorphous appearance. The high optical density, smooth surface, and blunt ends of waxy casts, which appear to represent degenerated cellular or granular casts, allows them to be distinguished from hyaline casts. The latter are composed solely of precipitated Tamm-Horsfall mucoprotein. *Courtesy of Frances Andrus, BA, Victoria Hospital, London, Ontario.*

$$FENa = (UrineNa / SerumNa) / (UrineCr / SerumCr) * 100$$

**Laboratory studies used to differentiate between prerenal acute renal failure (ARF) and acute tubular necrosis (ATN)**

	Prerenal ARF	ATN
Urine sodium (meq/L)	<20	>30
Fractional excretion of sodium	<1 percent	>2 percent
Urine osmolality (mOsm/L)	<350	>500
Serum BUN/Cr ratio*	>20:1	<20:1

\* Used only in adolescents and older children.



## **Diagnostic des malformations et des obstructions des voies urinaires chez l'enfant suivi des diagnostics anténataux**

Les anomalies, malformatives et obstructives des voies excrétrices sont fréquentes et extrêmement variées. Les circonstances de découverte, chez l'enfant, sont diverses : la malformation peut être mise en évidence à l'occasion du bilan pratiqué en présence d'une infection urinaire. La découverte peut être fortuite : exploration d'un autre appareil, traumatisme révélateur, ou de plus en plus à l'occasion d'une échographie anténatale.

### **1. TECHNIQUES D'IMAGERIE**

#### **1.1 Moyens d'exploration**

L'imagerie est essentielle pour réaliser un bilan morphologique, préciser le niveau et la nature des obstacles, apprécier le retentissement fonctionnel.

*L'échographie* constitue le premier examen à réaliser dans la majorité des cas. Cette échographie doit analyser l'ensemble de l'arbre urinaire, haut et bas appareil. Elle permet une étude satisfaisante du parenchyme rénal et apprécie l'importance d'une stase urinaire supérieure. Au niveau du pelvis, l'échographie doit étudier la vessie et l'existence éventuelle d'une dilatation des bas uretères.

La *cystographie* permet l'étude morphologique du bas-appareil, en particulier chez le garçon; chez celui-ci, toute suspicion d'obstacle sous-vésical impose la ponction sus-pubienne. L'existence d'un reflux vésico-urétéral est fréquente dans le cadre des uropathies malformatives.

*L'urographie intraveineuse* est actuellement un examen de seconde intention. Elle permet une bonne analyse morphologique du parenchyme rénal, des voies excrétrices supérieures. Elle donne une appréciation relative des capacités d'excrétion de chaque rein.

Ces trois examens sont le plus souvent suffisants pour préciser le diagnostic d'une uropathie malformative. Dans le cas contraire, il est nécessaire de faire appel à d'autres techniques :

- *Ponction directe et opacification* d'une cavité dilatée en amont d'un obstacle ;
- *Scintigraphie rénale, en particulier au DTPA*, pour mesurer l'importance et le retentissement d'un obstacle, en particulier lors d'épreuves d'hyperdiurèse.

## 1.2 Conduite à tenir à la naissance lors du dépistage anté-natal d'une uropathie malformative

La réalisation systématique, durant la grossesse, d'une échographie de dépistage modifie le mode de présentation et les enfants sont souvent explorés avant que l'uropathie ne se manifeste cliniquement

Tout diagnostic anté-natal d'une malformation urinaire impose une exploration postnatale. Cette exploration doit être réalisée assez rapidement, de façon à confirmer le diagnostic, préciser le bilan lésionnel et rechercher des lésions associées. Il faut distinguer les nouveau-nés supposés porteurs d'une uropathie unilatérale, peu sévère, et ceux atteints d'une malformation grave avec retentissement néphrologique et/ou vital :

- Les nouveau-nés suspects d'une uropathie non sévère ne doivent pas être explorés trop tôt, car la diurèse physiologique est basse pendant les premiers jours de vie, ce qui peut masquer une dilatation en amont d'un obstacle: la fin de la première de semaine constitue la bonne période.
- Les nouveau-nés atteints d'une malformation grave avec retentissement néphrologique et/ou vital sont explorés plus précocement, de façon à prendre, le cas échéant, une décision thérapeutique urgente.

Le bilan est réalisé avec une échographie première, qui permet d'orienter la chronologie des explorations ultérieures : cystographie, urographie intra-veineuse. Chaque cas particulier sera discuté au chapitre pathologique correspondant.

## 2. ANOMALIES DE NOMBRE ET DE TAILLE DES REINS

### 2.1 Agénésie rénale

L'agénésie rénale est définie par l'absence de toute ébauche parenchymateuse. Il n'existe pas d'artère rénale, ni de voie excrétrice, ni d'orifice urétéral vésical. L'agénésie rénale peut être:

- bilatérale: rare, elle est incompatible avec la vie. L'échographie anténatale montre l'absence de structures rénales au niveau des fosses lombaires, associée à un oligo-amnios responsable d'un faciès de Potter à la naissance. La survenue d'un pneumothorax lié à l'hypoplasie pulmonaire est classique;
- unilatérale: cette anomalie est considérée comme fréquente, environ 1/1000. Elle est sûrement plus rare, car beaucoup de Ç fosses lombaires vides È assimilées à des agénésies correspondent en fait à la présence d'un petit rein hypoplasique et/ou dysplasique. L'association à des anomalies génitales homo latérales est classique, en particulier chez la fille: duplication de l'appareil génital, hypoplasie utérine ou ovarienne. Devant ces malformations, il faut rechercher un petit rein dysplasique avec abouchement urétéral ectopique avant d'affirmer l'agénésie.

Le diagnostic de cette agénésie repose sur:

- L'abdomen sans préparation, qui confirme la vacuité de la fosse lombaire avec une absence d'ombre rénale, une médialisation de l'angle colique qui vient combler l'espace laissé libre;
- L'échographie, qui montre l'absence de structure rénale individualisable dans une fosse lombaire et le reste de la cavité abdominale associée à l'hypertrophie compensatrice du rein controlatéral.

## 2.2 Aplasie rénale

Elle correspond à la forme majeure de la dysplasie rénale (cf. infra). Il existe une ébauche rénale fibreuse ou fibrokystique avec quelques dérivés wolffiens, des lésions d'endartérite et des îlots cartilagineux. L'artère rénale est de petite taille. La voie excrétrice est présente avec un orifice urétéral vésical. L'uretère peut être borgne et relié au rénicule par un cordon fibreux (aplasie majeure) ou perméable sur toute sa longueur (aplasie mineure).

## 2.3 Hypoplasie rénale

Elle est définie par un rein de petite taille en rapport avec une anomalie de son développement. L'hypoplasie doit être distinguée de la dysplasie d'une part, d'un petit rein atrophique secondaire à une affection acquise d'autre part. Trois formes sont individualisées :

### 2.3.1. Hypoplasie simple

C'est une réduction de taille sans lésion parenchymateuse. C'est le "rein de poupée", ou hypoplasie harmonieuse organoïde. Elle peut être unilatérale ou bilatérale. La fonction rénale est normale. En échographie, la différenciation cortico-médullaire est respectée. L'urographie montre des cavités non dilatées, avec une conservation de l'index parenchymateux.

### 2.3.2. Hypoplasie oligoméganéphronique

Il existe deux petits reins harmonieux, sans anomalie des cavités. Histologiquement, les néphrons sont en nombre réduit, avec une augmentation de taille des glomérules et un allongement des tubules. Cette affection prédomine chez le garçon, et évolue constamment vers l'insuffisance rénale à l'adolescence.

### 2.3.3. Hypoplasie rénale segmentaire: rein de Ask-Upmark :

Elle correspond à une réduction de taille du rein, avec des encoches corticales s'accompagnant d'une dilatation calicelle en regard. Anatomiquement, les tubes sont dilatés ou atrophiques. Les glomérules sont absents (hypoplasie segmentaire "aglomérulaire") ou comprimés. Il existe une endartérite oblitérante des artères arquées et inter lobulaires.

Sur le plan clinique, il existe une prédominance féminine. L'hypertension artérielle est fréquente. L'échographie et l'urographie intraveineuse confirment l'atteinte segmentaire. L'atteinte peut être uni- ou bilatérale. Le diagnostic différentiel avec la néphropathie de reflux, où il existe des cicatrices rétractiles, est impossible. La



recherche d'un reflux vésico-urétéral est capitale, mais il peut y avoir un reflux associé à une hypoplasie et le diagnostic exact ne peut être qu'histologique.

## **2.4 Dysplasie rénale**

Elle est définie par un arrêt du développement embryonnaire normal du rein avec une différenciation anormale du tissu méta-néphrogène. Elle doit être distinguée de l'hypoplasie simple, où les structures histologiques sont normales, et de l'atrophie, où il existe une destruction secondaire du rein. Lorsque le rein est petit, il s'agit d'une hypodysplasie. S'il existe des formations kystiques, avec un rein de taille variable, le terme de "dysplasie multikystique" est utilisé.

### **2.4.1. Anatomopathologie**

Les critères diagnostiques de la dysplasie sont histologiques : présence de tubes primitifs médullaires, parfois bordés de cellules fibro-musculaires; mise en évidence d'îlots de cartilage métaplasique. L'atteinte peut être corticale et/ou médullaire, totale ou segmentaire, avec alternance de zones saines et de zones pathologiques. Elle est le plus souvent unilatérale.

### **2.4.2. Pathogénie**

La pénétration du bourgeon urétéral au centre du blastème métanéphrogène induit le développement normal du parenchyme rénal. La naissance du bourgeon urétéral détermine également la situation de l'orifice urétéro-vésical. Si le bourgeon urétéral naît trop haut ou trop bas sur le canal de Wolff, l'orifice urétéral est en situation ectopique. A l'autre extrémité, plus la pénétration du bourgeon urétéral est éloignée du centre de l'ébauche rénale, plus le parenchyme est dysplasique. Ces aspects embryologiques permettent de comprendre l'association fréquente d'une dysplasie rénale et d'un abouchement urétéral ectopique. La dysplasie peut être partielle, développée en regard d'un des deux pyélons d'une duplication totale. Les lésions de dysplasie rénale observées lorsqu'il existe des valves de l'urètre semblent plus en rapport avec une anomalie associée au niveau des orifices urétéraux qu'avec la stase induite par l'obstacle urétral.

### **2.4.3. Aspects cliniques et radiologiques**

Les signes cliniques sont peu spécifiques, l'infection urinaire est le mode de découverte le plus fréquent. Une "pseudo-incontinence", témoignant d'un abouchement ectopique extra vésical, peut être révélatrice chez la fille. L'absence de structure rénale visible dans une fosse lombaire lors d'une échographie anténatale est également un mode de révélation.

L'imagerie varie en fonction des anomalies de la voie excrétrice:

- En échographie, le rein est petit. Des lésions de dysplasie sont suspectées lorsqu'il existe une dédifférenciation cortico-médullaire, avec un parenchyme plus échogène que le foie, et des micro- ou macrokystes;

- L'urographie montre un défaut de concentration ou une absence de sécrétion associés à des anomalies morphologiques des voies excrétrices, simplifiées et/ou dilatées.

Le rein peut ne pas être individualisable avec l'imagerie, faisant porter à tort le diagnostic d'agénésie rénale. Lorsqu'il existe un système double, la reconnaissance d'un pyélon supérieur muet en regard d'une zone de parenchyme dysplasique peut également être difficile.

- Dysplasie multikystique (figure 1) : elle correspond à un rein de taille variable, souvent volumineux, avec des kystes également de taille variable, juxtaposés les uns après les autres.

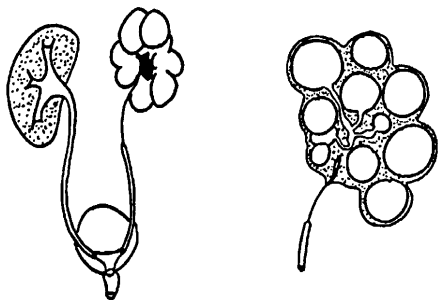


Figure 1 : Dysplasie multikystique.

Les kystes peuvent être indépendants, ou communiquer par des structures tubulaires. L'uretère est soit atrétique, soit perméable, communiquant ou non avec les kystes par l'intermédiaire de tubules. Au centre de la masse et entre les kystes, il existe du tissu fibreux comportant des éléments dysplasiques. L'atteinte est en général unilatérale, mais peut être associée à une autre malformation controlatérale.

L'hypothèse physiopathologique actuellement retenue, est celle d'une forme très sévère de sténose infundibulo-pyélique ou urétérale, survenant précocement pendant la vie intra-utérine. La stase urinaire provoque le développement dysplasique du parenchyme rénal. Il existe ainsi une continuité pathogénique entre les malformations de la jonction pyélo-urétérale, les sténoses infundibulaires avec hydrocalices et la dysplasie multikystique, qui représente la forme majeure des sténoses infundibulo-pyéliques.

De nombreux cas sont dépistés par l'échographie anténatale, qui met en évidence l'existence de formations transsoniques de taille et de nombre variables, juxtaposées, disposées sans organisation particulière, et séparées par des septa échogènes sans parenchyme rénal individualisable et sans dilatation des voies excrétrices sous-jacentes.

A la naissance, l'existence d'une masse abdominale mobile, lobulée, sans retentissement sur l'état général, peut être révélatrice si la formation multikystique est volumineuse. L'échographie confirme la présence de multiples formations liquidiennes séparées par des septa échogènes, sans communications,

ce qui doit permettre de la différencier d'une obstruction de la jonction pyélo-urétérale. L'urographie montre un rein muet avec parfois une prise de contraste au niveau des septa et des parois des kystes. La cystographie peut retrouver un reflux dans un uretère borgne. Cette séméiologie est modifiée si la dysplasie multikystique se développe sur l'un des pyélons d'une duplication totale : en échographie, la zone correspondant au parenchyme sain peut être méconnue, ce qui justifie la réalisation d'une urographie avant toute intervention. Enfin, si le rein est d'emblée de petite taille, il peut être difficile de le mettre en évidence.

Lorsque le diagnostic est méconnu à la période néonatale, deux évolutions sont possibles : la diminution progressive de taille des kystes s'accompagne d'une atrophie secondaire de la masse rénale. Si des kystes volumineux persistent, des calcifications pariétales peuvent apparaître. L'hypertension artérielle est rare, la dégénérescence maligne exceptionnelle.

### **3. ANOMALIES DE POSITION**

Pendant la vie foetale, le métanéphros est en position pelvienne. Il va progressivement subir une rotation le mettant en position frontale et une migration en regard de la fosse lombaire.

#### **3.1 Dystopie rénale**

C'est l'anomalie de rotation du rein :

- absence de rotation (fréquente): jonction pyélo-urétérale antérieure ;
- excès de rotation: jonction pyélo-urétérale postérieure ;
- rotation inverse: jonction pyélo-urétérale externe.

La malrotation peut être uni- ou bilatérale, associée à une ectopie ou à une fusion entre les deux reins. Le diagnostic est porté sur l'urographie qui montre un bassinnet un peu agrandi, parfois déformé, qui se projette, de face, sur les groupes caliciels. L'uretère à son origine est écarté du rachis. La réalisation d'incidences obliques aide à déterminer le type de malrotation. L'association à une malformation de la jonction pyélo-urétérale est fréquente et peut être révélatrice.

#### **3.2 Ectopie rénale**

Le rein peut être en ectopie haute, ectopie basse ou ectopie croisée.

##### **3.2.1. Rein intrathoracique**

C'est une anomalie rare touchant essentiellement le rein gauche chez le sujet mâle. L'ectopie peut être intrathoracique vraie à travers un défaut diaphragmatique, ou sous le feuillet fibreux d'une éventration.

Le mode de découverte le plus fréquent est la mise en évidence d'une opacité basi thoracique postérieure gauche. L'échographie permet de suspecter le diagnostic:

elle montre la vacuité de la fosse lombaire et l'existence d'une structure rénale au-dessus de la rate. L'urographie confirme le diagnostic.

### 3.2.2. Ectopie basse

L'ectopie peut être lombaire basse, iliaque ou pelvienne (fréquente). Elle est uni- ou bilatérale, et peut survenir sur un rein unique. La présence d'une dystopie associée est fréquente, de même que l'existence d'une obstruction de la jonction pyélo-urétérale. La découverte peut être fortuite ou être en rapport avec l'exploration d'une masse abdomino-pelvienne. Le risque de lésion au cours d'un traumatisme doit être pris en compte. En échographie un rein en ectopie iliaque basse peut être difficile à reconnaître parmi les structures digestives. Au niveau du pelvis, la réplétion vésicale aide au diagnostic. En urographie, la constatation d'une fosse lombaire vide implique la réalisation de clichés obliques pour ne pas méconnaître un pyélogramme se projetant sur le rachis.

### 3.2.3. Ectopie croisée

Les deux reins sont situés du même côté. L'uretère du rein ectopique croise la ligne médiane et se termine dans la vessie par un orifice en position normale. L'ectopie croisée peut être simple ou double. Lorsqu'elle est simple, l'existence d'une fusion rénale entre les deux parenchymes est fréquente. Le mode de découverte peut être motivé par l'exploration d'une masse abdominale.

## 3.3 Fusion entre les deux reins

Les reins fusionnés se caractérisent par l'existence d'un isthme parenchymateux ou fibreux entre les deux reins: ectopie rénale croisée avec fusion, rein en "fer à cheval", rein discoïde. Toutes ces fusions sont associées à d'importantes variations de la vascularisation avec artères multiples et ectopiques et à des anomalies de la voie excrétrice, souvent obstructives.

### 3.3.1. Symphyses rénales sur ectopie croisée

Le rein ectopique est fusionné à l'autre rein. Il y a plusieurs types de fusion:

- le rein sigmoïde: le bord interne du pôle supérieur du rein ectopique est fusionné avec le bord interne du pôle inférieur du rein en place. L'axe des deux reins est vertical;
- le rein en Ç L È: le rein ectopique est transversal, pré rachidien, fusionné par un pôle avec le pôle inférieur du rein en place.

### 3.3.2. Le rein "en fer à cheval"

Les deux reins sont fusionnés par un isthme pré rachidien, pré-vasculaire, fibreux ou parenchymateux, réunissant le plus souvent leurs pôles inférieurs. Ils sont verticalisés, rapprochés de la ligne médiane, plus bas que des reins normaux. Les cavités sont dystopiques par défaut de rotation, avec une jonction pyélo-urétérale antérieure ou externe. Les orifices urétéraux sont normaux.

Les signes cliniques permettant la mise en évidence d'un rein en "fer à cheval " sont souvent peu spécifiques: infection urinaire, ou en rapport avec une anomalie de la voie excrétrice associée: obstruction de la jonction pyélo-urétérale, fréquente, lithiase. Des douleurs abdominales lors de l'hyperextension du rachis seraient plus évocatrices. Le rein en "fer à cheval " peut s'intégrer dans un syndrome malformatif plus complexe ou dans le cadre d'une aberration chromosomique (syndrome de Turner, trisomie 18).

L'échographie permet de noter la verticalisation des reins, et l'isthme parenchymateux est facile à voir en avant des vaisseaux. S'il s'agit seulement d'un pont fibreux, le diagnostic peut être plus difficile. En urographie, les pôles inférieurs des reins sont rapprochés, l'arbre caliciel est oblique en bas et en dedans. Le groupe caliciel inférieur se projette sur le rachis. Les uretères ont un trajet en avant des bassinets et de l'isthme parenchymateux. Le reflux vésico-urétéral est fréquent et doit être recherché par une cystographie.

### 3.3.3. Rein discoïde ou en "galette "

Les deux reins sont fusionnés par leurs deux pôles et forment une masse parenchymateuse en ectopie pelvienne. Il peut exister deux uretères à abouchement normal. Les bassinets peuvent être communicants avec un ou deux uretères.

## 4. MALFORMATIONS DES CALICES

### 4.1 Diverticule pré-caliciel (figure 2) : kyste pyélogénique

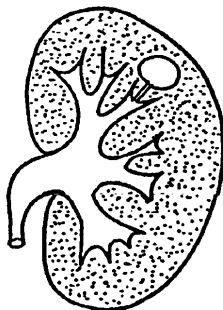


Figure 2 : Diverticule pré-caliciel.

C'est une cavité intra parenchymateuse remplie d'urine et bordée par un épithélium transitionnel qui communique avec le fornix ou avec la tige d'un calice normal par un canal très étroit. Il siège habituellement au pôle supérieur du rein. Il est plus souvent unique que multiple. Il s'agit probablement d'une anomalie de division d'un bourgeon urétéral primitif qui, au lieu de donner un petit calice, aboutit à la formation d'un kyste communicant. Certains auteurs évoquent la rupture possible d'un kyste simple dans un calice. Le diverticule précaliciel est presque toujours asymptomatique. Il peut cependant être volumineux et se compliquer d'infection et de lithiase, surtout en cas d'obstruction inflammatoire du collet.

En échographie, il existe une image liquidienne se projetant en bordure du sinus rénal. L'urographie montre une image d'addition se remplissant de façon synchrone

avec les cavités excrétrices, qui se projette en dehors de la ligne interpapillaire de Hodson, ce qui permet de le différencier d'un hydrocalice.

#### 4.2 Hydrocalice

C'est la dilatation isolée d'un calice par sténose de la tige calicielle. Cette sténose peut être intrinsèque ou extrinsèque:

- la sténose intrinsèque correspond à une hypoplasie infundibulaire: elle peut être isolée et n'intéresser qu'une tige calicielle, ou en toucher plusieurs et s'étendre au bassinet (sténose infundibulo-pyélique). Le rein multikystique serait la forme majeure d'une hypoplasie très étendue. L'urographie montre une dilatation calicielle en amont d'une sténose de la tige. Lorsque l'hydrocalice est compliqué (infection, lithiase), il est difficile de faire la part entre une véritable sténose congénitale et une fibrose rétractile secondaire de la tige calicielle, avec stase d'amont.
- la compression extrinsèque de la tige calicielle supérieure par une artère polaire constitue le *syndrome de Fraley*. La présence d'une empreinte vasculaire au pied de la tige calicielle supérieure est fréquente et n'a de signification pathologique que si il existe une dilatation d'amont avec stase du produit de contraste.

#### 4.3 Méga-polycalicose

C'est une hypoplasie des pyramides de Malpighi avec ectasie passive et multiplication des petits calices. En urographie, les tiges calicielles sont courtes et larges; le bassinet et l'uretère ne sont pas dilatés. Les contours du rein sont normaux. Il faut différencier cet aspect d'une dilatation calicielle en rapport avec une anomalie de la jonction pyélo-urétérale. La réalisation d'une épreuve d'hyperdiurèse, en montrant l'absence d'obstacle fonctionnel, peut aider à faire la distinction.

#### 5. MALFORMATION DE LA JONCTION PYELO-URETERALE (figure 3)

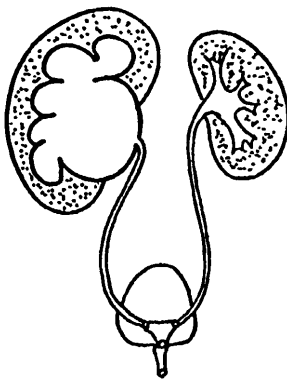


Figure 3 : Syndrome de la jonction pyélo-urétérale.

C'est le dysfonctionnement obstructif de la jonction pyélo-urétérale, qui peut correspondre à plusieurs anomalies :

- fonctionnelles (50 %) : disparité de calibre entre le bassinet et l'uretère sans obstacle visible. Le péristaltisme pyélique est mal transmis à l'uretère; il existe des anomalies histologiques de la musculature;
- organiques (50 %) : sténose fibreuse (20 %), insertion haute de l'uretère, plicature, repli valvulaire, polype fibreux. Le croisement avec une artère polaire est fréquent (20 %), mais le plus souvent, il n'est pas responsable de l'obstruction.

L'atteinte peut être uni- ou bilatérale, asymétrique. L'association avec les autres malformations rénales est fréquente. Les cavités pyélo-calicielles sont plus ou moins dilatées en amont de la jonction en fonction de la sévérité de l'obstruction. Parallèlement, le rein est plus ou moins gros, très volumineux dans les obstructions sévères. La dilatation peut toucher de façon égale le bassinet et les calices, ou prédominer sur celui-là ou ceux-ci. L'atteinte du parenchyme est variable (figure 4), allant du parenchyme conservé (A, B, C) à une mince lame atrophique entourant les cavités dilatées (D, E). Des kystes dysplasiques peuvent se développer dans ce parenchyme atrophique (F). Quand ces kystes sont volumineux, ils réalisent la forme hydronéphrotique du rein multikystique (Felson).



*Figure 4 : Etat du parenchyme dans les dilatations hydronéphrotiques.*

Les circonstances de découverte ont été modifiées par l'échographie anténatale: l'existence d'une pyélectasie dont le diamètre est supérieur à 10 mm implique un bilan morphologique plus complet à la naissance, avec au minimum la réalisation d'une échographie postnatale. Dans les autres cas, le diagnostic est porté devant des signes non spécifiques: infection urinaire, ou plus évocateurs: douleurs intermittentes d'une fosse lombaire. Un traumatisme peut également être un mode de découverte, et être à l'origine d'une décompensation aiguë de l'obstruction, d'autant plus que la taille du bassinet le rend plus vulnérable. La présence de caillots peut majorer l'obstacle, avec une dilatation majeure initiale. Il ne faut pas juger de la valeur fonctionnelle du rein à la phase initiale, mais après une période de récupération.

### *Imagerie :*

L'échographie montre la dilatation pyélo-calicielle avec un aspect communicant des cavités (aspect en "oreille de Mickey"). Toute dilatation du bassinet supérieure à 10 mm est suspecte. Un simple bassinet extra-sinusal peut être difficile à éliminer. Il faut apprécier l'épaisseur du parenchyme rénal et confirmer le niveau de l'obstacle en montrant l'absence de dilatation de l'uretère en arrière de la vessie.

Les aspects urographiques varient en fonction du degré d'obstruction :

- aspect de néphrogramme en "coquillage", en "lâcher de ballons" dans les obstructions graves, avec absence de sécrétion; dans ces formes majeures, la ponction directe du bassinet peut permettre son opacification, confirmant le diagnostic.
- signe du "croissant de Dunbarr ", qui correspond à la stagnation d'urine opacifiée dans les tubes collecteurs à la périphérie des calices dilatés ; la présence de ce signe est un bon élément en faveur de la persistance d'une valeur fonctionnelle du rein en stase. Il faut poursuivre l'examen et réaliser des clichés retardés.
- retard d'excrétion avec dilatation des cavités, aspect en "boule" des calices, perte de la concavité du bord inférieur du bassinet. La réalisation d'un cliché en procubitus favorise les passages urétéraux et permet de montrer la disparité de calibre entre le bassinet et l'uretère.
- défaut d'adaptation au débit urinaire avec dilatation des cavités au cours d'une épreuve d'hyperdiurèse (test au furosémide) qui permet de démasquer une forme intermittente.

La réalisation d'une scintigraphie au DTPA (acide diéthylènetriamine pentacétique) avec épreuve d'hyperdiurèse permet également de chiffrer le degré d'obstruction.

A la période néonatale, les formes intermittentes ou modérées, sans retard de sécrétion, justifient une surveillance simple en imagerie. Les formes sévères avec conservation de la fonction rénale relèvent d'une pyéloplastie chirurgicale. Les formes graves, avec dilatation majeure et fonction rénale altérée peuvent être traitées soit par néphrostomie percutanée transitoire, soit par pyéloplastie d'emblée : en fonction de l'évolution, une décision de néphrectomie secondaire peut être posée.

## **6. MALFORMATIONS DE L'URETERE**

Les sinuosités fœtales ne constituent pas une malformation: ce sont des replis de l'urothélium de l'uretère lombaire, sans fibre musculaire, sans obstruction, qui involuent en postnatal.

### **6.1 Uretère rétrocave**

Le trajet lombaire de l'uretère droit est anormal: il passe en arrière, puis en dedans, et enfin en avant de la veine cave inférieure (figure 5).



C'est une anomalie de formation de la veine cave inférieure par défaut de développement de la veine supracardinale. Exceptionnellement, l'uretère rétrocave peut être gauche, en cas de veine cave double ou de situs inversus.

Les signes cliniques sont absents ou modérés, en fonction du degré d'obstruction.

L'urographie montre une dilatation pyélo-calicielle en général peu importante. L'uretère, dans son segment proximal, est dilaté. En regard de L3-L4, il se recourbe en dedans, avec un aspect en " J " renversé. Le segment rétrocave est fin ou mal visible. L'uretère sous-jacent est médialisé et de calibre normal.

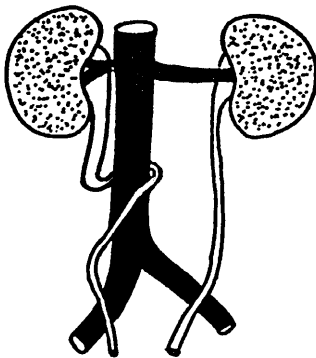


Figure 5 : Uretère rétrocave

Il existe d'autres malformations urétéro-vasculaires : uretère rétro-iliaque, croisement rétro-ovarien ou rétrospérmatique, croisement avec l'artère ombilicale.

## 6.2 Sténoses et valves de l'uretère

Ce sont des sténoses ou replis de l'urothélium contenant des fibres musculaires. Ces obstacles siègent sur l'uretère lombaire. Quand ils siègent haut, ils posent des problèmes nosologiques avec une sténose basse de la jonction pyélo-urétérale. Quand ils siègent bas, ils sont difficiles à différencier des méga-uretères obstructifs.

## 6.3 Atrésie uréthrale

C'est une solution de continuité de la lumière urétérale. Elle est rarement isolée, avec une dilatation urétéro-pyélo-calicielle sus-jacente. Elle est le plus souvent associée avec une aplasie rénale ou surtout une dysplasie multikystique.

## 6.4 Méga-uretère primitif obstructif

C'est la dilatation congénitale de l'uretère en amont d'un segment terminal obstructif, d'apparence macroscopique normale, avec un abouchement normal, dans une vessie normale, sans obstacle cervico-urétral .

L'élément obstructif siège sur la partie terminale de l'uretère. Sa longueur est en moyenne de 1,5 cm. Les lésions responsables sont variées : hypertrophie

collagénique pure, anomalies des fibres musculaires (défaut de fibres musculaires longitudinales, prédominance de fibres circulaires, dysembryoplasie fibro-épithéliale, collier scléreux). L'aspect histologique peut être rigoureusement normal, témoin d'un obstacle entièrement fonctionnel. Au-dessus de l'obstacle, l'uretère se dilate, puis s'allonge et forme des boucles. La paroi est épaissie. Le péristaltisme est conservé. Le retentissement parenchymateux est moins marqué que dans les autres obstacles.

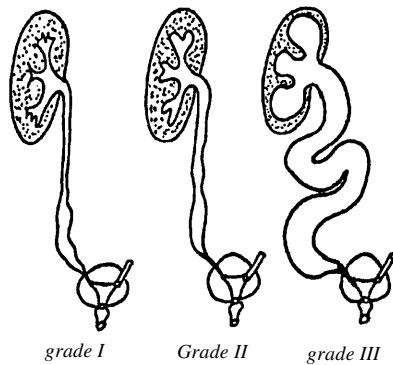


Figure 6 : Différents types de méga-uretères.

Il est habituel de distinguer trois types:

- type 1 : méga-uretère pelvien ou ilio-pelvien respectant la partie haute lombaire et les cavités pyélo-calicielles;
- type 2 : méga-uretère total avec dilatation d'ensemble sans sinuosité;
- type 3 : dolicho-méga-uretère sinueux.

Sur le plan évolutif, un méga-uretère obstructif primitif est susceptible de régresser spontanément dans les premières années de la vie : les indications thérapeutiques, à la période néonatale, sont moins interventionnistes que pour les syndromes de la jonction pyélo-urétérale.

Le méga-uretère primitif *obstructif* doit être distingué des autres méga-uretères primitifs (méga-uretère en amont d'un abouchement anormal au niveau de la vessie : orifice ectopique, urétérocèle) et des méga-uretères secondaires:

- méga-uretère secondaire à un obstacle sous-jacent: valves de l'urètre, vessie neurogène;
- méga-uretère par reflux vésico-urétéral +++.

Les circonstances de découverte sont similaires à celles des obstructions de la jonction pyélo-urétérale, avec une proportion importante de cas dépistés par une échographie anténatale: celle-ci montre une dilatation du haut appareil, mais n'est pas toujours performante pour situer le niveau de l'obstacle, ce qui impose le bilan postnatal.

Le diagnostic de méga-uretère obstructif repose sur plusieurs examens :

L'échographie montre la dilatation pyélo-urétérale, avec conservation du péristaltisme au niveau du bas uretère dilaté en arrière de la vessie. Il faut également apprécier le retentissement sur le haut-appareil.

L'urographie doit confirmer ces aspects: il faut préciser la morphologie du bas uretère, dont l'extrémité est effilée, en Ç queue de radis È, bien visible sur une incidence oblique. La persistance du méga-uretère à vessie vide est un élément capital du diagnostic.

La réalisation d'une cystographie complète les explorations pour s'assurer de l'absence d'obstacle cervico-urétral, ou de reflux vésico-urétéral. Ce reflux peut toutefois être associé à un véritable méga-uretère primitif obstructif. Il peut aggraver le pronostic, et justifier la réalisation d'une réimplantation vésico-urétérale.

## 7. DUPLICATIONS DE LA VOIE EXCRETRICE

Ce sont des anomalies très fréquentes, souvent asymptomatiques. Sur le plan embryologique, le bourgeon urétéral, né du canal de Wolff, pénètre le blastème rénal o il forme les cavités excrétrices et les tubes collecteurs. S'il existe une division prématurée du bourgeon urétéral, cela entraîne la formation d'une duplication incomplète. Si un bourgeon surnuméraire naît du canal de Wolff, il en résulte une duplication complète.

### 7.1 Duplications partielles (bifidités)

C'est le dédoublement incomplet de la voie excrétrice supérieure avec deux uretères qui se rejoignent à un niveau variable : pyélique, lombaire, iliaque, pelvien ou intramural. Les deux uretères se rejoignent au carrefour de jonction. Ce carrefour peut être le siège de troubles du péristaltisme avec un reflux d'une branche dans l'autre (reflux urétéro-urétéral - phénomène du "yo-yo"). La portion terminale est commune avec un seul orifice vésical en position normale.

L'uretère bifide à branche borgne correspond à une bifidité dont l'un des deux uretères a arrêté son développement et n'a pas atteint le rein. La branche borgne doit être distinguée d'un diverticule urétéral.

### 7.2 Duplications complètes (figure 7)

Le dédoublement des deux uretères est complet. Dans leur portion intramurale, les deux uretères cheminent dans une même gaine et sont vascularisés par la même artère. L'uretère supérieur est celui qui s'abouche le plus bas dans la vessie et l'uretère inférieur est celui qui s'abouche le plus haut (loi de Weigert et Meyer).

Le système caliciel supérieur est simplifié avec deux ou trois petits calices directement branchés sur l'uretère. Le système inférieur est plus complet avec deux ou trois tiges calicielles et un bassinnet dont l'axe est oblique en haut et en

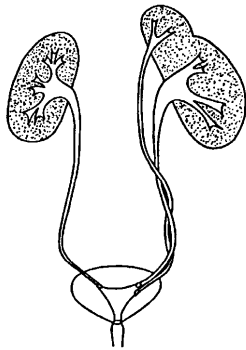
dehors, et qui est écarté du rachis. Le rein est plus grand qu'un rein normal (+2 à +4 DS) avec parfois une incisure médiane, correspondant au parenchyme de chacune des voies excrétrices.

La découverte d'une duplication complète non compliquée est souvent fortuite, au cours d'explorations réalisées pour une infection urinaire.

En échographie, le diagnostic est souvent difficile : présence d'une zone d'échogénicité similaire au cortex, divisant le sinus hyper-échogène en deux parties inégales. Cet aspect peut également correspondre à une simple hypertrophie d'une colonne de Bertin.

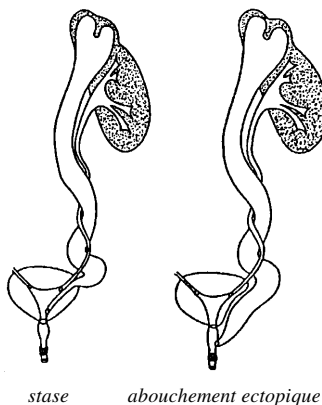
L'urographie permet d'affirmer la duplication complète lorsque les deux trajets urétéraux sont visibles au niveau de leur segment intramural vésical.

Quand la duplication est compliquée, la pathologie du système supérieur diffère des anomalies du système inférieur :



*Figure 7 : Duplication totale*

- Pathologie du système supérieur (figure 8) :



*Figure 8 : Duplication et abouchement ectopique avec stase.*

- La stase du système supérieur: l'orifice urétéral est bas situé dans le trigone ou au niveau du col vésical avec un trajet très long responsable d'un obstacle fonctionnel

et d'un méga-uretère obstructif. Cela peut être associé à une urétérocèle intravésicale (cf. infra). La dilatation d'amont est plus ou moins marquée.

- L'abouchement ectopique de l'uretère du pyélon supérieur peut se faire dans l'urètre supra-sphinctérien (sans ou avec urétérocèle ectopique) et, chez le garçon, dans la vésicule séminale, chez la fille, dans l'urètre sous-sphinctérien, à la vulve et dans le vagin.

- La dysplasie du parenchyme supérieur est fréquente et d'autant plus sévère que l'ectopie urétérale est plus marquée. Ce parenchyme est alors peu ou pas fonctionnel. La dysplasie peut avoir un aspect multikystique. Quand le parenchyme en regard du pyélon supérieur est atrophique, la mise en évidence peut être difficile. Il doit être systématiquement recherché devant l'existence de signes cliniques évoquant un abouchement ectopique.

- Pathologie du système inférieur (figure 9) :

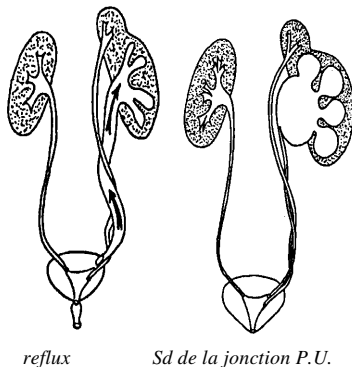


Figure 9 : Pathologie de reflux et syndrome de jonction.

- Le reflux vésico-urétéral: l'orifice vésical est souvent en ectopie intravésicale haute, avec un trajet intramural court, ce qui favorise la survenue du reflux. Celui-ci peut induire une néphropathie de reflux de gravité variable, avec une atrophie secondaire du pôle inférieur du rein. Ce reflux, s'il survient lors d'une urographie, peut donner le change avec une sécrétion du pyélon inférieur.

- La malformation de la jonction pyélo-urétérale est la seconde complication survenant sur le pyélon inférieur. Elle peut être associée à un reflux dans ce système.

## 8. URETEROCELES

C'est la hernie intravésicale de la portion sous-muqueuse dilatée d'un uretère, entre le hiatus du détrusor et son abouchement dans la vessie.

### 8.1 Classification

Il y a quatre types principaux d'urétérocèles en fonction de leur survenue sur un uretère unique ou sur un système double, et de leur topographie intravésicale ou ectopique, à cheval sur le col :

### 8.1.1. Urétérocèles intravésicales (figure 10)

L'orifice de l'uretère est intravésical, souvent sténosé (urétérocèle "sténotique") et la portion sous-muqueuse de l'uretère dilaté fait une hernie "pseudokystique" plus ou moins volumineuse dans la vessie, sans intéresser le col.

L'urétérocèle intravésicale simple (sur uretère unique) est la plus fréquente (urétérocèle orthotopique de type adulte d'Ericsson). L'urétérocèle intravésicale sur l'uretère supérieur d'une duplication totale est plus rare.

La dilatation de la voie excrétrice est en général modérée et les lésions de dysplasie rénale sont absentes ou discrètes, avec un parenchyme fonctionnel.

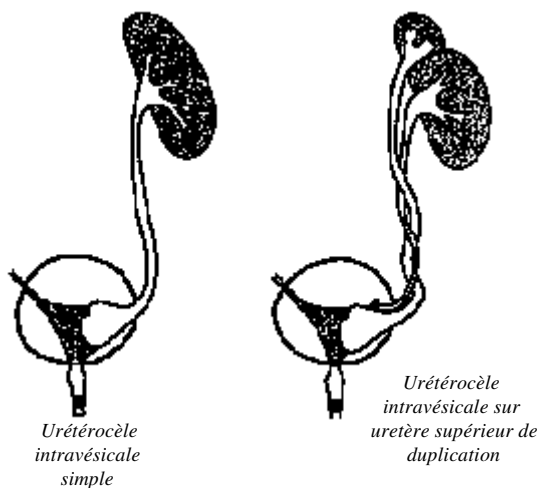


Figure 10 : Urétérocèle.

### 8.1.2. Urétérocèles ectopiques (figure 11)

L'orifice de l'uretère est ectopique sur ou sous le col, ou dans l'urètre sous-cervical, mais sus-sphinctérien. La longue portion sous-muqueuse dilatée fait hernie dans la vessie et réalise une urétérocèle à cheval sur le col, dite ectopique ou extra vésicale.

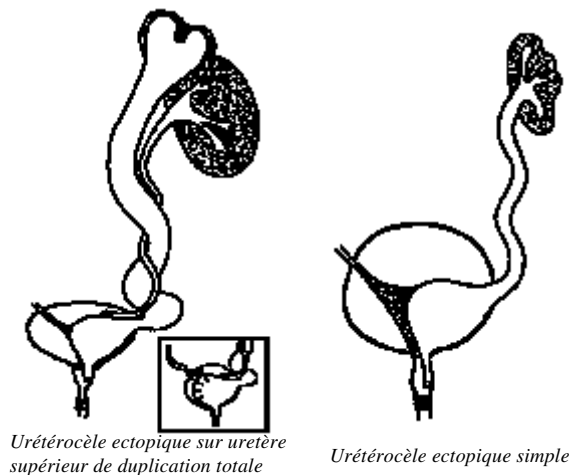


Figure 11 : Urétérocèles ectopiques.

L'urétérocèle ectopique sur uretère supérieur de duplication totale (urétérocèle de type infantile d'Ericsson) est la plus fréquente. L'urétérocèle ectopique simple, développée sur un uretère unique, est rare.

La dilatation de la voie excrétrice sus-jacente et la dysplasie du parenchyme rénal correspondant sont associées à des degrés divers et le rein est peu ou non fonctionnel.

## 8.2 Circonstances de découverte

Le signe révélateur essentiel reste l'infection urinaire. La symptomatologie peut être plus évocatrice: dysurie par urétérocèle obstructive, ou accouchement à la vulve chez la fille. Le diagnostic anténatal est assez rare : le dépistage d'une dilatation du haut appareil implique un bilan postnatal qui permet de reconnaître l'urétérocèle. En fonction de retentissement, celle-ci pourra être affaissée par endoscopie, ou nécessiter une réimplantation de l'uretère.

## 8.3 Aspects en imagerie

### 8.3.1. Urétérocèle intra-vésicale

Elle peut être développée sur un système simple (fréquent) ou sur l'uretère supérieur d'une duplication totale.

L'échographie montre la dilatation intramurale de l'uretère terminal, séparé de la lumière vésicale par une fine ligne échogène. Il peut être difficile d'affirmer sa topographie exacte, à distance du col. Le caractère contractile de l'urétérocèle au cours de l'examen doit être précisé. Au niveau du haut appareil, il faut rechercher des signes en faveur d'une duplication.

Urographie : l'aspect varie en fonction de la taille de l'urétérocèle. Si elle est petite, elle s'opacifie en même temps que la vessie, sous la forme d'une structure ronde, opaque, entourée d'un liseré clair, bien visible en début d'examen, réalisant

l'aspect en "tête de serpent". Si l'urétérocèle est volumineuse, il existe souvent une stase supérieure et un retard de sécrétion : en début d'examen, l'urétérocèle apparaît comme une lacune claire intra-vésicale entourée par le contraste. Elle s'opacifie secondairement, en restant séparée du contraste de la vessie par un liseré clair.

Au niveau du haut appareil, il existe soit un système simple, non ou peu dilaté, soit une duplication, avec un parenchyme fonctionnel au niveau du pôle supérieur.

La cystographie est systématique pour rechercher un reflux ou une anomalie associée. Au temps mictionnel, elle peut révéler un prolapsus de l'urétérocèle dans l'urètre.

#### **8.4 Urétérocèle ectopique**

Elle est le plus souvent développée sur l'uretère supérieur d'une duplication totale.

L'échographie montre l'urétérocèle séparée de la cavité vésicale par une ligne échogène. La base d'implantation est large, plongeant vers le col. En temps réel, il n'y a pas de contraction visible au niveau de la paroi de l'urétérocèle. En regard du haut appareil, il existe une dilatation des cavités du pôle supérieur en cas de duplication, ou de l'ensemble des cavités si le système est simple. Le parenchyme rénal correspondant à l'urétérocèle peut également être dysplasique, et il est alors plus difficile de le mettre en évidence.

Urographie: l'urétérocèle se présente sous la forme d'une lacune intravésicale, à bords nets. Sa base d'implantation, large, correspond à la ligne trigono-cervicale du côté atteint. Cette lacune n'est pas entièrement entourée par l'urine opaque de la vessie, et peut s'estomper lorsque la vessie est pleine. Au niveau de la fosse lombaire sus-jacente, lorsqu'il existe une sécrétion, il faut rechercher les signes indirects permettant de suspecter une duplication car le pyélon supérieur n'est pas fonctionnel: pyélogramme simplifié, avec seulement deux groupes caliciels, orientation en haut et en dehors de l'axe des calices et du bassinnet qui est écarté du rachis, empreintes sur l'uretère inférieurs secondaires au méga-uretère supérieur. Il n'y a pas de parallélisme strict entre la taille de l'urétérocèle et la dilatation sus-jacente.

Si l'urétérocèle est développée sur un système simple, il n'y a aucune sécrétion visible du côté de l'urétérocèle.

La cystographie est là aussi systématique, à la recherche d'anomalies associées. Le cathétérisme rétrograde permet parfois d'opacifier directement l'urétérocèle dont l'abouchement est ectopique. Au temps mictionnel, il peut exister un prolapsus de l'urétérocèle dans l'urètre.

### **9. ABOUCHEMENTS ECTOPIQUES DE L'URETERE**

Ils se définissent par un abouchement extra vésical d'un uretère. Plus la terminaison est ectopique, plus le rein a des chances d'être dysplasique et ectopique.

#### **9.1 Aspects anatomo-cliniques**



- *Chez la fille*, les abouchements ectopiques sont 5 à 6 fois plus fréquents que chez le garçon. Dans 75 à 80 % des cas, il s'agit de l'abouchement ectopique de l'uretère supérieur d'une duplication totale. La terminaison de l'uretère peut se faire dans l'urètre (35 %), à la vulve près du méat (30 %), dans le vagin (25 %), au niveau des résidus wolffiens, canal de Gartner, épophore, oophore (5 %), et même très exceptionnellement dans le rectum.

Cet abouchement ectopique, quand il est sous-sphinctérien urétral, vulvaire ou vaginal, provoque un écoulement permanent d'urine : c'est la "pseudo-incontinence", survenant alors que l'enfant contrôle parfaitement ses mictions. Ce signe, de même que l'existence de vulvo-vaginites à répétition, doit systématiquement faire rechercher un abouchement ectopique.

- *Chez le garçon*, l'abouchement ectopique est plus rare. Il peut s'agir de l'uretère supérieur d'une duplication totale en cas d'ectopie haute (col vésical, urètre sus-montanal), mais, plus l'orifice ectopique est éloigné de sa position normale, plus grande est la fréquence d'un abouchement anormal de l'uretère d'un système simple. L'abouchement ectopique se fait soit dans l'urètre postérieur au-dessus du sphincter strié (55 %), soit dans le tractus génital (45 %) : vésicule séminale, canal déférent, épидидyme.

Il n'y a jamais de pseudo-incontinence chez le garçon, car il n'existe pas de dérivé wolffien sous-sphinctérien. Le signe d'appel est fréquemment une orchio-épididymite survenant dans la petite enfance.

## 9.2 Diagnostic

Le diagnostic d'un uretère à abouchement ectopique peut être difficile car le parenchyme rénal correspondant est souvent dysplasique, de petite taille, non sécrétant.

L'échographie peut montrer, au niveau du pelvis, une structure tubulaire ou pseudokystique indépendante de la vessie et qui doit être différenciée d'une urétérocèle. Cette image peut correspondre à l'uretère dilaté, à un kyste du canal de Gartner chez la fille, à une grosse vésicule séminale chez le garçon. L'examen de la fosse lombaire recherche des signes de duplication. Si la fosse lombaire est vide, il ne faut pas conclure systématiquement à une agénésie rénale, car le rein dysplasique peut être petit et/ou ectopique.

En urographie, la sécrétion est souvent faible ou absente. La recherche de signes en faveur d'une duplication méconnue avec pyélon supérieur muet doit être soigneuse.

La cystographie peut mettre en évidence un reflux permictionnel si l'abouchement est urétral.

Parfois, le diagnostic n'est pas affirmé par l'imagerie. L'urétro-cystoscopie, la vaginoscopie peuvent également être prises en défaut et c'est l'exploration chirurgicale qui permet de préciser la disposition anatomique exacte.

## 10. MALFORMATIONS DE LA VESSIE

### 10.1 Diverticule vésical

Le diverticule solitaire juxta-urétéral de "Hutch" correspond à la hernie de la muqueuse vésicale à travers une faiblesse du hiatus urétéral. Il se rencontre en dehors de toute obstruction cervico-urétrale ou de dysfonctionnement vésico-sphinctérien. Il peut se ballonner et devenir compressif sur le bas uretère, responsable d'une stase urinaire supérieure. Il peut également entraîner l'orifice urétéro-vésical, et être alors à l'origine d'un reflux.

### 10.2 Malformations de l'ouraque

L'ouraque correspond à l'oblitération et à la régression de l'allantoïde, unissant le pôle supérieur de la vessie à la face profonde de l'ombilic. Lorsque cette involution est incomplète, plusieurs anomalies sont possibles :

- La persistance de la perméabilité du canal de l'ouraque correspond à un fistule urinaire ouverte à l'ombilic. La cystographie permet d'en faire le diagnostic.
- le kyste de l'ouraque est une formation non communicante située en région sus-pubienne est sus-vésicale. Ce kyste peut être quiescent, ou se surinfecter. L'échographie retrouve une masse sus-vésicale, en général médiane, d'allure kystique ou parfois hétérogène, à parois irrégulières, qui peut faire également discuter un abcès appendiculaire ou une pathologie annexielle.
- Le diverticule de l'ouraque peut être rétro-ombilical ou vésical, réalisant un prolongement ouraquien médian et supérieur sur le dôme vésical.

### 10.3 3 Extrophie vésicale

Elle se définit par une aplasie plus ou moins complète de la paroi abdominale sous-ombilicale ainsi que de la paroi antérieure de la vessie, du col et de l'urètre, de la verge ou du clitoris.

Si l'extrophie est complète, il persiste une plaque vésicale trigonale, en continuité avec la peau. Les orifices urétéraux siègent au niveau de cette zone. Le col et l'urètre sont incomplets, limités à leur partie postérieure. Il existe un écartement des deux pubis. Le bilan en imagerie doit apprécier le degré de stase urinaire supérieure éventuelle, ainsi que la valeur fonctionnelle des reins.

L'extrophie peut être mineure, se résumant à une fistule urinaire vésicale antérieure, ou à un épispadias.

La forme majeure correspond à l'extrophie cloacale, avec malformation anorectale associée et fistule recto-urinaire.

## 11. PATHOLOGIE DE L'URETRE DU GARÇON

### 11.1 Les valves de l'urètre postérieur

Les valves de l'urètre postérieur sont des replis membraneux congénitaux obstructifs. Elles ne touchent que le garçon.

Selon la classification de YOUNG, il peut exister trois types de valves (figures 12, 13) :

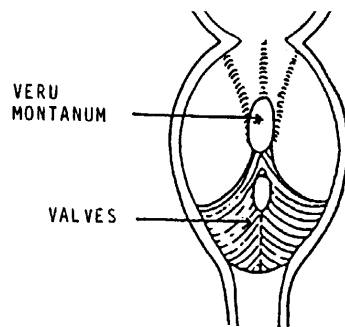


Figure 12 : Valves de type I.

- Type I : Ce sont des replis membraneux qui naissent à la partie inférieure du veru montanum et s'insèrent en descendant sur les parois antéro-latérales de l'urètre. Leur bord médian se redresse verticalement, d'où leur aspect en "nid de pigeon", qui les fait comparer aux valvules sigmoïdes cardiaques ; lors de la miction, les deux valves s'accolent et deviennent ainsi obstructives.

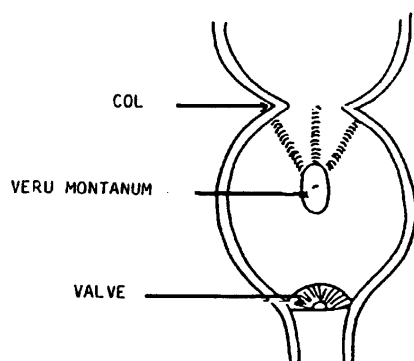


Figure 13 : Valves de type III.

- Type II : Ces valves sont beaucoup plus discutées ; la plupart des auteurs n'admettent pas leur existence. Il s'agirait de deux replis naissant à la partie supérieure du veru montanum. En fait, la mise en évidence de ces replis correspondrait aux freins

- Type III : Il s'agit d'un diaphragme percé en son centre, situé au-dessous du veru montanum.

### 11.2 Présentation clinique et circonstances de découverte

Elles sont fonction de l'âge :

- chez le fœtus, les valves peuvent être suspectées devant un oligo-amnios avec une grosse vessie et parfois une dilatation bilatérale des cavités pyélocalicielles ; il peut également exister une ascite urinaire anténatale. La suspicion de valves de l'urètre postérieur doit faire réaliser un bilan postnatal précoce, de façon à apprécier le retentissement sur le haut appareil, et poser les indications thérapeutiques
- chez le nouveau-né et le nourrisson, une grosse vessie peut être retrouvée. La survenue d'un pneumothorax spontané néonatal doit systématiquement faire rechercher un obstacle sur les voies urinaires. Il serait dû à un défaut de maturation pulmonaire.
- chez l'enfant plus grand, le tableau est très différent; il s'agit d'un "prostatisme" survenant chez un enfant : il existe une dysurie, l'enfant urine goutte à goutte, avec une pollakiurie ; d'autres fois, les valves vont être découvertes au cours de l'exploration d'une insuffisance rénale ou d'une infection urinaire.
- chez le grand enfant, le tableau est moins évocateur: il peut s'agir d'une incontinence, d'une énurésie, d'une anomalie du jet, d'une insuffisance rénale, d'un retard staturo-pondéral.

Le traitement consiste en une résection endoscopique des valves.

### 11.3 Aspects en imagerie

L'échographie peut montrer des signes de vessie de lutte, avec une paroi épaissie. L'urètre postérieur est parfois visible sur les coupes récurrentes pelviennes, sous la forme d'une structure médiane transsonique faisant suite à la vessie.

Le diagnostic repose sur la cystographie, réalisée par voie sus-pubienne. Lors de l'opacification de l'urètre, il existe une disparité de calibre au niveau de l'urètre postérieur, avec une rétro-dilatation de la portion sus-jacente.

### 11.4 Appréciation du retentissement :

#### 11.4.1. Retentissement sur la vessie

En cas d'obstacle sous-vésical dont les valves sont l'exemple le plus typique, le retentissement vésical est variable et passe par deux stades : vessie de lutte, puis vessie de stase.

- La vessie de lutte : l'obstacle urétral entraîne une augmentation de la pression per-mictionnelle intravésicale. Pour maintenir un débit urinaire normal le muscle détrusor s'hypertrophie. Le jet urinaire est souvent très fin mais puissant, les mictions sont fréquentes et peu abondantes (pollakiurie).

- Sur le plan échographique, il est noté une réduction de la lumière vésicale, un épaississement de la paroi vésicale qui peut être mesuré avec exactitude.

- Sur le plan radiologique, il existe une réduction de la capacité vésicale, un épaississement de la paroi vésicale (appréciation de la distance qui sépare la lumière vésicale des gaz intestinaux péri-vésicaux), une trabéculatation qui correspond à l'hypertrophie des faisceaux musculaires lisses du détrusor (vessie à colonnes), une sacculatation qui correspond à des hernies intra-muqueuses vésicales entre les colonnes musculaires hypertrophiées sous l'effet de la pression intravésicale.

- La vessie atone, de stase: le muscle vésical s'épuise en maintenant un débit urinaire constant à pression très élevée. A un moment variable, mais qui peut être très précoce, il se décompense. La pression mictionnelle et le débit urinaire chutent, le volume vésical augmente parfois considérablement. La vessie se dilate et le muscle vésical s'amincit. La miction est très faible et ne se fait plus que par regorgement, goutte à goutte avec un résidu permanent.

Sur le plan radiologique, la vessie est très grande, atone avec une paroi très mince ; c'est une vessie flasque de rétention chronique. La miction est souvent très difficile à obtenir; la mise en évidence et le diagnostic de l'obstacle sous-vésical sont souvent difficiles.

- La vésicalisation de l'urètre : au cours de l'évolution, le col peut prendre plusieurs aspects : soit il reste hypertonique et la saillie de la lèvre postérieure du col marque bien la limite entre la vessie et l'urètre postérieur dilaté; soit il se relâche et il n'existe aucune limite nette entre la vessie et l'urètre postérieur dilaté: l'urètre est vésicalisé.

#### **11.4.2. Retentissement sur le haut-appareil**

- La stase urinaire supérieure est variable. L'obstruction est liée à la sténose de la jonction urétéro-vésicale par le détrusor hypertonique. Si cette stase est sévère, les cavités pyélo-calicielles sont dilatées avec des dolicho-méga-uretères.

- Le reflux vésico-urétéral est une complication grave ; il est d'autant plus sévère que les valves sont plus serrées et que l'enfant est plus jeune.

La jonction urétéro-vésicale est normalement fermée, mais elle peut être forcée par l'hyperpression vésicale. Étant donné le défaut de maturation de la jonction (4 fois plus courte chez le nouveau-né que chez grand enfant), elle est facilement forcée et le retentissement en période pré et postnatale est très important et précoce.

En imagerie, il faut s'attacher sur l'urographie intraveineuse et sur l'échographie à bien apprécier l'épaisseur du parenchyme rénal, ce qui a une valeur pronostique importante. En échographie, l'appréciation de lésions éventuelles de dysplasie est difficile : elles peuvent être suspectées lorsque le cortex est très échogène.

Le retentissement des valves de l'urètre postérieur sur le haut appareil est capital : c'est l'élément majeur du pronostic. Le reflux a un caractère péjoratif. Il faut traiter les valves et juger secondairement de la dilatation résiduelle du haut-appareil.

### 11.5 Le polype de l'urètre postérieur

C'est une tumeur bénigne, hamartomateuse, naissant au niveau du veru montanum. Il se présente comme une petite formation arrondie, pédiculée, mobile, en "battant de cloche". Sa situation est variable selon le temps mictionnel. Il peut remonter dans la vessie au repos ; lors de la miction, entraîné par le flux urinaire, il descend dans l'urètre postérieur. Son pédicule s'insère toujours sur le veru montanum.

Il se révèle cliniquement soit par des signes évocateurs d'obstruction : dysurie, pollakiurie, rétention aiguë d'urine, soit par des signes moins spécifiques : hématurie, infection urinaire.

Sur le cliché d'urographie, il existe au niveau de la vessie une petite image lacunaire médiane juste en regard de l'orifice du col.

Lors de la miction, cette image se prolabe dans l'urètre postérieur. Elle apparaît sous la forme d'une petite formation ronde, lacunaire, appendue à un long pédicule qui est attaché sur le veru montanum, au niveau de la convergence des deux freins supérieurs.

L'urétroscopie confirme le diagnostic.

Le traitement est la résection endoscopique, rarement la résection par abord transvésical.

### 11.6 Les kystes des glandes de Cowper

Les glandes de Cowper sont de petites glandes péri-urétrales situées dans le diaphragme uro-génital le long de l'urètre bulbaire. Elles communiquent avec l'urètre par de petits canaux pairs et symétriques. Leur sécrétion sert de lubrifiant pour l'urètre.

Les kystes des glandes de Cowper se forment en amont d'une sténose canaliculaire ou ostiale. Ils se développent habituellement dans la lumière urétrale, plus rarement dans l'épaisseur du diaphragme uro-génital.

Le kyste peut s'ouvrir dans l'urètre donnant un canal béant, pseudo diverticulaire, appendu à la face ventrale de la partie postérieure de l'urètre bulbaire.

Cliniquement les kystes des glandes de Cowper sont souvent asymptomatiques et de découverte fortuite. Parfois, il existe une symptomatologie urétrale : dysurie, pollakiurie, douleurs périnéales, urétrorragie. Ces signes sont discrets. Plus rarement, ils se manifestent précocement par une obstruction urétrale sévère avec retentissement important sur le haut appareil urinaire.

La cystographie mictionnelle montre une cavité diverticulaire appendue au plancher de l'urètre bulbaire qui s'opacifie au cours de la miction, ce qui signe son

caractère communicant avec l'urètre. Elle reste séparée de lui par une mince paroi.

### 11.7 Diverticule et valves de l'urètre antérieur

Les diverticules sacculaires de l'urètre antérieur sont des protrusions de la muqueuse à la face ventrale de l'urètre antérieur. Le collet qui sépare la cavité diverticulaire de l'urètre est large, sauf à son extrémité distale où il existe un repli membraneux parfois très étendu. Lorsque la miction est déclenchée l'urine vient plaquer cette membrane contre la paroi de l'urètre d'aval et provoque une obstruction. Ce repli membraneux qui correspond à la limite antérieure du diverticule est interprété par certains auteurs comme une valve de l'urètre antérieur. Diverticules et valves ne seraient que des degrés différents d'une même malformation.

Cliniquement, un gonflement à la face inférieure de la verge lors de la miction avec un écoulement d'urine post-mictionnel est caractéristique. Une surinfection est possible, ainsi que la formation d'une lithiase donnant une petite masse indurée, douloureuse, avec pollakiurie et hématurie. Le caractère obstructif des diverticules peut se manifester par une dysurie, une rétention, une infection urinaire et parfois chez le nourrisson par une insuffisance rénale.

En imagerie, il existe une ectasie de l'urètre antérieur, le plus souvent dans sa portion scrotale, avec une cavité sessile largement ouverte. La limite antérieure est très nette et le raccordement de la cavité se fait à angle aigu avec l'urètre pénien.

L'aspect d'une valve est voisin : la cavité inférieure n'est pas individualisée; il existe essentiellement une disparité de calibre nette.

### 11.8 Les épispadias

L'épispadias est une fissure dorsale de l'urètre. Le méat urétral siège à la racine ou à la partie moyenne de la face dorsale de la verge. On distingue deux grands types d'épispadias, suivant que le sphincter urétral est intact ou qu'il participe à la malformation.

- Dans le premier type, le siège de l'orifice peut être balanique et, plus fréquemment, pénien entre le sillon balano-préputial et la racine de la verge. Au delà de l'orifice, l'urètre reste présent sous forme d'une profonde gouttière.
- Dans le deuxième type, l'orifice est péno-pubien, l'urètre est ouvert en totalité, l'orifice correspond au col vésical ; il n'y a donc plus de moyen de continence vésicale. En fait, cette forme, véritable déhiscence antérieure de la partie inférieure de la paroi abdominale, est une forme de transition avec l'extrophie vésicale. Ainsi on parle d'épispadias lorsque la déhiscence est limitée à l'urètre et Extrophie lorsque l'ouverture s'étend à la vessie.

Cliniquement, la verge courte, large, couchée sur l'abdomen. Le méat est en général large et lorsqu'il est proche de la vessie, il laisse apparaître le veru montanum. Le prépuce dorsal manque totalement. Dans les formes postérieures, l'urine s'écoule en permanence. Il existe, comme dans l'extrophie vésicale, un écartement du pubis et souvent une cryptorchidie.

L'abdomen sans préparation montre une déhiscence de la symphyse pubienne, d'autant plus marquée que l'épispadias est postérieur. La cystographie montre un urètre masculin, avec une portion antérieure très courte et un méat à la face dorsale de la verge.

### **11.9 Les hypospadias**

C'est l'ectopie du méat urétral à la face inférieure, ventrale, de la verge en un point variable sur le raphé médian entre le périnée et le gland. La fréquence est d'environ 1 pour 500 garçons.

- Dans les formes antérieures, le méat est balanique ou balano-préputial. Cette malformation est bénigne et n'appelle généralement pas de correction chirurgicale. La complication essentielle est représentée par la sténose du méat urétral.

- Les hypospadias postérieurs : le méat peut être pénien, péno-scrotal ou scrotal.

Le diagnostic est évident dès l'examen, avec deux anomalies toujours retrouvées :

- le méat en position ventrale sur la verge,
- le dédoublement du prépuce réalisant un tablier plus ou moins large.

L'opacification montre un urètre de type masculin, avec deux parties, postérieure et antérieure. La portion antérieure est très courte.

Il faut rechercher les anomalies associées de la verge : torsion de la verge, coudure de la verge, conséquence d'une bride fibreuse tendue de la fossette naviculaire au méat hypospade. elle est d'autant plus marquée que le méat est plus postérieur : en cas d'hypospadias scrotal, il existe un enlèvement de la verge entre les deux replis scrotaux donnant à la malformation le nom d'hypospadias vulviforme. Cette forme pose directement le problème d'une ambiguïté sexuelle. Il faut absolument rechercher une cavité diverticulaire en arrière de la portion bulbair, correspondant alors à une cavité vaginale. Le diagnostic exact repose sur le caryotype, les dosages hormonaux, l'endoscopie voire l'exploration cilioscopique.

### **11.10 Les duplications de l'urètre**

Les duplications urétrales sont caractérisées par l'existence d'un urètre surnuméraire :

#### **11.10.1. Dans la duplication épispade**

L'urètre surnuméraire s'ouvre à la face dorsale de la verge.



Quand la duplication est complète, il existe deux orifices vésicaux ; l'urètre accessoire passe au-dessus et en avant du col vésical, puis il a un trajet parallèle à celui de l'urètre normal en restant en avant et au-dessus pour s'aboucher à la face dorsale de la verge. Dans la duplication incomplète, l'urètre se divise en deux, l'urètre dorsal et l'urètre accessoire. Cette disposition anatomique semble très rare. Dans la duplication à sinus borgne, la partie postérieure de l'urètre surnuméraire est atrétique.

La symptomatologie clinique est variable : incontinence si l'orifice vésical est large, miction normale à deux jets.

L'opacification montre un dédoublement du canal urétral, avec un urètre accessoire filiforme cheminant au-dessus et parallèlement à l'urètre principal. Si la duplication est complète et perméable, ceci peut être vu lors de la miction. Il est souvent nécessaire de faire une opacification rétrograde de l'urètre accessoire, en particulier lorsque cet urètre est à sinus borgne. Le traitement consiste à enlever le canal surnuméraire.

### **11.10.2. Dans la duplication hypospade**

Les deux canaux sont situés à la face inférieure des corps caverneux, L'un s'ouvre sur le gland en position normale, l'autre est hypospade. Les opacifications mictionnelles et/ou rétrogrades doivent permettre de reconnaître les différentes formes :

- La duplication peut être complète mais cette forme est extrêmement rare.
- La duplication incomplète se caractérise par la division de l'urètre postérieur en deux canaux. Elle peut se compliquer de sténose au niveau du méat hypospade, et/ou au niveau de la bifurcation.
- La duplication à sinus borgne de l'urètre accessoire est fréquente, le plus souvent asymptomatique, n'entraînant que rarement une suppuration. Lorsque la duplication est très postérieure, scrotale, il existe souvent une sténose en regard du confluent des deux urètres. La reconstruction chirurgicale peut être difficile, car l'urètre principal est le plus hypospade.

## **12. LE SYNDROME DE PRUNE-BELLY**

Le syndrome de Prune Belly associe une aplasie abdominale, une ectopie testiculaire et une dilatation de tout l'appareil urinaire d'origine dysplasique. Il touche presque exclusivement le garçon.

Cliniquement, il existe :

- une aplasie de la paroi abdominale ; c'est l'élément le plus évident du syndrome : la peau apparaît flasque, fripée, distendue, comparable à un "pruneau d'Agen" ;
- l'ectopie testiculaire est toujours présente; son absence doit faire mettre en doute le diagnostic ;
- les manifestations urinaires associent, à des degrés variables, infection urinaire et insuffisance rénale.

Sur le plan uro-radiologique, il existe :

- une méga-vessie flasque, souvent associée a un diverticule ou à une fistule de l'ouraque;
- des méga-uretères allongés et sinueux;
- un urètre postérieur dilaté avec une disparité de calibre nette par rapport à l'urètre antérieur filiforme. Cet aspect simule des valves mais il n'y a pas de valve. La dilatation est purement dysplasique.

## LES NEPHROPATHIES HEREDITAIRES

Devant tout enfant malade, il y a lieu d'évoquer une possible affection héréditaire, un déficit métabolique. Une affection métabolique ne se manifeste pas toujours dès les premiers jours et peut s'exprimer plus tard dans la vie.

La consanguinité sera toujours recherchée à l'anamnèse. Elle est un argument en faveur d'une maladie métabolique héréditaire. L'histoire familiale doit être soigneusement relevée.

Syndrome d'Alport

Hyperoxalurie Primaire

Acidose Tubulaire de de Toni Debré Fanconi.- Néphronophtise, cystinose

Cystinurie

Polykystose de type infantile

### Syndrome d'Alport

La plus commune des néphrites héréditaires

- Mutation portant sur la synthèse de la chaîne alpha du collagène de type IV, composant de la membrane basale glomérulaire, mais également au niveau de l'oreille;interne et de l'oeil (cristallin).
- Lié à l'X ==> hommes malades, femmes peu atteintes.
- Si pas d'antécédents familiaux, sans doute néo-mutation spontanée.
- Sclérose glomérulaire progressive
- Hématurie asymptomatique ou épisodes d'hématurie macroscopique dès les premières années de vie
- Protéinurie plus tardive.
- Surdité progressive (10-25 ans)
- Déformation du cristallin
- Insuffisance rénale à l'âge adulte chez l'homme (20-40 ans)

### Hyperoxalurie Primaire

- Déficit enzymatique hépatique (glyoxylate alanine transférase) responsable de la formation excessive d'oxalate (voie métabolique alterne), excrété par les urines. Les cristaux d'oxalate s'accumulent dans le parenchyme rénal et provoquent une néphrite tubulo interstitielle chronique. Au stade d'insuffisance rénale, les cristaux se déposent dans tout de l'organisme.
- Autosomial récessif (<==> consanguinité parentale)
- Symptômes apparaissent dans les premières années
- Polyurie, polydipsie, retard de croissance
- Lithiases urinaires ou néphrocalcinose diffuse
- Crises de coliques néphrétiques.
- Insuffisance rénale terminale avant 15 ans
- Accumulation ensuite généralisée d'oxalate: coeur, rétine, os, artères...
- Diagnostic par dosage de l'enzyme sur le foie et recherche mutations
- Diagnostic anténatal possible si 2 allèles mutants identifiés

**Traitement :**

- Hyperhydratation, alcalinisation des urines (citrate de Na, 150 mg/kg). Réduction calciurie
- Certaines formes (~ 50%) répondent au moins partiellement à la pyridoxine, co-facteur de la GAT (activité résiduelle)
- Transplantation hépatique préemptive ou hépatique et rénale si IR terminale

. Cristaux d'oxalate dans le parenchyme rénal

Ultrasons et AAB: précipitations oxalates dans le rein

**Acidose Tubulaire de de Toni Debré Fanconi.**

- Dès les premiers mois de vie
- Tubulopathie complexe. Néphrite interstitielle.
- Fuite urinaire de glucose, acides aminés, phosphore, potassium, calcium, ac urique...
- Polyurie, Polydipsie
- Retard de croissance
- Déshydratation hyponatrémiques
- Acidose chronique tubulaire
- Rachitisme vitamino résistant
- Insuffisance rénale progressive dans l'enfance avant la puberté

Le syndrome de Toni Debré Fanconi a plusieurs étiologies dont::

**- Néphronophtise**

- Autosomique récessif
- Acidose tubulaire
- Dysplasie multikystique
- Début insidieux
- Polyurie, polydispise, retard de croissance
- Insuffisance rénale progressive

**- Cystinose**

- Autosomique récessif
- Cheveux blonds très clairs et pâleur des téguments (cfr photo)
- Polyurie, Polydispise, Retard de croissance
- Acidose tubulaire majeure, polyurie, polydispise, rachitisme vitamino résistant, protéinurie tubulaire, insuffisance rénale
- Hépatomégalie liée à l'accumulation de cystine dans les cellules de Küpfer (maladie de surcharge). Déficit en cystinosine, responsable du transport de cystine en dehors du lysosome
- *Traitement* par Cystéamine, qui favorise la sortie de cystine du lysosome
- Cheveux blonds très clairs et pâleur des téguments Cristaux cornée

**- Cystinurie:**

Déficit différent de la cystinose: La cystinurie est liée à un déficit héréditaire (autosomial récessif) du transport des acides aminés dibasiques : cystine, ornithine, lysine et arginine. Ce déficit entraîne une élimination urinaire majorée et un trouble de l'absorption intestinale de cystine. La lithiase cystinique est la seule

manifestation clinique de la cystinurie, cause principale de lithiase urinaire chez l'enfant. La formation de calculs est liée à la faible solubilité de la cystine dans l'urine. Le défaut d'absorption digestive des acides aminés n'a pas de conséquence clinique, car ces acides aminés sont absorbés dans les oligopeptides qui les contiennent et qui sont normalement absorbés par le tube digestif.

Traitement: Régime pauvre en méthionine (précurseur de la cystine). Augmenter diurèse par hyperhydratation, alcalinisation des urines (citrate de K/Na, 150 mg/kg/jr)

Lithiase rénale- Cystinurie

### **Polykystose infantile (ARPKD= autosomal recessive polykystic kidney disease)**

- Affection autosomiale récessive
- Bilatéral
- Formes néonatales, néphromégalie
- Apparition dans l'enfance ou l'adolescence
- Déficit pouvoir de concentration, polyurie. HTA
- Insuffisance rénale terminale parfois durant l'adolescence, parfois tardive.
- Dilatation kystiques des tubes collecteurs
- Dédifférenciation cortico-médullaire
- Associée à la fibrose hépatique congénitale: élargissement fibreux des espaces portes, parfois hépatomégalie majeure, hypertension portale pré-sinusoidale

Mode de présentation possible par rupture de varices oesophagiennes.

#### *Traitement*

- Symptomatique de l'insuffisance rénale, HTA
- Ligature de varices, TIPS, shunt en général bien tolérés au vu de la fonction hépatique normale
- Transplantation hépatique et rénale combinée parfois nécessaire dès l'enfance

## La glomérulonéphrite aiguë

### Objectifs

1. Citer les signes cliniques caractéristiques de la glomérulonéphrite aiguë de l'enfant.
2. Décrire les trois modalités évocatrices du syndrome néphritique apparemment isolé.
3. Exposer les principes de la surveillance du traitement d'une glomérulonéphrite post-streptococcique de l'enfant.

Quelle que soit l'évolution, le type histologique, le pronostic, les néphropathies glomérulaires ont un tableau clinique assez stéréotypé appelé syndrome néphritique aigu.

### 1 Syndrome néphritique aigu

Il associe :

- **une protéinurie non sélective**, inférieure à 50 mg/kg/j, parfois plus abondante, entraînant alors l'apparition d'un syndrome néphrotique ;
- **une hématurie** souvent macroscopique donnant aux urines une couleur "bouillon sale", ou microscopique objectivée à la bandelette ou l'examen du sédiment urinaire. Il existe des cylindres hématiques traduisant l'origine glomérulaire de l'hématurie ;
- **une oligurie avec oedèmes**, les oedèmes sont en général modérés, il s'agit parfois d'une simple prise de poids ;
- **une hypertension artérielle**. Elle peut révéler la maladie par des manifestations bruyantes à type de convulsions. La sévérité de l'hypertension n'est pas corrélée avec la sévérité de l'atteinte rénale ;
- **une insuffisance rénale inconstante**, de degré variable, elle est objectivée par la baisse de la filtration glomérulaire.

Devant ce syndrome néphritique, il faut rechercher une infection, O.R.L., cutanée, profonde (cathéter, valve), chercher des signes de maladie générale (purpura rhumatoïde, lupus, P.A.N.) faire un dosage de la fraction C3 du complément. Au terme de ce bilan, le syndrome néphritique peut être soit apparemment isolé, soit secondaire à une maladie générale.

### 2 Modalités évolutives du syndrome néphritique apparemment isolé

Trois possibilités évolutives :

#### 2.1 Formes à début aigu curable

La plus fréquente.

Le tableau correspond à celui de la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique ; d'autres germes peuvent cependant être en cause.

L'hypertension artérielle, l'oligo-anurie, l'insuffisance rénale, sont transitoires.

S'il existait un syndrome néphrotique, celui-ci disparaît en moins de 15 jours. La fraction C3 du complément abaissée au début de la maladie se normalise en 8 semaines. C'est un critère biologique de surveillance.

Le pronostic est excellent, la biopsie est inutile, elle objectiverait une prolifération endocapillaire pure.

## 2.2 Formes à début aigu d'évolution chronique

Il existe trois possibilités évolutives distinctes :

- L'hypertension artérielle, le syndrome néphrotique, l'insuffisance modérée, persistent plus de quatre semaines.
- Le complément C3 reste bas après 8 semaines.
- L'hématurie et/ou la protéinurie sont toujours persistantes un an après le début.

Ces trois possibilités doivent faire envisager une ponction biopsie rénale. Le pronostic en effet est plus réservé et fonction de l'histologie, soit glomérulonéphrite endo et extracapillaire de type I et II, soit glomérulonéphrite membranoproliférative, soit néphropathie glomérulaire à dépôt mésengiaux d'IgA (maladie de BERGER).

## 2.3 Formes à début aigu avec insuffisance rénale rapidement progressive

- L'insuffisance rénale et l'oligo-anurie sont sévères, elles persistent plus de 5 jours.

- Le syndrome néphrotique est intense ou alors apparaît secondairement.

Dans ces deux cas le pronostic est mauvais et impose rapidement une ponction biopsie rénale qui objectivera une glomérulonéphrite endo et extracapillaire type III (glomérulonéphrite maligne). L'évolution vers l'insuffisance rénale terminale est le fait de la majorité des cas.

## 3 Syndrome néphritique secondaire à une maladie générale

Chez l'enfant, il s'agit essentiellement d'un purpura rhumatoïde, rarement d'un lupus, d'une périartérite noueuse.

## 4 Traitement

### 4.1 Syndrome néphritique à début aigu curable

Le traitement est essentiellement symptomatique : lutte contre la rétention hydrosodée par régime sans sel et éventuellement diurétique. Lutte contre l'hypertension.

### 4.2 Traitement anti-infectieux

Lorsqu'une infection causale a été diagnostiquée, celle-ci doit être traitée (évacuation du foyer dentaire par exemple). Un traitement antibiotique de 10 jours est suffisant dans la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique (Pénicilline orale).

4.3 Le traitement des autres formes étiologiques du syndrome néphritique reste encore hypothétique : il fait appel aux immunosuppresseurs, avec corticoïdes et aux échanges plasmatiques.

## Syndromes néphrotiques de l'enfant

### Objectifs

1. Décrire les signes cliniques et les critères biologiques du syndrome néphrotique de l'enfant.
2. Caractères de la néphrose lipoïdique.
3. Schéma thérapeutique et évolution de la néphrose lipoïdique
4. Indications de la biopsie rénale.

### 1 Introduction

Les syndromes néphrotiques constituent un groupement de signes et de symptômes qui expriment toujours une maladie des glomérules rénaux mais dont la nature et la cause sont variables.

La définition est essentiellement biologique :

- protéinurie importante > 50 mg/kg/j ou 40mg/m<sup>2</sup>/h
- hypoprotéinémie < 60 g/l
- hypoalbuminémie < 30 g/l

### 2 Physiopathologie

La fuite massive des protéines dans les urines entraîne une hypoprotéinémie qui aura pour conséquences :

- une diminution de la pression oncotique du plasma responsable d'une hypovolémie, des oedèmes et d'un hyperaldostérionisme secondaire,
- une augmentation de la synthèse hépatique des protéines et des lipoprotéines,
- et dans les formes prolongées, des complications de la fuite protéique et des substances liées à ces protéines (dénutrition, sensibilité aux infections, anémie,...)

### 3 Etude symptomatique

#### 3.1 Les éléments du syndrome néphrotique

##### 3.1.1 Les éléments cliniques

Le début est le plus souvent brusque avec :

- *Symptômes oedémateux*

- des oedèmes périphériques
- possibilités d'épanchement pleural, ascite, hydrocèle rentrant dans le cadre d'un anasarque.
- parfois le syndrome oedémateux est absent et la découverte se fait lors d'un examen systématique.

- *Tension artérielle*

- Le plus souvent normale, voire abaissée, en rapport avec une hypovolémie importante. Parfois HTA.



### 3.1.2 Les éléments biologiques

#### 3.1.2.1 Protéinurie

Est quantitativement importante, obligatoirement supérieure à 50 mg/kg/24h. Elle peut atteindre des taux très élevés de l'ordre de 10 ou même 20g/24H. ou 40mg/m<sup>2</sup>/h.

L'immuno-électrophorèse montre que cette protéinurie est faite surtout d'albumine et de sidérophylène.

- si ces deux éléments sont seuls présents, la protéinurie est dite "sélective".
- si ces deux éléments sont associés à des globulines de poids moléculaire plus élevé, la protéinurie est dite "non sélective" et fait craindre des lésions d'hyalinose segmentaire et focale.

#### 3.1.2.2 Hématurie

Il existe une hématurie microscopique dans 15 à 20% des cas.

L'hématurie macroscopique est très rare, elle fait craindre une thrombose des veines renales.

#### 3.1.2.3 Syndrome humoral

La protéinurie massive entraîne :

- une hypoprotidémie <50g/l
- une hypoalbuminémie <30g/l
- à l'électrophorèse des protéides :
  - hypogammaglobulinémie
  - hypo ou alfa globulinémie
- augmentation du taux de cholestérol (VLDL, LDL et HDL) et des triglycérides, parfois de façon considérable.

#### 3.1.2.4 Troubles ioniques

- natrémie normale ou diminuée :
  - du fait de l'hyperlipidémie.
  - du fait de l'inflation hydrique avec hémodilution
- calcium ionisé normal mais calcium total abaissé.

#### 3.1.2.5 Fonction rénale

Le plus souvent normale, sauf en cas d'hypovolémie majeure où il y a **possibilité d'insuffisance rénale fonctionnelle**.

#### 3.1.2.6 Facteurs de coagulation

- diminution des facteurs IX, XII et d'antithrombine III
- augmentation des facteurs, V, VII, VIII, von Willebrand, X et du fibrinogène
- baisse des protéines C et S.

### 3.1.3 Classification du syndrome néphrotique

- **La néphrose lipoïdique ou syndrome néphrotique pur et primitif** se définit par : absence d'hématurie, absence d'hypertension artérielle et absence d'insuffisance rénale (sauf insuffisance rénale fonctionnelle transitoire). La protéinurie est sélective.

- **Le syndrome néphrotique est impur** si l'un ou plusieurs des éléments ci-dessus sont présents (hématurie, hypertension et insuffisance rénale). La protéinurie est alors non sélective.

## 3.2 Les complications

### 3.2.1 Les thromboses vasculaires

- Thromboses veineuses :
  - veines périphériques
  - veines rénales.
- Parfois thromboses artérielles favorisées par la diminution de l'antithrombine III, l'hyperfibrinémie et le déficit fonctionnel en protéines C et S.

### 3.2.2 Collapsus cardio-vasculaire

Au début des poussées, surtout lorsque la débacle urinaire obtenue par les diurétiques est trop brutale. Ce collapsus est dû à une hypovolémie très marquée.

### 3.2.3 Infections

- cutanées, pulmonaires, péritonéales, ,
- le plus souvent à pneumocoque et à streptocoque mais aussi virales :
  - favorisées par l'hypo-gamma-globulinémie.
  - aggravées par les traitements immunosuppresseurs.

### 3.2.4 Syndromes carenciels

- dénutrition par fuite protidique,
  - ostéoporose,
  - anémie hypochrome (fuite de la transferrine),
  - hypothyroïdie par fuite des protéines porteuses,
- Ces complications apparaissent lors de syndromes néphrotiques importants ou prolongés et entraînent une cassure de la croissance staturopondérale

## 4 Formes anatomo-cliniques et étiologiques

### 4.1 La néphrose lipoïdique

Environ 80 % des cas de néphrose.

#### 4.1.1 Histopathologie

3 aspects possibles :

- "**lésions glomérulaires minimales**" le plus souvent (plus de 3/4 des cas) :
  - en microscope optique, glomérules pratiquement normaux,
  - en microscope électronique, fusion des pieds de podocytes,
  - en immunofluorescence, pas de dépôts ou petits dépôts d'IgM.
- lésions de "**hyalinose segmentaire et focale**"
  - dépôts d'aspect hyalin sous l'endothélium des parois capillaires, dans certaines anses seulement et dans certains glomérules seulement.
  - l'immunofluorescence montre surtout des dépôts d'IgM et de complément.
- Plus rarement, **prolifération mésangiale modérée isolée**.

#### 4.1.2 Circonstances étiologiques

- Tous les âges sont concernés, mais le pic de fréquence se situe entre 3 et 8 ans.
- Le garçon est atteint plus fréquemment que la fille.
- Il y a souvent un petit syndrome infectieux dans les jours qui précèdent l'écllosion de la maladie.
- Il existe parfois un contexte allergique, personnel ou familial.

### 4.1.3 Symptomatologie

- La symptomatologie clinique est souvent évidente, avec un syndrome oedémateux rapidement constitué.
- La symptomatologie biologique est complète et pure.

### 4.1.4 Evolution et traitement

L'évolution dépend de la réponse à la corticothérapie. Dans la majorité des cas, la néphrose est **corticosensible**. Les rechutes sont fréquentes soit après arrêt du traitement soit lors de la baisse de la corticothérapie, définissant l'état de **corticodépendance**.

L'évolution à long terme est favorable, même si la maladie évolue sur de nombreuses années, de 5 à 15 ans.

Tant que la néphrose est corticosensible, le risque d'insuffisance rénale est presque nul. (10% des enfants sont corticorésistants)

#### 4.1.4.1 Traitement symptomatique

- Régime alimentaire riche en protéines, bien que ceci n'ait pas d'effet sur le niveau d'albuminémie.
- Restriction sodée pour limiter l'importance des oedèmes
- Diurétiques si oedèmes importants : avec prudence !, et associés à une perfusion d'albumine pour une meilleure efficacité (mettre directement le Furosémide dans le flacon d'albumine).
- Pas d'immobilisation et anticoagulant si hypoalbuminémie inférieure à 16g/l.
- Supplémentation en vitamine D et en calcium.
- Antibiothérapie si infection.

#### 4.1.4.2 Traitement étiologique

- **Corticothérapie** : C'est le traitement de fond. Il doit être institué d'emblée.
  - PREDNISONNE 60 mg/m<sup>2</sup>/j sans dépasser 80 mg/j pendant 4 semaines ; en une à deux prises.  
Si le syndrome néphrotique est inchangé ou qu'il persiste une protéinurie :
  - METHYLPREDNISOLONE 1g/1.73m<sup>2</sup> : 3 injections à 48h d'intervalle.  
Le patient est dit corticosensible si la protéinurie disparaît. Puis :
  - PREDNISONNE 60mg/m<sup>2</sup> un jour sur deux pendant 8 semaines puis diminution de 15mg/m<sup>2</sup> tous les quinze jours. (Traitement de 4 mois et demi).
  - Si rechutes espacées ( 75% des cas), reprise du même schéma.
  - Si corticodépendance, le traitement de base est la corticothérapie discontinuée prolongée.
  - LEVAMISOLE : L'adjonction de LEVAMISOLE peut espacer la fréquence des rechutes.  
Effet secondaire: neutropénie.
- **Immunosuppresseurs**
  - Si la maladie n'est pas maîtrisée par la corticothérapie.
  - S'il existe plus de deux rechutes par an, on peut utiliser :
  - **Les agents alkylants par exemple l'ENDOXAN (cyclophosphamide)**. On observe des effets secondaires, principalement une insuffisance gonadique.
  - **Ciclosporine A**.  
Elle diminue la production de lymphokine par les lymphocytes T activés.  
Elle permet le maintien en rémission de 75 à 90% des cas.

- Mais en général les enfants corticodépendants sont également ciclosporine-dépendants.

#### **4.1.5 Ponction biopsie rénale**

- Si syndrome néphrotique avant l'âge d'un an.
- Si syndrome néphrotique corticorésistant.
- Si mise sous immuno suppresseurs.

#### **4.2 Autres syndromes néphrotiques**

Ces syndromes néphrotiques justifient la biopsie rénale.

##### **4.2.1 Les syndromes néphrotiques secondaires**

Il s'agit de syndromes néphrotiques impurs avec hématurie, HTA et insuffisance rénale. On les rencontre au cours de maladies générales (LEAD), glomérulonéphrites chroniques, purpura rhumatoïde,...

##### **4.2.2 Les syndromes néphrotiques infantiles**

Un syndrome néphrotique est dit infantile s'il apparaît dans la première année de vie, et il est qualifié de congénital s'il est présent dès la naissance. Dans ces deux cas, il y a fréquemment une notion familiale et le pronostic est nettement péjoratif car la corticorésistance est fréquente.

La plupart des formes histologiques peuvent être rencontrées, mais il y a deux maladies précises et particulières à cet âge de la vie.

###### **4.2.2.1 Le syndrome néphrotique congénital de type finlandais**

C'est une maladie familiale récessive autosomique, surtout fréquente en Finlande mais non exceptionnelle ailleurs.

Elle comporte des lésions presque spécifiques de dilatation microkystique des tubules rénaux.

Elle existe dès la vie foetale et s'exprime, dès ce moment, par une hypotrophie foetale, une hypertrophie du placenta et une augmentation de l'alpha- foeto-protéine du liquide amniotique.

L'évolution est très grave et insensible à tous les traitements. Elle évolue vers l'insuffisance rénale avant 3 ans, ayant préalablement déterminé des troubles digestifs importants, des complications nutritionnelles et infectieuses.

C'est une indication de transplantation rénale.

###### **4.2.2.2 La sclérose mésangiale diffuse**

- Caractère familial possible mais non constant.
  - Lésions de rétraction fibreuse du flocculus sans prolifération cellulaire.
  - Débute soit dès la naissance, soit au cours des premiers mois.
  - Note hématurique fréquente.
  - Evolution grave vers l'insuffisance rénale terminale avant 3 ans.

## Syndrome hémolytique et urémique

### Objectifs

1. Décrire le tableau clinique du syndrome hémolytique et urémique.
2. Décrire son traitement et son évolution.

Le syndrome hémolytique et urémique est la cause la plus fréquente des insuffisances rénales aiguës du nourrisson.

Après des prodromes, le plus souvent à type de diarrhée et vomissements, s'installe brutalement le tableau clinique caractéristique associant : une anémie hémolytique avec hématies fragmentées (schizocytes), une insuffisance rénale aiguë d'intensité variable, une thrombopénie.

Des convulsions et une hypertension artérielle se rencontrent dans 20 % des cas et aggravent le pronostic.

L'évolution se fait dans 3/4 des cas vers la guérison. Des séquelles sont possibles, surtout chez le grand enfant, à type d'hypertension artérielle résiduelle et d'insuffisance rénale chronique.

Le traitement reste essentiellement symptomatique : lutte précoce contre l'insuffisance rénale aiguë (dialyse péritonéale aiguë) ; correction de l'hypertension artérielle ; correction prudente de l'anémie.

## LES INSUFFISANCES RENALES AIGÜES CHEZ L'ENFANT

### SYMPTOMES EVOCATEURS D'UNE INSUFFISANCE RENALE

Pâleur liée à l'anémie, oedèmes, oligoanurie, HTA, vomissements, léthargie.  
L'hypervolémie peut entraîner des convulsions, coma, troubles du comportement, décompensation cardiaque...

### ETIOLOGIES

L'insuffisance rénale aiguë peut être liée à une cause prérénale, rénale ou post rénale

Causes Pré Rénales

Causes rénales:

Glomérulonéphrites aiguës

Troubles vasculaires locaux:

Le syndrome hémolytique et urémique: SHU

La thrombose des veines rénales

Nécroses tubulaires

Néphrites interstitielles

Causes post rénales: obstructions, reflux, calculs...

### Causes pré-rénales

Toute baisse de perfusion rénale, suite à une sepsis, une hypovolémie, une hypotension, ou une hypoxie peuvent se compliquer rapidement chez le nourrisson d'insuffisance rénale, qui compliquera la prise en charge du patient. Une restauration de la volémie permet en général de restaurer la fonction rénale. On recherchera naturellement les causes d'hypovolémie: déshydratation, hémorragie, diarrhée, ileus avec troisième secteur.....

Dans les maladies hépatiques chroniques, au stade de cirrhose, le flux sanguin est redistribué et la correction de l'insuffisance rénale pré-rénale est difficile. c'est le syndrome hépatorénal.

### Causes rénales

Par exemples :

#### La Glomérulonéphrite aiguë.

Evoquer l'insuffisance rénale devant l'apparition soudaine de prise de poids, avec oedème, hématurie( $\mu$  ou M), HTA chez un enfant à partir de 3 ans jusqu'à l'âge adulte. Les oedèmes sont liés à la rétention hydrosodée, mais parfois aussi à un syndrome néphrotique; Pâleur, asthénie, convulsions. Si rétention sévère, risque de décompensation cardiaque, oedème pulmonaire.

Rechercher un antécédent de pharyngite / angine dans les 1 à 3 semaines qui précèdent, ou encore d'une cellulite ou autre infection à streptocoque.

Objectiver la chute du débit urinaire

Analyse d'urines: hématurie, cylindres hématiques, protéinurie

Prise de sang: hypocomplémentémie initiale, urée élevée, créatinine variable, hyperkaliémie, hyperphosphorémie, hypocalcémie..

Bactério: rechercher le streptocoque: culture, ASLO. Sensibilité et spécificité insuffisante.

Mettre le patient en restriction sodée, au repos, diurétiques (Furosémide), anti-hypertenseurs, kayexalate. Parfois dialyse péritonéale.

Antibiothérapie, Pénicilline. De principe, pas d'évidence absolue.

Rapide correction de la complémentémie (mois), de la protéinurie (3 mois) , de l'hématurie (dans l'année)

Guérison dans 95% des cas

Critères de mauvais pronostic:

Persistance d'une hypocomplémentémie > 4 semaines

Persistance d'une protéinurie (> 1g/24 h) , au delà de 3 mois

Persistance d'une hématurie au delà de 1 an.

NB: La GNA chez l'enfant ne suit pas toujours une infection streptococcique, mais aussi des infections virales (MNI, Varicelle, ...). On la rencontre également en cas d'endocardite ou de shunt ventriculo-cardiaque infectés (strepto viridans, staphylocoque coagulase - )

La GNA survient en général chez un enfant entre 4 et 10 ans

### **Le Syndrome Hémolytique & Urémique.**

La plus fréquente des causes d'IRA chez le nourrisson . Cause également d'insuffisance rénale chronique secondaire. Avant 4- 5 ans; plus rare chez le grand enfant . Survient souvent en été, suite à gastroentérite. Rôle de consommation de viande peu cuite - contaminée ( "Hamburger disease")

La maladie est liée à une microangiopathie thrombotique rénale. Lésions endothéliales artériolaires et capillaires, épaissement des parois, dépôts de fibrine, thromboses, nécrose corticale. Rôle des toxines bactériennes.

Prodromes: T°, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée sanglante récente.( Salmonella, Shigella, Coli entéropathogène, souche 0157:H7, ...) mais aussi Bartonella, virus... ). On estime qu'un enfant sur dix qui présente une gastroentérite à Coli 0157:H7 présentera un SHU. Le SHU survient environ 8 à 10 jours plus tard.

Symptômes cliniques: Pâleur intense, oligoanurie, prise de poids, convulsions, léthargie, irritabilité, ictère ou sub-ictère.

Triade :

- Anémie hémolytique: anémie, réticulocytose, schizocytes. Elévation de la bilirubine non conjuguée et des LDH. Les schizocytes sont des globules rouges déchiquetés et déformés par leur passage au niveau des vaisseaux obstrués. A rechercher au *frottis sanguin*. Transfusions nécessaire chez 80% des patients.

- Thrombopénie avec éventuelles pétéchies, franche diathèse hémorragique rare

- Insuffisance Rénale Aiguë: pâleur, prise de poids, oligoanurie.

Examen d'urines (si disponible) : hématurie, protéinurie.

Bilan sanguin: Augmentation de l'urée, créatinine, hyperkaliémie, + les signes d'anémie hémolytique (cfr supra) , autres signes d'IR.

La phase d'oligoanurie avec insuffisance rénale dure ± 8 jours.

Un dialyse péritonéale est instaurée pour correction de l'hypervolémie, hyperkaliémie, IRA, jusqu' à reprise de la diurèse . Elle est nécessaire chez 50% des patients.

Pronostic lié à l'importance et à la longueur de la phase oligoanurique: En cas de durée plus prolongée, risque d' insuffisance rénale terminale, ou du moins de complications d'HTA permanente, protéinurie, diminution GFR . Mortalité de 3 à 5%.

Recommandations: ne pas manger de viande crue ou mal cuite, surtout en été. Laver ses mains après avoir manipulé de la viande crue. Consommer la viande fraîche dans les 48 heures. Décongeler la viande au frigo ou au microonde, pas à T° ambiante.

### **La thrombose des veines rénales**

Survient en période néonatale suite à shock, asphyxie, sepsis  
Plus tard associée au syndrome néphrotique, cardiopathies, produits de contraste  
Hématurie brutale, néphromégalie et douleurs dans les flancs, unilatérale, parfois bilatérale.

Confirmation par US doppler

Atrophie rénale consécutive chez le nourrisson, possible récupération chez le plus grand enfant

### **Néphrites interstitielles aiguës**

Mêmes causes que chez l'adulte. T°, rash, hyperéosinophilie . IRA et tubulopathie.

Toxiques, Médicaments

Infections aiguës, virales

métaboliques: hypercalciurie, ac urique, ac oxalique ,cystinose, néphronophtise idiopathiques

#### **Nécrose Tubulaire Aiguë**

Métaux lourds

Médicaments

Hémolyse massive

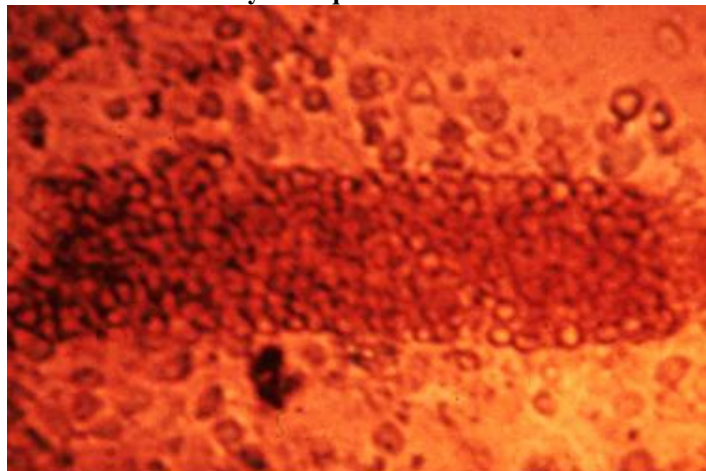
Schock

Ischémie, réanimation



**Quelques images illustratives de sédiments urinaires pathologiques**

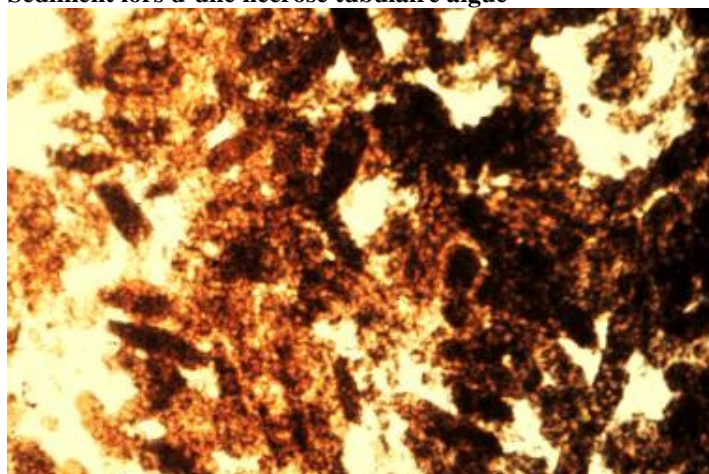
**Hématurie en amas cylindrique**



**Leucocyturie en amas cylindrique**



**Sédiment lors d'une nécrose tubulaire aiguë**



## Insuffisance rénale chronique de l'enfant

L'insuffisance rénale terminale (I.R.T.) peut être atteinte en quelques mois voire quelques semaines en cas de néphropathies glomérulaires ou vasculaires ; à l'inverse c'est souvent après des années d'évolution que certaines uropathies malformatives graves et les hypoplasies rénales aboutissent à l'I.R.T.

Il est important de reconnaître avant ce stade terminal les enfants en insuffisance rénale chronique (I.R.C.).

Les manifestations chroniques peuvent être latentes, mais le plus souvent elles entraînent des symptômes imposant systématiquement la mesure de la filtration glomérulaire.

L'anorexie, des vomissements, un syndrome polyuro-polydypsique sont fréquemment rencontrés.

Très évocateurs sont les troubles de la croissance avec ralentissement progressif de la vitesse de croissance staturale, il en est de même des pseudo retards pubertaires en rapport avec le retard de maturation osseuse.

Le traitement de l'I.R.C. est graduel, car fonction du degré d'atteinte de la filtration glomérulaire :

- **Clearance < à 40 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>**  
Prévention de l'ostéodystrophie rénale par la lutte contre l'hyperphosphorémie et l'hypocalcémie.
- **Clearance < 20 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>**, s'y ajoute :
  - 1 - Régime de restriction protidique et potassique,
  - 2 - Restriction sodée en cas d'HTA
- **Clearance < 8 ml/mn/1,73 m<sup>2</sup>**, s'y ajoute :  
Mise sur un programme d'hémodialyse transplantation.

**TRES IMPORTANT** : l'existence d'une I.R.C. nécessite une particulière prudence dans l'emploi des médicaments à élimination rénale et impose une posologie adaptée au degré de filtration glomérulaire.

## Hématuries de l'enfant

### 1 Introduction

Symptôme très fréquent chez l'enfant pouvant être présent dans de nombreuses maladies et même en être le mode de révélation. Le diagnostic étiologique oblige donc à passer en revue une grande partie de la pathologie uronéphrologique. Cependant l'anamnèse, le tableau clinique et quelques examens simples permettent le plus souvent d'orienter l'enquête étiologique.

### 2 Diagnostic positif

L'hématurie peut être :

microscopique ; dépistée par une bandelette réactive et confirmée par le compte de GR/mm<sup>3</sup> (> 10 GR/mm<sup>3</sup>) ou par le compte d'addis plus précis, exprimant un débit (> 20 GR/s).

macroscopique lorsqu'elle est assez importante (environ 10 000 GR/s).

### 3 Diagnostic différentiel

#### 3.1 Pigmentation non hématurique

L'urine rouge peut être due à des pigments (bilirubine, porphyrie), ou à l'ingestion d'aliments (betteraves rouges, mûres) ou de médicaments (Rifampicine,...).

#### 3.2 Contamination des urines par le sang d'origine génitale

Règles chez la femme, décalottage chez le petit garçon.

### 4 Diagnostic étiologique : les éléments du diagnostic

#### 4.1 Interrogatoire

- antécédents personnels et familiaux : origine ethnique et géographique, lithiase, surdité, maladie rénale, traitement en cours, maladie hématologique,...

- caractère de l'hématurie :

aspect des urines : caillots (cause urologique) ou "bouillon sale" (cause glomérulaire),

caractère de l'hématurie : initiale (urétrale), terminale (vésicale), ou totale (parenchyme rénal)

facteur déclenchant (traumatisme, effort, infection, fièvre, médicament).

#### 4.2 Examen clinique

Il comprend en particulier : la prise de la tension artérielle, oedèmes, palpation des reins, aspect des organes génitaux, souffle cardiaque, lésions cutanées, oedèmes.

#### 4.3 Examens paracliniques orientés par les données cliniques

- *Bilan urinaire* :

bandelette réactive urinaire,

compte d'Addis. En l'absence de globules rouges visibles pour une urine positive pour l'hème à la bandelette, il peut s'agir d'une hémoglobinurie ou d'une myoglobinurie. Une leucocyturie évoque un processus inflammatoire ou infectieux. étude morphologique des hématies au microscope en contraste de phase sur un échantillon d'urines fraîches pouvant orienter vers une cause glomérulaire (hématies crénelées, irrégulières) ou urologique (hématies régulières), protéinurie de 24 h, calciurie de 24 h ou rapport Ca/créatinine urinaire sur une miction.

- *Bilan sanguin* :

urée et créatinine, ionogramme sanguin, NFS avec plaquettes. complément sérique (CH50, C3, C4).

- *Imagerie* :

échographie rénale + scanner.

ASP et UIV.

biopsie rénale.

Ces examens permettent le plus souvent d'orienter le diagnostic vers l'une des causes suivantes.

## 5 Diagnostic étiologique : les causes

### 5.1 Causes infectieuses

Infection urinaire, cause fréquente à évoquer à tout âge, reconnue par l'uroculture.

### 5.2 Causes urologiques

#### 5.2.1 Hypercalciurie

Les signes d'appel peuvent être ceux d'une lithiase (coliques néphrétiques), d'une infection urinaire ou des signes moins évocateurs telles que des douleurs abdominales ou une hématurie macroscopique ou microscopique. Les radiographies et en particulier l'échographie peut retrouver d'emblée une lithiase ou une néphrocalcinose. Le diagnostic repose sur la mesure de la calciurie ( $N < 0,125$  mmol ou 5 mg/kg/24h) ou du rapport Ca/créatinine sur une miction ( $N < 0,7$  si Ca et créatinine sont exprimés en mmol/l). Les étiologies sont classées selon la calciurie, soit normale, soit augmentée.

#### 5.2.2 Uropathies

Elles peuvent être de découverte anténatale lors des échographies systématiques ou se révéler par une infection urinaire ou une hématurie. On citera : reflux vésico-urétéral, sténose de la jonction pyélo-urétérale ou urétéro-vésicale, méga-uretère, valves de l'urètre postérieur

#### 5.2.3 Polykystoses rénales

#### 5.2.4 Tumeur rénale ou vésicale

L'hématurie est retrouvée dans 20 % des néphroblastomes. L'échographie permet le diagnostic.

### 5.2.5 Une thrombose des veines rénales

Un tableau de "gros rein-hématurique" chez un nouveau-né ou un nourrisson dans un contexte d'accouchement difficile, de déshydratation grave ou compliquant un syndrome néphrotique.

### 5.2.6 Autre causes

Traumatisme, corps étranger, polype. Intérêt de la cystoscopie.

## 5.3 Causes glomérulaires

Toutes les glomérulopathies peuvent donner des hématuries micro ou macroscopiques parfois inaugurales (se reporter aux questions spécifiques pour le détail de chacune). Un protéinurie est souvent associée.

### 5.3.1 Les infections

GN streptococcique, endocardite, néphrite de shunt, hépatite.

### 5.3.2 Syndromes néphrotiques impurs

### 5.3.3 Néphropathies à IgA

Purpura rhumatoïde, maladie de Berger ++.

### 5.3.4 Syndrome hémolytique et urémique chez le nourrisson

Caractérisé par l'association d'une anémie hémolytique aiguë, d'une insuffisance rénale aiguë et d'une thrombopénie.

### 5.3.5 Néphropathies hématuriques familiales

Ce sont des maladies héréditaires plus souvent dominantes que récessives. L'hématurie est souvent au premier plan de la scène clinique. Il en existe plusieurs types : syndrome d'Alport :

néphropathie hématurique associée à une surdité de perception bilatérale d'évolution progressive, débutant entre 6 et 10 ans. L'évolution se fait vers l'insuffisance rénale terminale entre 15 et 35 ans.

une néphropathie hématurique familiale identique au syndrome d'Alport mais sans surdité.

la néphropathie hématurique familiale bénigne de bon pronostic (pas d'évolution vers l'insuffisance rénale chronique).

## 5.4 Autres causes

### 5.4.1 Causes médicamenteuses

Les médicaments peuvent être à l'origine d'hématurie par 2 mécanismes :

**néphrite tubulo-interstitielle aiguë immunoallergique**, ex : méthilcilline et autres pénicillines, céphalosporines, rifampicine, sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**cystite hémorragique** : irradiation, chimiothérapie (Endoxan<sup>®</sup> , Holoxan<sup>®</sup> ).

#### 5.4.2 Maladies hémorragiques

Les traitements anticoagulants et les maladies hémorragiques constitutionnelles peuvent être responsables d'hématuries.

#### 5.4.3 Drépanocytose homozygote

Est une cause classique d'hématurie de mécanisme variable : microinfarctus de la corticale, nécrose papillaire ou atteinte glomérulaire de pathogénie mal connue.

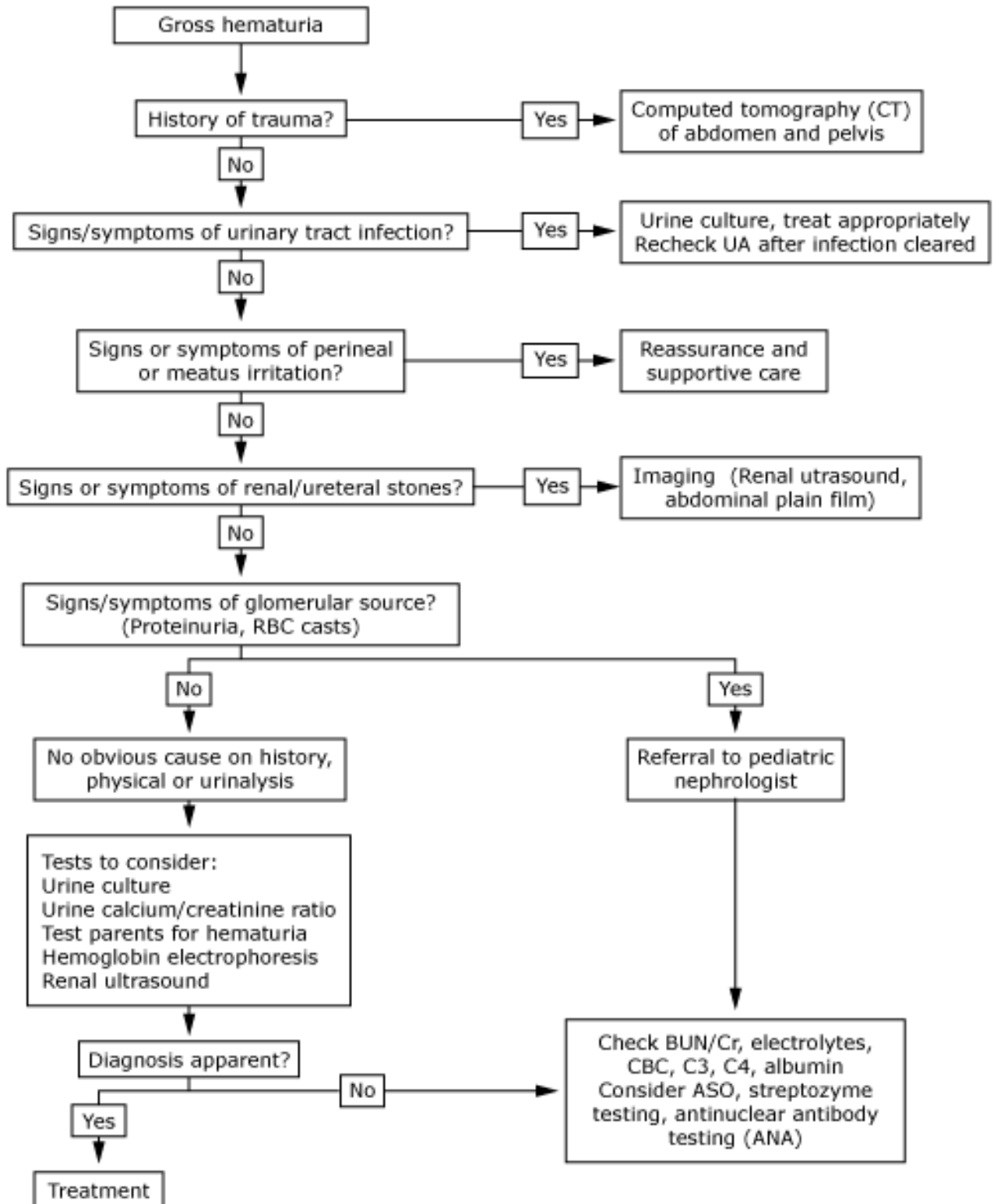
#### 5.4.4 Bilharziose urinaire

Enfant venant d'un pays d'endémie.

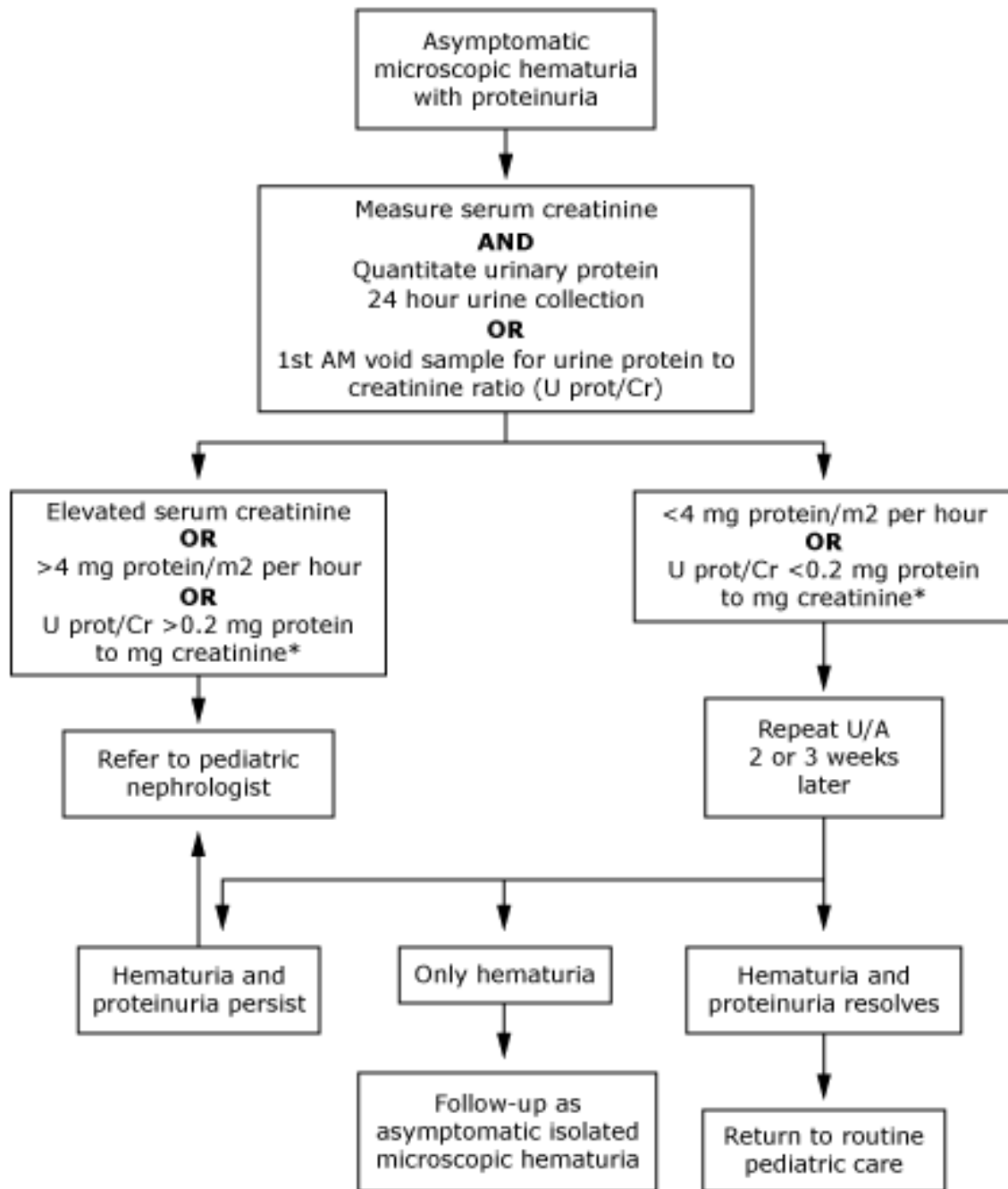
#### 5.4.5 hématurie déclenchée par un effort physique intense.

#### 5.4.6 Idiopathique

10 à 15 % d'hématuries restent encore inexplicables après une enquête étiologique approfondie.

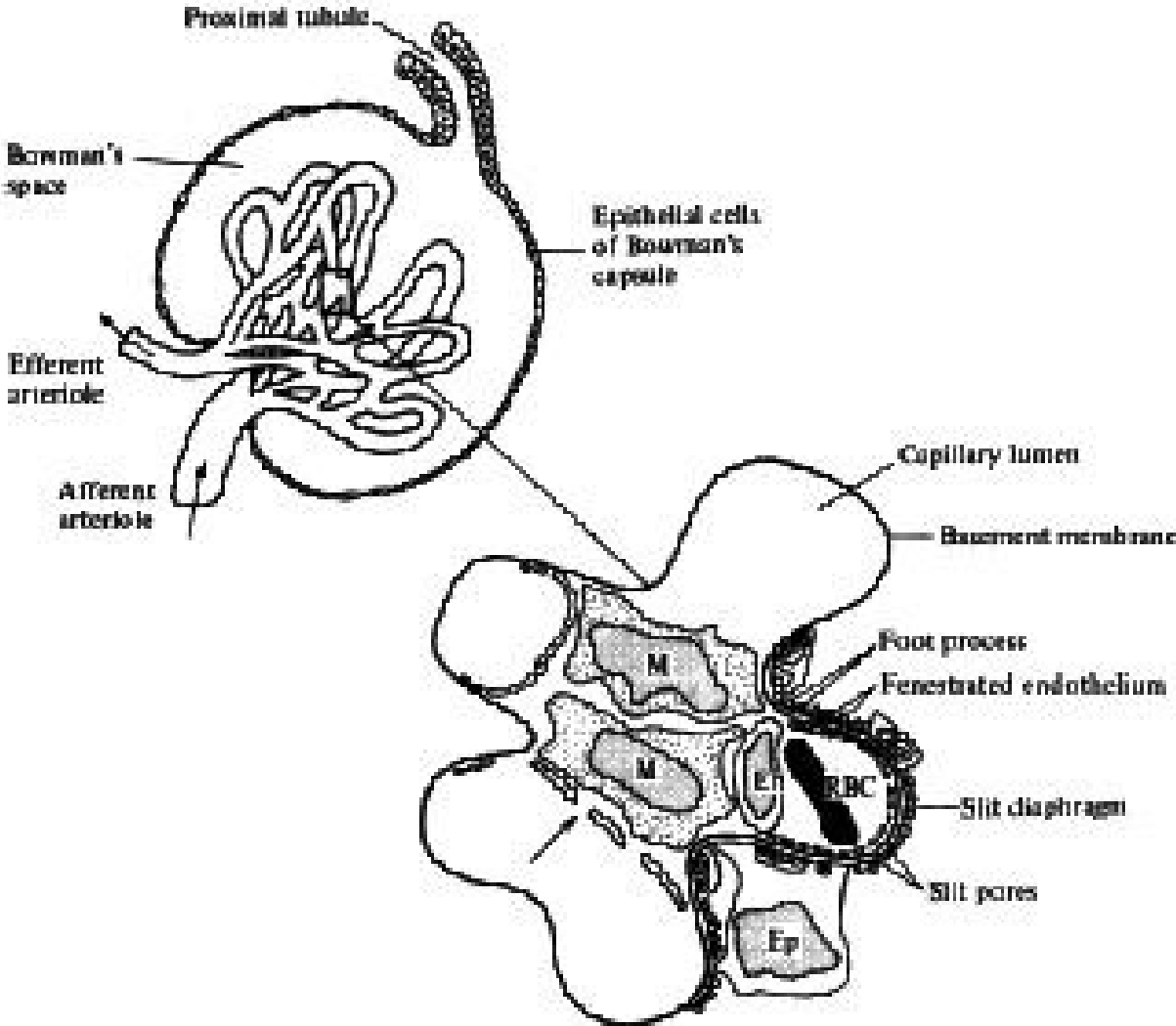


Exemple d'algorithme en cas d'hématurie macroscopique

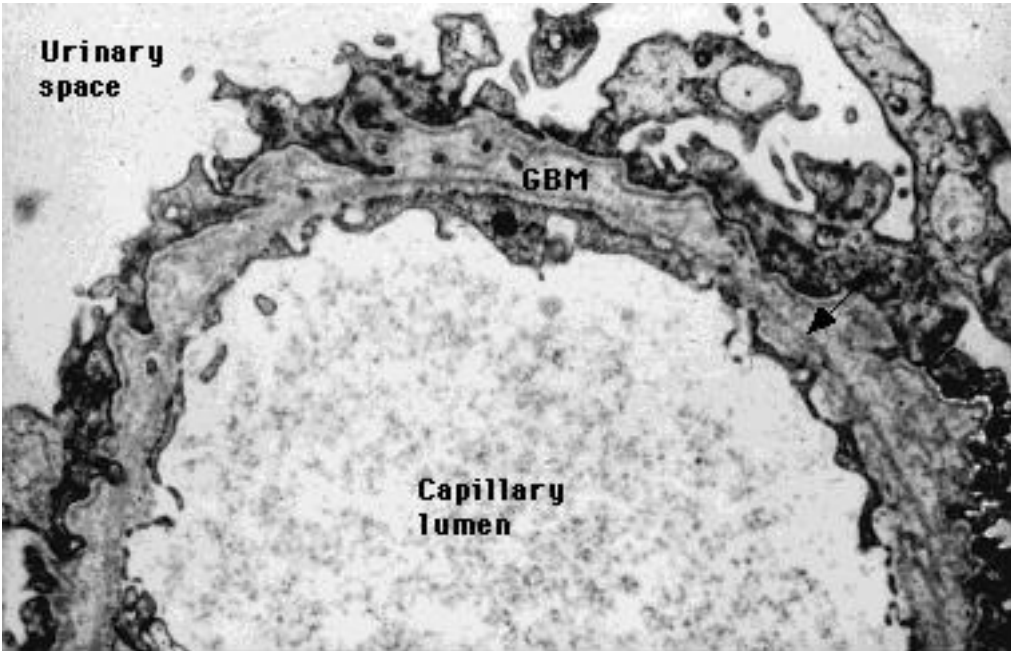


Exemple d'algorithme en cas d'hématurie asymptomatique

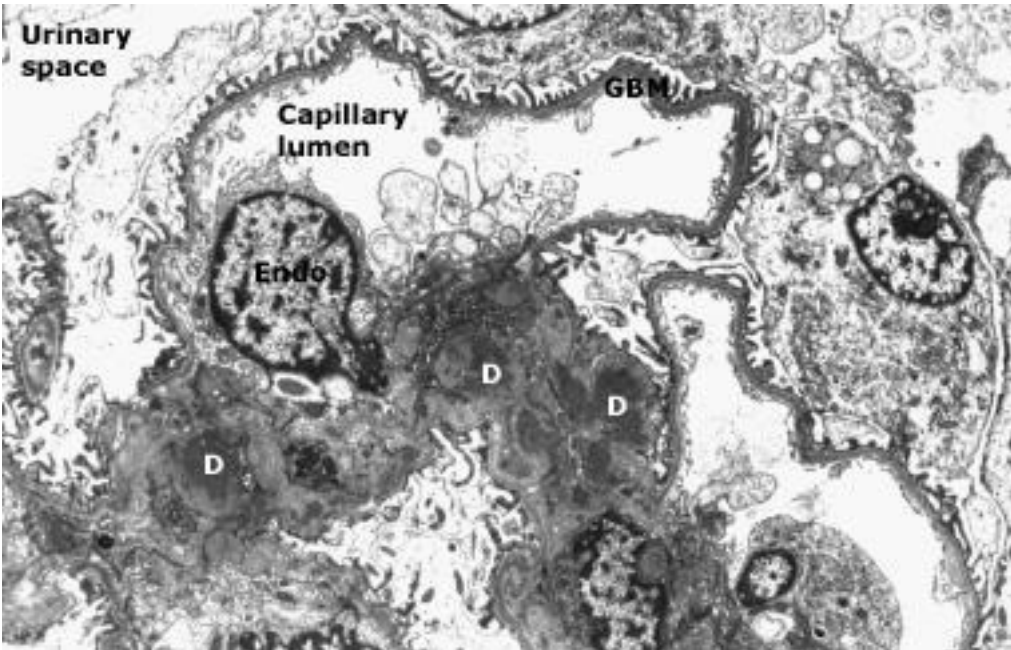




Microanatomie glomérulaire



Néphrite héréditaire en microscopie électronique



Néphrite à IgA en microscopie électronique

## Protéinuries chroniques de l'enfant

La protéinurie est un signe de grande valeur en pratique pédiatrique parce que très facile à objectiver et pouvant conduire au diagnostic et au traitement précoce d'affections rénales ou urologiques. Mais, une protéinurie n'est pas toujours pathologique. Il faut donc, avant d'entreprendre des explorations complexes, coûteuses et pénibles, résoudre par un protocole simple, mais précis, ce premier problème : la protéinurie est-elle pathologique ?

### 1 Introduction

**Une protéinurie accompagne la plupart des situations pathologiques rénales,** elle peut résulter de trois mécanismes :  
augmentation de la perméabilité glomérulaire aux protéines plasmatiques normales. La protéinurie peut être alors soit sélective (protéines de faible poids moléculaire) soit non sélective (indépendante de leur poids moléculaire).  
diminution de la réabsorption tubulaire des protéines légères (qui normalement filtrent à travers le glomérule et sont totalement réabsorbées par le tubule) ;  
passage transglomérulaire de protéines plasmatiques anormales, exceptionnel chez l'enfant (ex : protéinurie de Bence Jones dans le myélome chez l'adulte).

**Il existe une protéinurie physiologique (< 100 mg/m<sup>2</sup>/24 h).** Par définition, la protéinurie devient pathologique au-delà.

### 2 Diagnostic positif

- Parfois à l'occasion d'un symptôme attirant l'attention sur le rein (oedèmes, HTA, hématurie, infection urinaire).
  - Ou plus souvent à l'occasion d'un examen systématique : dépistage par une bandelette réactive trempée dans les urines type Albustix : examen qualitatif permettant de détecter une protéinurie supérieure à 0,20 g/l.
- La protéinurie doit être confirmée par un dosage quantitatif sur les urines de 24h.  
protéinurie normale : < 100 mg/m<sup>2</sup>/24h  
protéinurie importante : > 50 mg/kg/24h

### 3 Diagnostic différentiel

- Eliminer les faux positifs des examens à la bandelette (confirmation indispensable par un dosage sur les urines de 24 h) : urines trop alcalines avec pH > 7,5, trop concentrées ou contenant des désinfectants (ammonium quaternaire, chlorhexidine)
- Eliminer les contaminations par du sang ou du pus : règles, vulvite, balanite, hématurie importante,
- Eliminer les protéinuries transitoires aiguës au cours d'un effort, d'une fièvre importante, d'une déshydratation.

#### **4 Diagnostic étiologique** : les éléments du diagnostic

##### 4.1 Interrogatoire

Rechercher les antécédents familiaux (néphropathie, protéinurie, surdité) ou personnels (rénaux, infections urinaires, infection O.R.L ou cutanée récente).

##### 4.2 Examen clinique

Préciser en particulier : la tension artérielle, les oedèmes, le volume de reins, la croissance staturopondérale, le jet urinaire et l'aspect des urines.

##### 4.3 Examens biologiques (surtout)

- **Sang** : ionogramme sanguin, urée, créatinine, protéines totales, albuminémie

- **Urines** :

bandelette multi réactive : sang, glucose, leucocytes, nitrite,...

protéinurie de 24h (éventuellement en position couchée et debout)

compte d'addis,

uroculture (si bandelette réactive +)

et, selon l'orientation :

- immunoélectrophorèse des protéines urinaires. L'immunoélectrophorèse des protéines urinaires permet de préciser le caractère de la protéinurie :

glomérulaire, tubulaire ou mixte.

- dosage de complément sérique (CH50, C3, C4),

- échographie rénale et éventuellement U.I.V.

#### **5 Diagnostic étiologique** : les causes

##### 5.1 Les protéinuries permanentes accompagnées

###### 5.1.1 Protéinurie + hématurie

L'association d'une protéinurie et d'une hématurie oriente vers une atteinte glomérulaire. Il peut s'agir :

d'un syndrome néphritique : ex GN aiguë,

d'un syndrome néphrotique, impur.

###### 5.1.2 Protéinurie + anomalies des fonctions tubulaires

La protéinurie est de caractère tubulaire. Ces anomalies tubulaires peuvent être suspectées sur la notion d'une : glycosurie (diabète glucosé rénal), hypokaliémie (diabète potassique), hypophosphorémie (diabète phosphoré) ou une acidose.

Elle suppose une étude plus complète des fonctions tubulaires et une recherche étiologique particulière.

###### 5.1.3 Protéinurie + infection urinaire

L'association d'une protéinurie et d'une infection urinaire traduit une souffrance rénale et donc une pyélonéphrite véritable.

La protéinurie serait plutôt de type tubulaire.

## 5.2 Les protéinuries permanentes isolées

Le diagnostic sera alors guidé par l'immunoélectrophorèse des urines, par l'échographie rénale et l'U.I.V.

Ces examens permettent de distinguer trois situations :

anomalie rénale ou urinaire à l'écho ou l'U.I.V. : polykystose rénale, hypoplasie rénale, malformations des voies urinaires, lithiase,...

protéinurie tubulaire isolée : il existe une forme protéinurique pure de tubulopathie qui persiste toute la vie mais reste de bon pronostic.

tous les examens sont normaux : la protéinurie glomérulaire ou mixte est isolée.

L'évolution est difficile à prévoir : en pratique surveillance régulière et P.B.R en cas d'aggravation ou de persistance au delà d'un an.

## 5.3 Protéinurie intermittente orthostatique

### 5.3.1 Etiologie

Elle est fréquente : environ 1/5<sup>e</sup> des enfants, dans les deux sexes, surtout entre 6 et 15 ans (ne se voit pas chez le nourrisson). Souvent le morphotype particulier : sujets maigres, longilignes.

### 5.3.2 Caractères de la protéinurie orthostatique :

- isolée (++) car certaines néphropathies peuvent donner des protéinuries à composante orthostatique.

- strictement orthostatique : pour le mettre en évidence recueillir les urines selon un protocole précis : 2H après le coucher, faire uriner l'enfant en position couchée et jeter les urines. Recueillir les urines de la nuit le lendemain matin avant le lever. Recueillir également un échantillon d'urine de la journée (position debout). La protéinurie est en général peu importante < 1g/m<sup>2</sup>/24h mais peut atteindre une forte concentration dans les urines du jour.

L'immunoélectrophorèse montre un tracé de protéinurie physiologique sur les urines de nuit et non sélective sur les urines de jour. Cette protéinurie peut être toujours présente en orthostatisme ou parfois occasionnelle.

- le pronostic est excellent, la protéinurie disparaît dans un délai variant de quelques mois à plusieurs années (en règle avant l'âge de 25 ans). L'enfant doit mener une vie normale sans restriction diététique ou d'activité physique. Toutes les vaccinations sont possibles.

## Infections urinaires de l'enfant

L'infection urinaire (I.U.) est fréquente chez l'enfant. Elle touche plus fréquemment la fille que le garçon (3 pour 1) bien que cette proportion soit inversée chez le nouveau-né.

Le diagnostic d'infection urinaire est affirmé par l'examen cyto-bactériologique des urines. L'imagerie joue un rôle essentiel au stade du bilan et en particulier le couple échographie - cystographie. Ce bilan sera différent s'il s'agit d'une infection urinaire haute (= pyélonéphrite) ou d'une infection urinaire basse (= cystite).

Dans 40 % des cas d'infections urinaires, il existe une lésion causale précise, facteur de risque de détérioration rénale et dans ce pourcentage de patients, il s'agit dans un cas sur deux d'un reflux vésico-urétéral.

En matière de reflux vésico-urétéral, il convient de distinguer le bilan initial surtout échographique et cystographique à valeur diagnostique et les bilans ultérieurs à visée pronostique où l'échographie et la scintigraphie tiennent une place plus importante.

Toute infection urinaire haute ( ou supposée telle) doit être bilantée dès le premier épisode, qu'il s'agisse d'un garçon ou d'une fille. La néphropathie du reflux est d'autant plus sévère qu'il s'agit d'un enfant très jeune en pleine période de croissance rénale.

### **1. CLINIQUE**

Le mode de présentation des infections urinaires est variable, surtout en fonction de l'âge de l'enfant.

#### **1.1. Chez le nouveau-né**

A l'extrême il peut s'agir d'un syndrome septicémique, mais souvent on est en présence de vomissements ou d'un refus alimentaire. Il faut connaître la possibilité d'un ictère très trompeur.

#### **1.2. Chez le nourrisson**

Un épisode fébrile mal expliqué est souvent le signe révélateur. Parfois des troubles digestifs avec en particulier une diarrhée ou une mauvaise croissance staturo-pondérale sont les seuls signes cliniques.

#### **1.3. Chez l'enfant plus grand**

L'épisode fébrile isolé sans signe à l'examen est souvent encore le mode de révélation principal. Des signes d'accompagnements peuvent orienter vers une infection urinaire basse (dysurie, pollakiurie, troubles mictionnels, douleurs

pelviennes). En revanche, une fièvre élevée supérieure à 38, des douleurs lombaires ou abdominales, des urines troubles, doivent d'emblée faire penser à une infection urinaire haute (pyélonéphrite). Une hématurie se rencontre plus fréquemment dans les cystites.

*L'examen des bandelettes réactives* accompagne l'examen clinique, il permet de suspecter une infection urinaire s'il y a une réaction pour les leucocytes et les protéines. Cette réaction aux protéines est très forte dans les infections hautes. Celle des nitrites est présente dans les infections urinaires basses au contraire.

## 2. BIOLOGIE

Le diagnostic d'infection urinaire repose en définitive sur l'examen cyto-bactériologique des urines, sa valeur est d'autant plus décisive que le recueil des urines a été fait de façon stérile (ce qui n'est pas toujours facile, en particulier chez le nourrisson) et que l'analyse a été pratiquée rapidement après le prélèvement.

Pour affirmer une infection urinaire il faut :

- *une bactériurie* : égale ou supérieure à 100 000 germes par ml ;
- *une leucocyturie* : supérieure à 10 par ml ;
- *une culture bactérienne mono-germe*.

Le germe le plus souvent rencontré est *Eschérichia Coli*, vient ensuite le *Protéus*. Les infections à pyocyanique ou fongiques (*Candida*) se voient essentiellement en milieu hospitalier. La tuberculose urinaire est très rare à l'heure actuelle chez l'enfant.

Une culture mettant en évidence plusieurs germes évoque d'emblée une contamination des urines au moment du prélèvement ou une analyse trop tardive. Les faux positifs sont ainsi beaucoup plus fréquents que les faux négatifs.

L'examen cyto-bactériologique des urines (CBU) ne permet pas d'affirmer qu'il s'agit d'une infection urinaire haute ou d'une infection urinaire basse, bien que des protéines ou des sédiments en quantité élevée orientent vers une infection urinaire haute. Un bilan sanguin est justifié chez l'enfant très jeune ou quand l'état général est altéré. Une élévation des leucocytes, significative dans le sang, témoigne en principe d'une infection urinaire haute. Il en est de même d'une élévation de la VS, de la CRP.

Au terme de ce bilan clinique et biologique, il est généralement possible d'évoquer une infection urinaire haute (pyélonéphrite) ou une infection urinaire basse (cystite). Ce n'est pas toujours le cas chez l'enfant très jeune et dans ces conditions, il faut considérer jusqu'à preuve du contraire que l'on est en présence d'une infection urinaire haute.

La première urgence après le prélèvement urinaire est la mise en oeuvre du traitement antiseptique urinaire qui pourra être adapté après les résultats de l'antibiogramme. Le bilan étiologique n'est pratiqué qu'ensuite.

Compte tenu de l'importance prise par la diffusion des échographies anténatales, les uropathies avec dilatation des cavités excrétrices sont volontiers bilantées précocement après la naissance avant toute infection urinaire. Dans ces conditions, le bilan d'une infection urinaire à l'heure actuelle est d'emblée axé sur la recherche d'un possible reflux vésico-urétéral qui bien souvent n'entraîne aucune dilatation pyélo-calicielle ou urétérale visible à l'examen échographique. Les formes les plus sévères sont souvent découvertes en anténatal. La cystographie rétrograde garde une place majeure dans le bilan initial des infections urinaires, car c'est le seul examen permettant avec fiabilité de mettre en évidence un reflux vésico-urétéral.

De part sa fréquence (14 à 35 % des infections urinaires avant la puberté), de part ses conséquences néfastes possibles sur la croissance rénale (néphropathie de reflux), le reflux vésico-urétéral mérite un chapitre particulier.

### 3. LE REFLUX VESICO-URETERAL

#### 3.1. La néphropathie du reflux

Il est généralement admis que l'infection des urines accroît considérablement le risque de détérioration rénale en présence d'un reflux vésico-urétéral et ce d'autant plus que l'enfant est plus jeune.

On considère que 10 % des enfants sains (sans infection urinaire) sont porteurs d'un reflux vésico-urétéral, et cela sans conséquence pour l'avenir.

La notion de néphropathie du reflux a été introduite assez récemment (BAILEY, 1973). Elle se définit macroscopiquement par une cicatrice segmentaire du parenchyme rénal avec atrophie du cortex, amincissement de la papille en regard et élargissement du calice correspondant (schéma 1). Ces lésions prédominent aux pôles rénaux et sont retrouvées électivement dans les zones où un reflux intra-rénal peut être mis en évidence par cystographie.

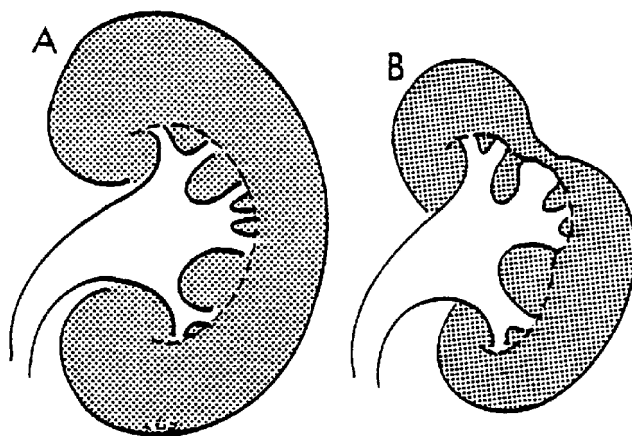


Schéma 1 : Néphropathie du reflux. A - normal. B - néphropathie de reflux : encoche corticale en regard de la déformation calicielle.



Il a été montré que dans le territoire touché, les papilles étaient des papilles dites composées, surtout polaires, avec des tubes collecteurs s'abouchant perpendiculairement à l'interface papillo-caliciel (fornix).

Bien que Hodson ait pu montrer qu'un reflux non infecté, sous haute pression, puisse être responsable de cicatrices pyélonéphritiques (théorie confirmée à priori par l'importance des lésions du parenchyme rénal au cours des reflux de grade élevé in utéro ?), il semble que l'infection urinaire ait un rôle nocif prépondérant pour créer ces cicatrices pyélonéphritiques. Celles ci apparaissent dans les semaines qui suivent un épisode d'I.U. et sont irréversibles.

Les études histologiques laissent suggérer que d'autres facteurs interviennent aussi dans la survenue des lésions cicatricielles : zone rénale de dysplasie, d'hypoplasie corticale, de sclérose glomérulaire segmentaire et focale. Cela pourrait jouer un rôle important dans les lésions observées au cours de reflux de grade élevé in utéro. L'évolution pour leur propre compte de néphropathies du reflux après traitement correct du reflux et des infections (16 % des cas) souligne la complexité et la multiplicité des facteurs intervenant dans la néphropathie du reflux.

Il est donc essentiel de dépister et de traiter le plus précocement possible une infection urinaire qui peut être liée à un reflux vésico-urétéral.

Certains auteurs (Zerin) préconisent la réalisation systématique d'une cystographie rétrograde chez tous les nouveau-nés ayant présenté un élargissement même modéré ou transitoire des cavités excrétrices rénales in utéro. Il invite aussi à la mise en oeuvre d'un traitement antiseptique de principe lorsqu'un reflux vésico-urétéral est objectivé chez ces enfants quel qu'en soit le grade. Le caractère un peu lourd et irradiant de ce protocole fait qu'il est loin d'être accepté par tous à l'heure actuelle. En effet, on sait que bon nombre de reflux vont disparaître spontanément dans les premières années de vie et que dans bien des cas il n'y aura pas d'infection urinaire associée. De plus, cette étude n'est pas randomisée.

La règle actuelle est de bilancer soigneusement toute infection urinaire haute (ou supposée telle) dès le premier épisode, qu'il s'agisse d'un garçon ou d'une fille.

En cas de néphropathie du reflux, la fréquence de survenue d'une hypertension artérielle est de l'ordre de 20 % et il a été rapporté à la suite d'études internationales que 1,8 % à 15 % des insuffisances rénales chroniques sont en relation avec une pyélonéphrite chronique, conséquence de la néphropathie du reflux (cette proportion peut atteindre 24,7 % dans les insuffisances rénales chroniques survenant avant l'âge de 15 ans).

### **3.2. L'anomalie de la jonction urétéro-vésicale**

La plupart des reflux vésico-urétéraux sont dits primitifs, en relation avec une anomalie du bas uretère dans sa portion intra-pariétale vésicale, trop large, trop courte ou trop perpendiculaire à la paroi. Ce type d'anomalie plus fréquent chez la fille, peut être accentué ou favorisé par une légère ectopie d'implantation de l'uretère dans la vessie (en particulier sur l'uretère du pyélon supérieur d'une duplication complète), par des saculations ou un diverticule à proximité de la

jonction urétéro-vésicale (diverticule de HUTCH - Figure 1), ou aussi sur l'uretère du pyélon inférieur en cas de duplication complète avec urétérocèle sur l'uretère du pyélon supérieur. Les reflux dits secondaires sont plus rares et surviennent en cas d'obstacle à l'évacuation vésicale (valve de l'urètre, vessie neurologique... ).



*Figure 1 : Diverticule para-urétéral de HUTCH avec reflux vésico-urétéral gauche de grade II*

Enfin certains reflux, en particulier chez la fille, sont en relation avec une instabilité vésicale qui peut être organique ou fonctionnelle.

La classification internationale du reflux (LEIBOWITZ, 1985) fait état de cinq grades de gravité croissante, à partir des données de la cystographie (schéma 2).

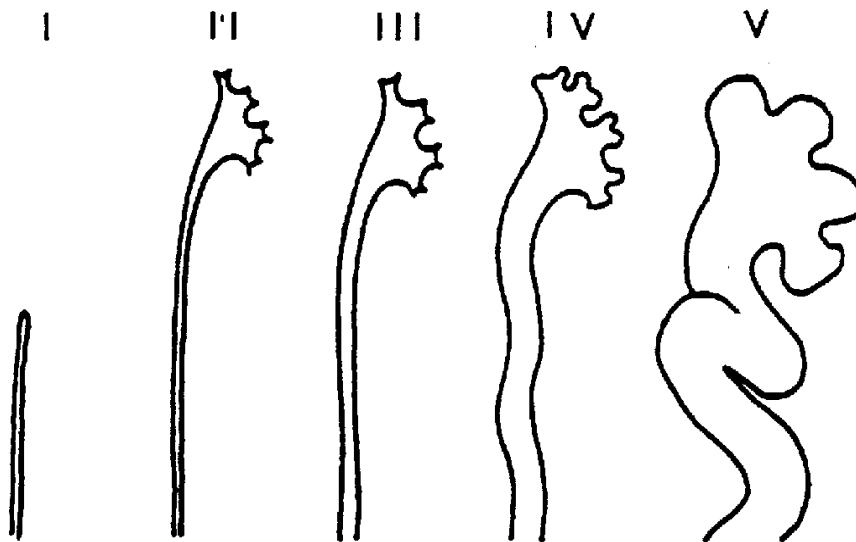


Schéma 2 : Classification internationale du reflux.

- **Grade I** : reflux purement urétéral, n'atteignant pas le bassinet ;
- **Grade II** : reflux atteignant les cavités pyélo-calicielles sans les élargir (Figure 5) ;
- **Grade III** : reflux avec élargissement pyélo-caliciel sans déformation significative ou permanente des fornix ;
- **Grade IV** : reflux avec tortuosité de l'uretère et dilatation permanente urétéro-pyélo-calicielle, déformation des fornix, mais avec persistance d'une certaine empreinte papillaire sur les calices ;
- **Grade V** : dilatation majeure de l'ensemble avec uretère tortueux et disparition de l'empreinte papillaire sur les calices (Figure 8).

Cette classification a le mérite d'exister pour fixer les idées entre correspondants, mais elle n'apparaît pas idéale, surtout dans les reflux de faible grade car elle ne tient pas compte d'éléments péjoratifs qui doivent toujours être soulignés : précocité d'apparition du reflux lors du remplissage, renforcement lors de la miction, hypotonie des cavités, présence de saculations ou de diverticules (Figure 1) à proximité de la jonction urétéro-vésicale, reflux intra-parenchymateux rénal (Figure 2) surtout qui peut être présent même avec un reflux de grade II.

De plus, malgré le caractère reconnu fiable de la cystographie, cet examen peut être faussement négatif et certains auteurs préconisent plusieurs remplissages successifs en laissant la sonde en place. D'autre par, un aspect de reflux de grade I peut n'être que transitoire et peut correspondre à un grade II lors d'un examen réalisé quelques jours plus tard. Il est recommandé de réaliser la cystographie à distance de l'infection urinaire (trois semaines) car celle-ci pourrait modifier transitoirement un reflux en l'amplifiant ou en le diminuant.



*Figure 5 : Cystographie à vessie vide, de face. Reflux vésico-urétéral droit de grade II. Bonne visibilité des fonctions urétéro-vésicales.*



*Figure 8 : Cystographie : reflux vésico-urétéral bilatéral de grade V. Uretères tortueux. Disparition de toute empreinte papillo-calicielle.*



Figure 2 : Reflux vésico-urétéral bilatéral de grade IV avec reflux intraparenchymateux rénal bien visible à gauche.

Enfin, la cystographie radiologique ne permet pas une étude permanente du remplissage et de la vidange et peut donc méconnaître un reflux fugace.

Rappelons pour finir qu'un reflux n'est pas immuable dans le temps, qu'il peut s'amplifier ou à l'inverse diminuer et disparaître. Ainsi, 80 % des reflux de grade I ou II vont disparaître spontanément. Ce pourcentage tombe à 50 % pour les reflux de grade III et à 30 % pour les reflux de grade IV.

Dans quelques cas, le reflux vésico-urétéral peut être associé ou se compliquer de sténose de la jonction urétéro-vésicale.

## 4. LES MÉTHODES DU BILAN

### 4.1. L'échographie

Cette méthode non invasive est réalisée en première intention dès que l'on recherche une pathologie de l'appareil urinaire. Elle permet une étude morphologique des cavités pyélo-calicielles, des reins, (Figure 3) de la vessie et des bas uretères. Elle est largement insuffisante en revanche pour l'étude des uretères lombaires et de l'urètre (malgré un abord possible par voie périnéale).

Il faut toujours commencer par l'étude du pelvis chez le très jeune enfant car la miction peut être très rapide après pose du gel et de la sonde, afin de ne pas méconnaître certaines anomalies du bas appareil urinaire (dilatation des uretères pelviens, urétérocèle...).



Figure 3 : Duplication rénale, le bassin est barré par une colonne de BERTIN, hypertrophie d'aspect pseudo-tumoral

L'échographie n'apparaît pas fiable pour la recherche d'un reflux vésico-urétéral, même si des études ont été poussées dans le sens du Doppler couleur et de la cysto-échographie avec des micro-bulles d'air.

En présence d'un reflux vésico-urétéral, l'échographie peut être strictement normale (c'est assez souvent le cas), même en présence d'un reflux de grade II (voire III). Par ailleurs, il existe un flou dans l'appréciation des limites du normal pour les dimensions du bassin en fonction de l'âge de l'enfant et du degré de dilatation. Un élargissement même discret des tiges calicielles est en principe anormal chez un enfant à jeun.

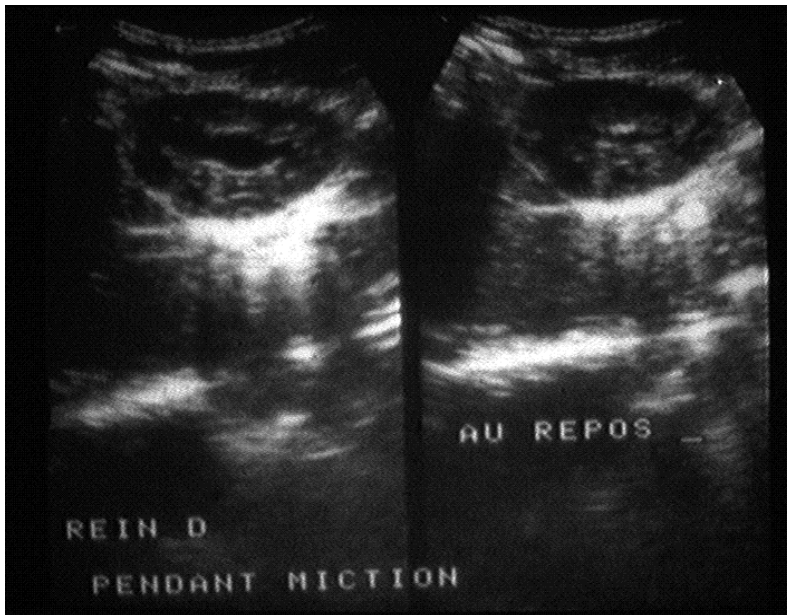
Tous les intermédiaires peuvent se voir en cas de reflux entre l'aspect normal et la dilatation urétéro-pyélocalicielle majeure. Une variation de calibre du bassin en cours de miction est un argument présomptif en faveur du reflux (Figure 9).

L'échographie apprécie de façon imparfaite les cicatrices corticales modérées. En période d'infection urinaire on peut observer un épaississement de la paroi de la vessie très net quand il s'agit d'une cystite.

Parfois un discret épaississement de la paroi des cavités pyélo-calicielles peut être observé dans les infections urinaires hautes avec éventuellement des échos fins dans les urines voire une hyper-échogénicité anormale des pyramides de Malpighi dans des cas très rares.

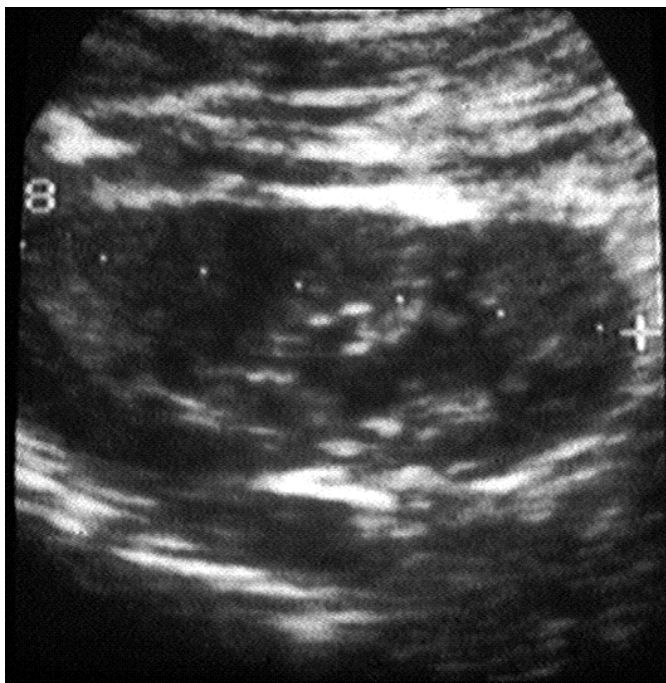
La néphrite focale bactérienne (Figure 4) correspond à un stade de pré-abcédation local. Elle se traduit par une plage parenchymateuse assez bien délimitée, plutôt

hypo-échogène et pouvant prendre un caractère hyper-échogène en cas de saignement dans ce territoire. Il est très rare avec le traitement antibiotique instauré précocement de voir apparaître maintenant des abcès rénaux correspondant à une collection franche .

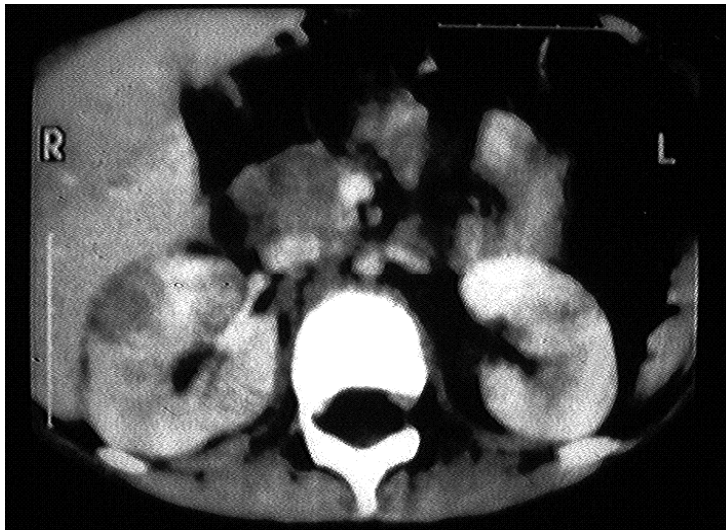


*Figure 9 : Reflux vésico-urétéral suspecté lors de l'échographie au repos et en cours de miction (élargissement transitoire du bassin).*

*Figure 4 : Néphrite focale bactérienne du rein droit*



4 a : Echo : lésion rénale périphérique hypo-échogène



4 b : TDM : hypodensité droite correspondante par rapport au parenchyme normal prenant le contraste

## 4.2. Cystographie

Avec l'échographie, elles forment le couple essentiel pour l'exploration en pratique courante d'une infection urinaire.

Deux méthodes peuvent être utilisées : la cystographie radiologique et la cystographie isotopique.

- *La cystographie radiologique* : est généralement pratiquée par voie rétrograde avec une sonde mise en place dans la vessie. La voie sus-pubienne en principe est réservée aux patients présentant un obstacle sous vésical, mais certains la pratiquent assez systématiquement chez les très jeunes garçons (moindre risque infectieux ?).

Cette cystographie permet la recherche d'un reflux vésico-urétéral, mais aussi elle permet une excellente étude de l'urètre et du comportement de la vessie au cours du remplissage et de la miction.

A côté de la méthode classique de miction interrompue avec des clichés comportant des incidences de profil et des deux trois quarts, nous préférons (sauf cas très particulier) la cystographie dite "à vessie vide" (DEFFRENNE), des clichés en série sont pris uniquement de face chez la fille (Figure 5) et uniquement sous le même trois quart oblique chez le garçon, sans interrompre la miction. Les clichés en fin de miction (à vessie vide) sont déterminants pour apprécier au mieux les jonctions urétéro-vésicales. Cette méthode est aisée quand on dispose d'une table de fluoroscopie numérisée et de plus elle est peu irradiante.

Dans les cystites avec vessie instable, on observe volontiers un aspect crénelé de la paroi vésicale et un urètre en toupie chez la fille (Figure 6).



Lors des clichés mictionnels chez le garçon, on peut observer des variantes du normal sur l'urètre (Figure 7) : opacification des glandes de Cowper ou d'un petit utricule prostatique, empreinte du muscle nuda au dessus du verum montanum.



Figure 6 : Instabilité vésicale chez une fille. Cystographie : Urètre en toupie.



*Figure 7 : Urètre de garçon, variante du normal*

*. glandes de Cowper (en arrière de l'urètre bulbaire)*

*. utricule prostatique (en arrière de l'urètre prostatique)*

- *La cystographie isotopique* : elle permet une étude continue et elle est peu irradiante (jusqu'à 50 fois moins irradiante qu'une cystographie classique non numérisée). Malgré tout, elle renseigne assez mal sur le bas appareil urinaire et sa valeur anatomique est bien inférieure à celle d'une cystographie radiologique.

La tendance actuelle est de conserver la cystographie radiologique lors du bilan initial et de donner une plus large place à la cystographie isotopique pour les explorations de contrôle ultérieurement.

### **4.3. Urographie intraveineuse**

Bien qu'elle offre une excellente analyse des cavités excrétrices rénales et qu'elle permet mieux que l'échographie de déceler des cicatrices corticales (Figure 10) ou une duplication sans dilatation, cet examen ne trouve plus sa place qu'en deuxième intention. Sa valeur pour l'appréciation de la valeur fonctionnelle des reins est limitée.

Elle est souvent demandée pour mieux préciser une pathologie urinaire complexe ou importante dépistée par échographie, mais aussi en pré-opératoire quand une indication chirurgicale est retenue.

En présence d'un reflux vésico-urétéral elle est rarement demandée en dessous d'un grade III. Si l'UIV est réalisée précocément après l'infection urinaire, on peut observer une hypotonie des cavités pyélo-urétérales avec un aspect de striation longitudinale (urétérite striée) (Figure 11).



Figure 10 : Néphropathie du reflux : déformation calicelle en fleur fanée et encoche corticale en regard  
Figure 11 : Infection urinaire avec pyélite au stade aigu.

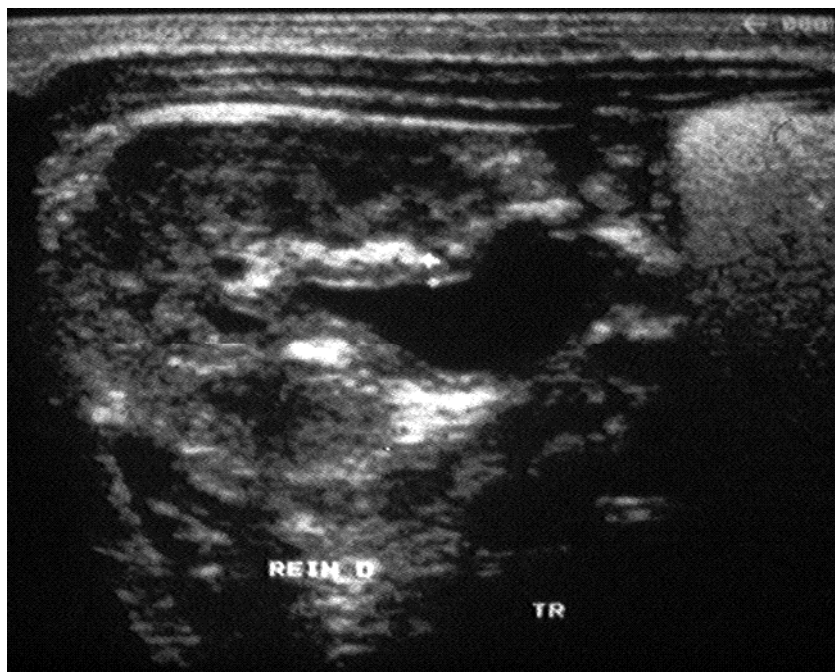


Figure 11 a : UIV : pyélite striée



Figure 11 b : Echo : élargissement de la paroi du bassinnet

#### **4.4. Explorations isotopiques rénales**

- *DTPA* : il permet d'étudier l'excrétion rénale et donne un urogramme isotopique de faible irradiation. L'adjonction d'une épreuve au LASILIX autorise une bonne appréciation du caractère organique ou non d'une stase urinaire.

- *DMSA* : il donne une image morphologique et fonctionnelle séparée des deux reins. Son irradiation n'est pas négligeable et se rapproche de celle d'une urographie à minima. Il manque de spécificité pour distinguer une atteinte parenchymateuse aiguë segmentaire d'une zone cicatricielle en présence d'une plage d'hypofixation (le glucoheptonate de technecium fournit des résultats proches avec une moindre irradiation).

- *leucocytes marqués* (au Gallium ou à l'Indium) : méthode utilisable pour mettre en évidence un foyer infectieux en cas de doute.

- *MAG III* : renseigne aussi bien sur des données d'ordre fonctionnel que morphologiques par sa fixation tubulaire et son excrétion urinaire.

D'une façon générale, les explorations isotopiques rénales trouvent surtout des indications dans le bilan pronostique d'une infection urinaire et sont assez peu utilisées en France dans leur bilan initial.

#### **4.5. Tomodensitométrie**

Bien supérieure à l'échographie pour objectiver une atteinte rénale aiguë localisée, elle n'est jamais pratiquée en première intention du fait de sa lourdeur et de son irradiation.

Elle est surtout utile pour préciser ou confirmer une suspicion échographique de néphrite focale bactérienne (Figure 4), voire un abcès ou une collection péri-néphrétique.

#### **4.6. Autres investigations**

Dans le bilan des cystites à répétition, il peut être justifié de réaliser une cystomanométrie voire une étude de la moelle épinière par échographie ou IRM selon l'âge de l'enfant.

### **5. BILAN DES INFECTIONS URINAIRES**

Le bilan initial (diagnostique) diffère avec l'âge de l'enfant, avec la gravité des signes cliniques et la suspicion d'infection urinaire haute ou d'infection urinaire basse.

#### **5.1. Infection urinaire haute (pyélonéphrite)**

##### **5.1.1. Infection urinaire haute d'un enfant de moins de un an**

Une hospitalisation est souhaitable pour mettre en oeuvre un traitement efficace le plus vite possible, l'échographie est réalisée d'emblée.

Si un obstacle est suspecté lors de cette échographie, il est réalisé une urographie intra-veineuse (ou une scintigraphie rénale plus ou moins LASIX) et une cystographie.

Si l'échographie est normale ou presque, ou qu'elle est compatible avec un reflux vésico-urétéral, il est pratiqué une cystographie radiologique après désinfection des urines.

*En cas de reflux vésico-urétéral :*

- de grade I ou II : instauration d'un traitement antiseptique urinaire pendant 6 mois puis contrôle échographique et cystographie radiologique.
- de grade III ou plus : traitement volontiers chirurgical avec cystographie radiologique de contrôle à trois mois.

##### **5.1.2. Infection urinaire haute d'un enfant plus grand**

On réalise une échographie et une cystographie au bout de 3 à 4 semaines lorsque les urines sont désinfectées.

*En cas de reflux :*

- de grade I ou II : traitement médical pendant 6 mois puis contrôle échographique et cystographique (isotopique de préférence).
- de grade III ou plus : faire une urographie intra-veineuse (plus ou moins scintigraphie rénale).

Le traitement peut être endoscopique (Téflon ou analogue), ou chirurgical.

**5.1.3. Bilan à distance**

L'étude de la croissance rénale sera faite par :

- échographie (une par an jusqu'à 5 ans)
- scintigraphie rénale

L'étude la fonction rénale sera faite par :

- isotopes
- clearance, tension artérielle

**5.2. Infection urinaire basse****5.2.1. Cystite isolée**

Pas de bilan s'il n'y a pas de trouble de la miction.

**5.2.2. Cystites à répétition ou avec troubles de la miction**

telles que énurésie, mictions impérieuses, pollakiurie.

Faire une échographie (étude des reins, de la vessie avec recherche d'un épaissement de sa paroi et d'un résidu) ainsi qu'une cystographie radiologique.

Un reflux vésico-urétéral (non chirurgical) de faible grade est trouvé dans 20 % des cas.

S'il existe une dysurie (jet faible et poussée abdominale) on réalisera une cystomanométrie.

En l'absence de dysurie, un traitement d'épreuve (DITROPAN) est mis en oeuvre. S'il est sans effet, une cystomanométrie s'impose.

## 6. AU TOTAL

L'infection urinaire est courante chez l'enfant et elle représente une des indications les plus fréquentes d'examen d'imagerie à cet âge.

Le reflux vésico-urétéral en est la cause la plus classique et il doit être recherché de principe du fait des risques évolutifs d'une néphropathie du reflux dont la menace est d'autant plus importante qu'il s'agit d'un enfant très jeune.

Le bilan initial repose essentiellement sur l'échographie et la cystographie rétrograde.

Les infections urinaires englobent un large spectre de syndromes cliniques qui ont en commun une culture positive des urines.

- Une infection est dite basse si elle se limite à la vessie.

- Une infection est dite haute (pyélonéphrite) si elle intéresse le rein, les cavités pyélocalicielles et/ou l'uretère.

L'infection urinaire est une affection fréquente. Alors qu'elle est retrouvée plus souvent chez le garçon en période néonatale, la prédominance féminine devient très nette après l'âge de 1 an.

Germes responsables

- L'*Escherichia Coli* est en cause dans 80 à 90 % des premières infections urinaires.

- Le *Streptocoque D* (entérocoques) est retrouvé dans 5 à 10 % des cas.

- Le *Protéus* se voit plus volontiers chez le garçon et peut favoriser la formation de lithiase coralliforme.

- La *Klebsiella* est surtout rencontrée chez le nouveau-né.

- Le *pyocyanique* est un germe de surinfection en particulier hospitalier et survient souvent en cas d'uropathie sévère multi-opérée.

- Le *staphylocoque* atteint surtout les adolescents.

- Certains virus (adénovirus) peuvent être responsables de cystite hématurique.

La contamination se fait par voie ascendante à partir de la flore fécale. La contamination par voie hématogène est exceptionnelle sauf chez le nouveau-né où l'infection urinaire serait souvent une localisation secondaire d'une septicémie ou d'une bactériémie.

Les pili ou fimbriae sont des filaments situés à la surface des bactéries et possédant des récepteurs spécifiques aux cellules uroépithéliales. L'attachement à l'urothélium facilite leur multiplication dans les urines et la progression de l'infection.

Tout ce qui favorise la stase des urines, favorise l'infection : uropathie malformative, reflux vésico-urétéral, vessie neurologique, immaturité vésicale, constipation.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, il n'existe aucun signe spécifique. Il faut savoir évoquer le diagnostic et faire une urinoculture devant des signes parfois trompeurs : fièvre variable (parfois très élevée pouvant entraîner une convulsion inaugurale, mais souvent modérée ou totalement absente), septicémie surtout avant l'âge de 2 mois, mauvaise prise de poids ou cassure de la courbe pondérale, troubles digestifs (vomissements, diarrhées, anorexie), mauvais état général (teint d'infecté), ictère persistant.

Chez l'enfant plus grand, Le tableau peut être plus évocateur :  
une fièvre élevée avec frissons, sueurs, des douleurs lombaires ou abdominales orientent vers une infection haute ; signes de cystite : dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles, énurésie secondaire ; hématurie macro ou plus souvent microscopique.

L'examen clinique :

- doit toujours vérifier l'aspect des organes génitaux externes, en particulier rechercher un phimosis chez le garçon ;
- la palpation des fosses lombaires peut être douloureuse ;
- l'hypertension est rare ;
- un test de dépistage doit être réalisé par une bandelette réactive urinaire recherchant la présence de nitrites, de leucocytes et de sang. A condition de vérifier au moins ces 3 paramètres avec des bandelettes non périmées, il existe très peu de faux négatifs (< 2 %). En revanche les faux positifs sont fréquents justifiant la pratique systématique d'une uroculture en cas de positivité de l'un des paramètres.

Les conditions de recueil de l'urine doivent être irréprochables ; on recueille les urines au milieu du jet après une désinfection soigneuse :

**Chez tout enfant, la ponction suspubienne reste la méthode de choix ;**

**Chez le grand enfant** avec une solution d'héxoméline alcoolique à 70% ; puis rinçage à l'eau stérile. Le rinçage après désinfection évite la présence d'antiseptique dans les urines.

**Chez le petit enfant**, on a recours à la poche. Après désinfection soigneuse et rinçage, la poche est posée mais ne doit être laissée en place que 30 minutes du fait des risques de contamination importants. Le recueil est parfois difficile. Le prélèvement par sondage n'est pas recommandé.

**Transfert des urines** : Il ne doit pas excéder une heure. Elles peuvent être gardée 24 heures maximum à + 4°.

**Examen microscopique** :

une leucocyturie  $3 \times 10^5$ /ml est considérée comme pathologique.

une bactériurie  $3 \times 10^5$ cfu/ml à l'examen direct est pathologique.

Il existe des bactéries isolées asymptomatiques chez 5% des filles.

**Culture** : Elle nous donne la numération des germes, les résultats sont obtenus en 24 heures. Les bacilles gram négatif sont dominants.

### **Signes évocateurs de pyéломéphrite aiguë**

- fièvre élevée à 39/40° ,
- frissons, sueurs,
- Altération de l'état général,
- douleurs abdominales,
- biologie :



hyperleucocytose avec polynucléose,  
syndrome inflammatoire : CRP>20mg/l, fibrine >4g/l, augmentation de la procalcitonine,  
protéinurie possible.

### Signes évocateurs d'infection urinaire basse type cystite aiguë

- dysurie, pollakiurie, brûlures mictionnelles,
- absence de fièvre,
- biologie : pas d'hyperleucocytose, pas de symptôme inflammatoire.

Diagnostic étiologique : Les explorations

Une première infection urinaire haute justifie la recherche d'un facteur favorisant, en particulier une uropathie par une *échographie* et une *cystographie*.

- L'échographie
- La cystographie rétrograde est donc indispensable pour visualiser un obstacle sous-vésical. ( nb : l'I.U.V ne sera pratiquée qu'en cas d'anomalie de l'un ou des deux examens précédents ).
- le **scanner** est intéressant si l'on suspecte un abcès ou en cas de rein muet à l'UIV.
- la **scintigraphie rénale au DMSA** apprécie la valeur fonctionnelle rénale séparée. C'est l'examen le plus précis pour détecter des cicatrices rénales à distance de l'épisode aigu.
- la **scintigraphie au DTPA** peut être intéressante pour mettre en évidence un obstacle pyélo-urétéral ou uretero-vésical.
- la **cystographie isotopique** est considérée par certains comme un bon examen pour mettre en évidence un reflux intermittent ,
- la **cystomanométrie** est rarement indispensable au diagnostic d'immaturation vésicale ou de vessie neurologique.

→ Le reflux vésico-urétéral primitif ; C'est l'uropathie la plus fréquente de l'enfant. Il existe 4 stades (I, II, III, IV). Les stades I et II régressent le plus souvent spontanément. Les stades III et IV peuvent nécessiter une intervention chirurgicale s'ils persistent au delà de l'âge de deux ans et s'ils ont été responsables de plusieurs pyélonéphrites aiguës sous traitement antiseptique.

→ Autres uropathies

- syndrome de la jonction pyélo-urétérale,
- megauretère refluant,
- duplication urétérale avec reflux et/ou urétérocèle,
- valves de l'urètre postérieure,
- immaturité vésicale,

Beaucoup plus rarement il peut s'agir :

- d'une polykystose rénale dominante ou récessive,
- d'une lithiase rénale,
- d'une vessie neurologique.

**Principe et buts du traitement :**

- stériliser les urines et le parenchyme rénal, pour éviter l'apparition des cicatrices rénales (pyélonéphrite chronique) et de ses complications : HTA, insuffisance rénale.
- choix des antibiotiques : bonne diffusion dans le tissu rénal, bonne vitesse de bactéricidie, adapté aux germes les plus courants et à l'antibiogramme.

Les indications

**Les infections urinaires basses**

- **Recherche des causes favorisantes** : instabilité vésicale (urgences mictionnelles, culotte mouillée dans la journée et énurésie nocturne), constipation, boissons insuffisantes, mauvaise hygiène périnéale, oxyurose.

- **Antimicrobiens utilisés** :

- nitrofurantoïne: FURADANTINE 3 à 5mg/kg/j

- cotrimoxazole + triméthoprim : BACTRIM, respectivement 6mg/kg/j et 30mg/kg/j.

- Lorsque ces molécules ne peuvent pas être utilisées, les b -lactamines orales sont prescrites :

Amoxicilline 100mg/kg/j en 4 prises.

Amoxicilline + acide clavulinique : 100 mg/kg/j en 4 prises.

Céfuroxime : 50 mg/kg/j en 3 doses.

Tous les antimicrobiens sont utilisés en monothérapie.

**→ Pyélopnéphrite aiguë**

**Facteurs de risque :**

- Uropathie malformative ou fonctionnelle, mise en évidence ou connue.
- syndrome septique très sévère.
- mauvaise compliance au traitement.

**Le Traitement** doit être adapté à l'antibiogramme dès sa réception.

Il ne doit pas être inférieur à 10 jours et doit être poursuivi jusqu'à la réalisation de la cystographie ( dès la fin de la 1<sup>o</sup> semaine sauf facteur de risques ; alors au bout de 4 à 6 semaines). L'efficacité est vérifiée par un ECBC à 48 heures.

- aminoglycoside + cefuroxime ou + amoxyclav IV;

- CEFOTAXIME IV

**Le Traitement** doit être adapté à l'antibiogramme dès sa réception.

**Initial** : il ne doit pas être inférieur à 10 jours et doit être poursuivi jusqu'à la réalisation de la cystographie (au bout de 2 à 3 semaines). L'efficacité est vérifiée par un « RUSUCU » à 48 heures de traitement.

**Après la cystographie**, si la cystographie est normale, les antibiotiques sont arrêtés 24 heures après l'examen. En cas d'uropathie, un traitement **préventif** des infections est réalisé pendant 18 à 24 mois par antiseptiques urinaires à un tiers de dose.

Le traitement des pyélonéphrites est susceptible d'évoluer mais il faut retenir ces notions :

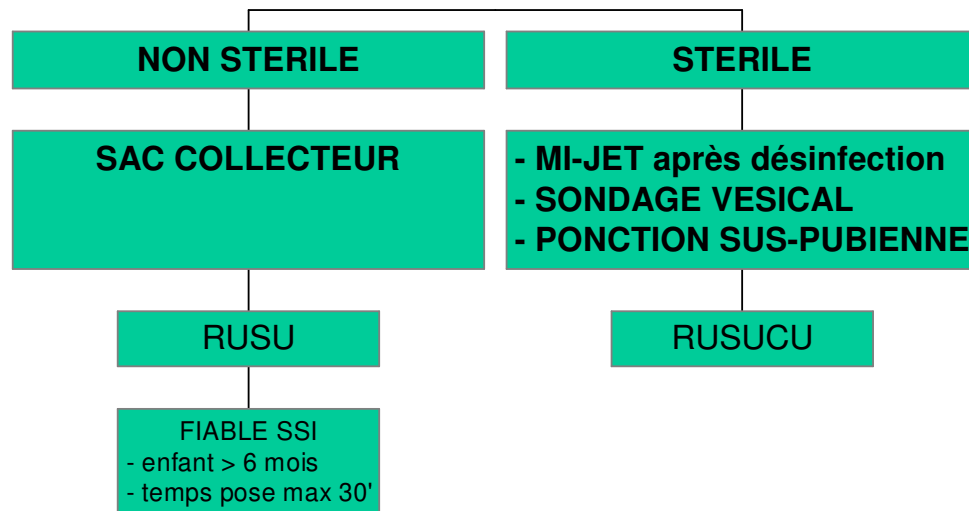
Nécessité d'un traitement efficace et suffisamment prolongé.

Ne pas banaliser.

Nécessité de rechercher une uropathie et s'assurer de la stérilité des urines.

**Résumé du dernier consensus sur la mise-au-point, les investigations et le traitement de l'infection urinaire en pédiatrie**

## Technique de prélèvement



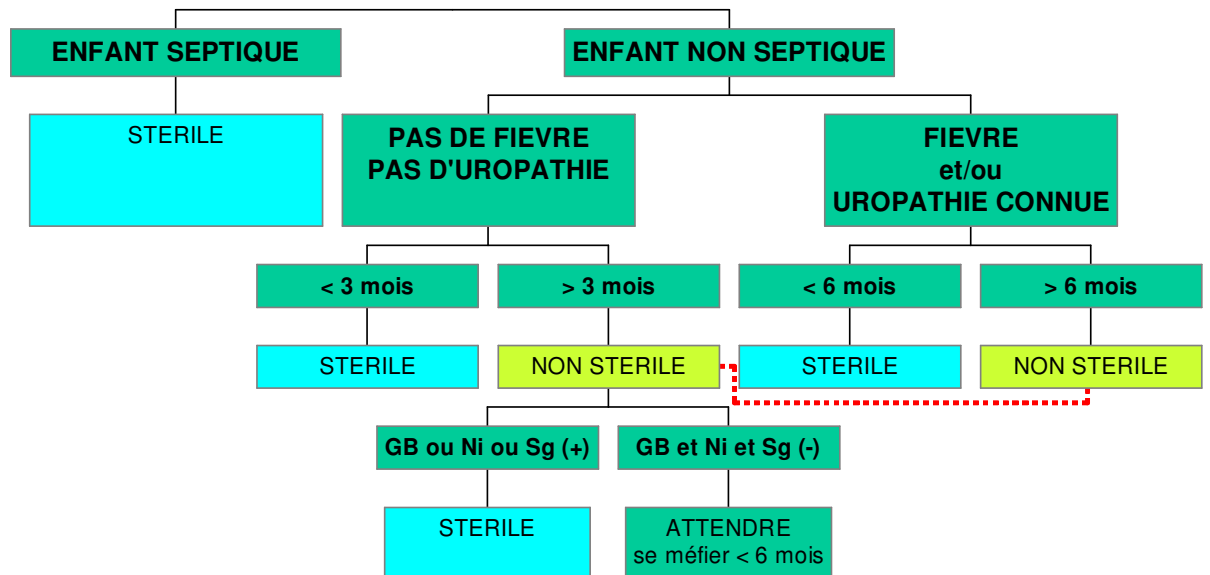
## SAC COLLECTEUR

- **Utile** pour RUSU chez enfant non propre (!  
Ne pas cocher CU !) ssi
  - > 3 mois sans fièvre ni uropathie connue
  - > 6 mois
- **Inutile** chez enfant non propre si
  - < 3 mois, avec ou sans fièvre
  - < 6 mois, avec fièvre ou uropathie connue
  - Enfant septique

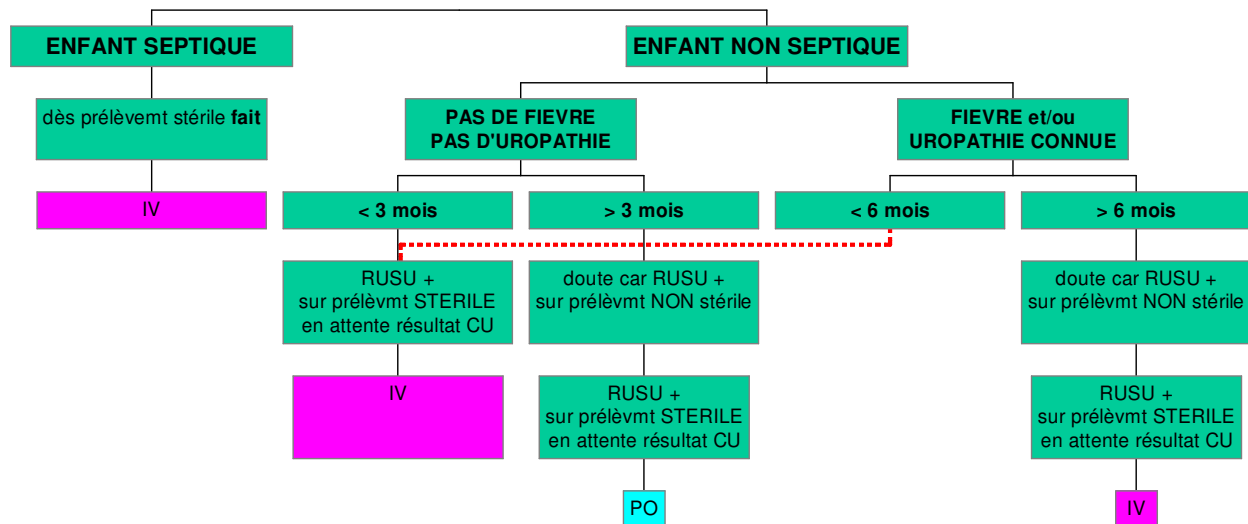
## Prélèvement stérile

- Urine au mi-jet
  - Après désinfection par une infirmière
- Sondage vésical
  - Chez fille
  - Chez garçon ssi expérimenté, par docteur
- Ponction sus-pubienne
  
- Interêt du Bladder-scan<sup>o</sup>

# Technique de prélèvement



# Quand et comment traiter?



## Quelle antibiothérapie?

- PO
    - TMP-SMX 40/8 mg/Kg en 2x
    - ou amoxy.clav. 40 mg/Kg en 3x
  - IV
    - Amoxy-clav. 100 mg/Kg en 4x + 75 mg/Kg d'amoxicilline en charge pour 1ère dose si septique\*
    - Amukin 20 mg/Kg en 15-30', idéalement 30' après fin amoxy.clav.
- \*Choc septique et/ou méningite : Claforan+amukin +ampi (< 1mois)

## Durée antibiothérapie

- PO : 7 jours
- IV : Amoxy-clav. (*adapter selon antibiogramme pour spectre le <*)
  - < 1 mois : 10 j
  - > 1 mois, pas d'uropathie ni IRC :
    - jusqu'à 24h apyrexie
  - > 1 mois, uropathie et/ou IRC :
    - jusqu'à 48h de CRP (-)
  - Quand relais oral : 14 j au total (IV + PO)
  - Abscess rénal : min. jusqu'à 48h CRP (-), durée totale 6 semaines (avis néphropédiatre)

## Amukin : combien de doses?

- < 1 mois
  - 3 doses minimum
  - 5 doses si sepsis ou germe non identifié
- > 1 mois
  - 2 doses
  - 3 doses si post-op uro. si germe tjrs ? (pyo?)
- **Pyocyanique, qq soit l'âge**
  - 10 jours
- Reprise amukin à discuter si **abcès rénal**



## explorations

- **Enfants traités PO**

- Échographie dans la semaine

- **Enfants traités IV**

- Échographie dans les 48h (dilatation, obstacle?)
- Biologie (SC, CRP, urée, créatinine, ions, pH)
- Hémoculture si < 3 mois et fièvre
- Ponction lombaire si < 1 mois et fièvre (3m si symptômes)
- Prévoir DMSA dans la semaine

## Suivi immédiat enfant traité IV

- Contrôle CRP si

- Persistance de la fièvre > 48h
- Critère d'arrêt du tt IV (uropathie, IRC)

- Pic amukin (1h après perfusion)

- Si > 3 doses prévisible
  - Enfant < 1 mois
  - Pyocyanique prouvé ou craint (post-op uro)
- À répéter tant que pas optimal (> 35 µg/mL)
- Après la 2ème dose

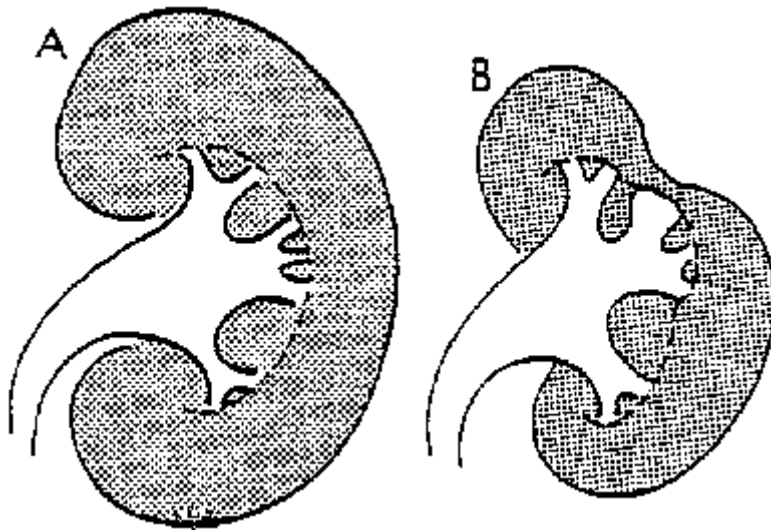
## Suivi immédiat enfant traité IV

- Vallé amukin : < 2 µg/mL
  - Toujours si > 3 doses prévisibles
    - < 1 mois
    - Pyocyanique
  - Avant la 2ème dose
  - À répéter tant que l'intervalle doit être modifié
- CU de contrôle ssi
  - Cystographie envisagée pendant hospitalisation
  - Infection à pyocyanique
  - Mauvaise évolution clinique

## Suivi ultérieur enfant traité IV

- Conseils « hygiène »; lever constipation
- Cystographie : **tous**
  - possible dès 48h apyrexie mais non urgente
  - Pendant ⊕ si compliance ?
  - Si prévue après fin traitement
    - Couvrir par prophylaxie « comme si RVU+ »
    - Doubler la dose la veille et le jour de l'examen
    - TMP ou furadantine 1 mg/Kg 1 ou 2 x/j si propre ou pas
    - ou clamoxyl 25 mg/Kg en 2x (< 1 mois)
- Proposer consultation néphro-pédiatre
- DMSA (si +) à 6-9 mois : cicatrice ?

Quelques images illustratives dans le cadre de l'infection urinaire

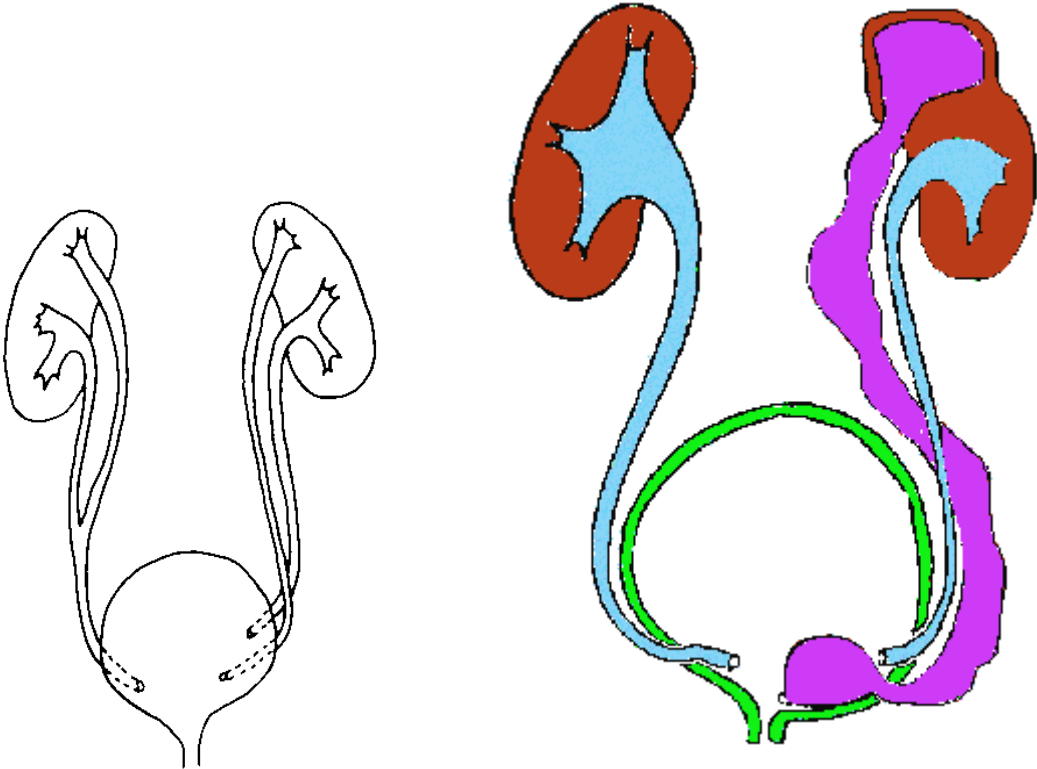


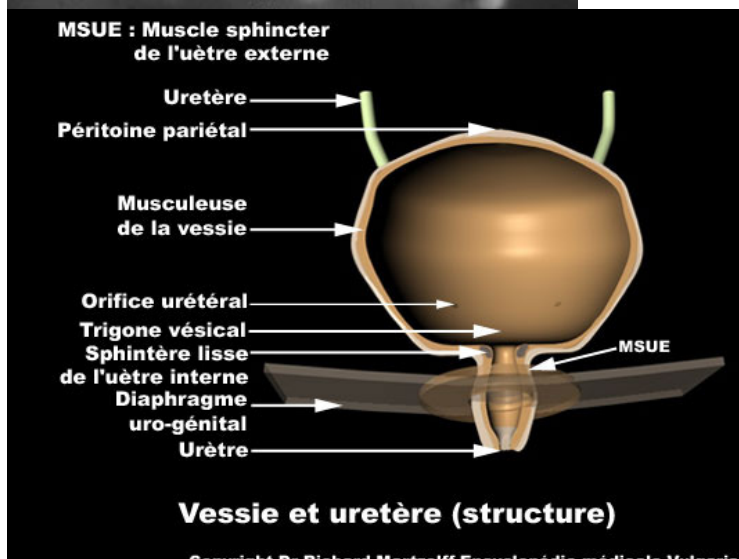
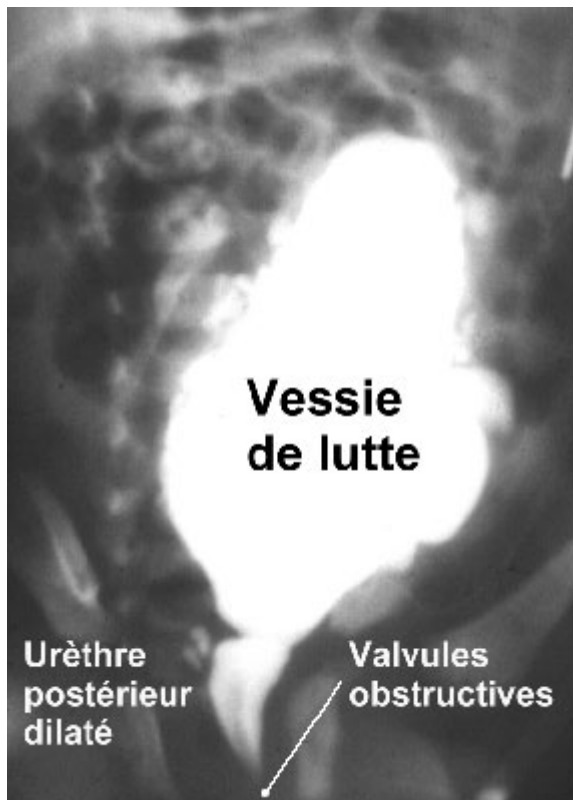
Cicatrice corticale

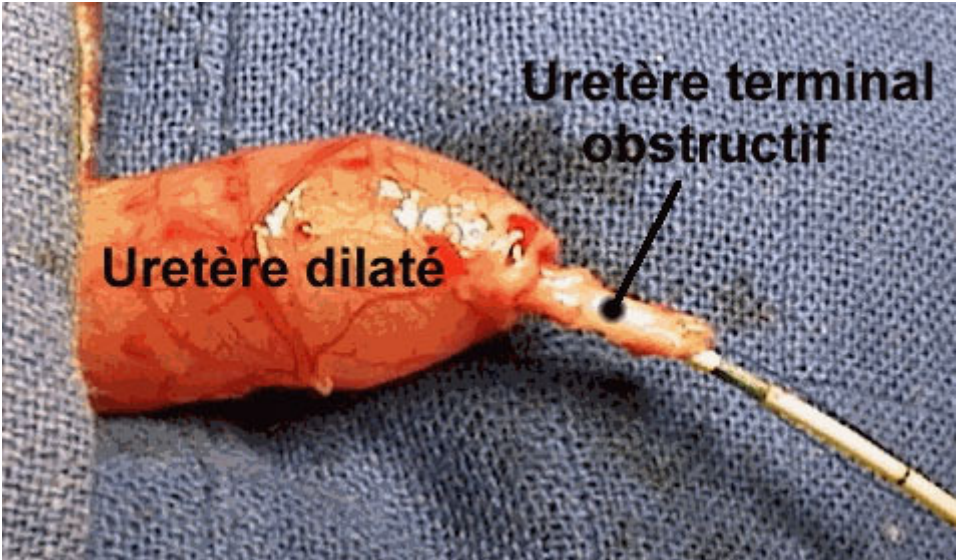
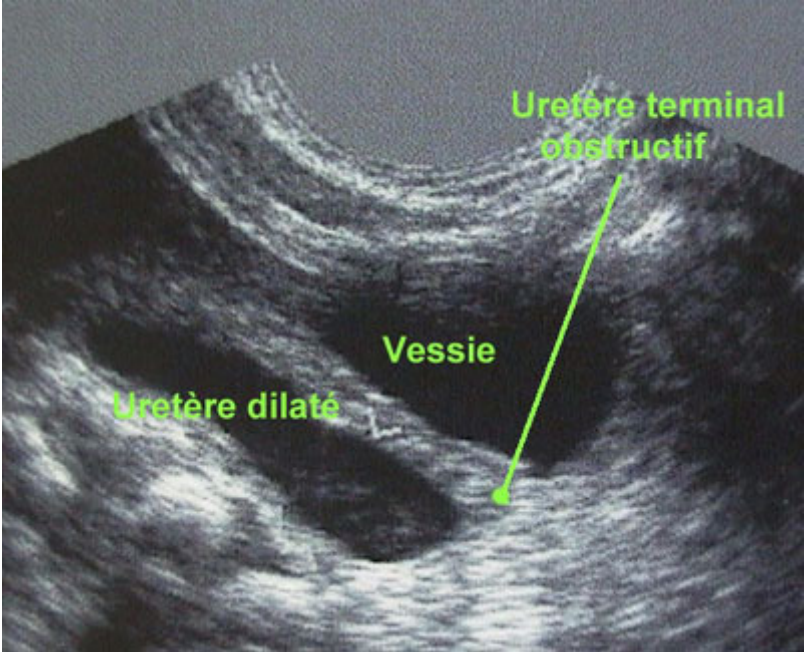


Reflux vésico-urétéral









## Le rein et le métabolisme

A l'instar d'autres organes « généreux » sur les plans métabolique, biochimique et endocrinien ( on peut notamment citer le foie et les poumons ), le tissu rénal a un rôle capital dans les étapes intermédiaires et primaires concernant la régulation :

- de la tension artérielle ;
- du pH sanguin ;
- l'excrétion de produits de dégradation du métabolisme ;
- de la production de l'hémoglobine ;
- du capital hydrique et électrolytique ;
- de capital phospho-calcique ;
- des hormones suivantes : erythropoïétine, hormone de croissance, insuline, parathormone ;
- de l'homéostasie des acide aminés sanguins et du glucose ;
- de l'homeostasie de la vitamine D ;
- de l'homéostasie de l'albumine ;
- de l'homéostasie de l'urée, du NH<sub>4</sub> ;

De plus, sur le plan pharmacologique, il est le siège de l'excrétion de nombreuses molécules.

Ainsi, cet organe qui représente 1% du poids corporel ( le poumon aussi, le cœur lui faisant 0.4 %, le poumon 4 % ), lorsqu'il est atteint de manière aiguë ou chronique, ne pourra assurer ces fonctions.



## Endocrine dysfunction in the nephrotic syndrome

### INTRODUCTION –

The nephrotic syndrome is characterized by a marked increase in the glomerular permeability to macromolecules. The associated urinary losses of albumin and hormone binding-proteins are responsible for many of the metabolic derangements and endocrine abnormalities in these patients.

This topic review will emphasize the alterations in thyroid, vitamin D, and calcium metabolism. The effects on lipid metabolism are discussed elsewhere.

### THYROID FUNCTION TESTS –

Thyroid function tests reveal variable results in the nephrotic syndrome, primarily depending upon the level of glomerular filtration. In addition, other factors frequently present in the nephrotic syndrome, such as hypoalbuminemia, increased serum free fatty acid concentrations, and the administration of furosemide, can also affect thyroid function tests.

### Relatively normal glomerular filtration rate –

Urinary losses of thyroxine (T4)-binding globulin (TBG) and other thyroid hormone binding proteins (transthyretin and albumin) and the T4 bound to them result in a low total T4 concentrations in approximately 50 percent of nephrotic patients with a relatively normal glomerular filtration rate (GFR). Serum triiodothyronine (T3) concentrations may also be low, due also to decreased binding. There is often a good correlation between the serum T4 and T3 and the serum albumin concentration. Serum reverse T3 (rT3) concentrations are also low.

Despite these changes, nephrotic patients are usually clinically euthyroid:

- The physiologically important serum free T4 and T3 concentrations, as are serum thyrotropin (TSH) concentrations.
- The serum T3/T4 ratio is typically normal, suggesting no impairment in the conversion of T4 to T3 and therefore a normal rate of production of T3.

As a result, thyroid hormone replacement is not typically required in these patients. However, occasional patients with nephrotic syndrome who have limited thyroid reserve or are taking fixed doses of T4 may become hypothyroid due to loss of T4 in the urine.

### Renal failure –

When renal failure complicates the nephrotic syndrome, the thyroid function test abnormalities are often more severe than when either renal failure or the

nephrotic syndrome is present alone. If hypothyroidism is suspected clinically in such a patient, serum TSH should be measured.

### Effect of glucocorticoids –

Glucocorticoids, given to treat the nephrotic syndrome, can cause a small reduction in TSH secretion and inhibit the peripheral conversion of T4 to T3. The net effect may be persistently low serum T3 and basal serum TSH concentrations, and a rise in serum rT3 concentrations [10]. Thus, the serum free T4 concentrations may be the best marker of thyroid status. Patients with low serum free T4 concentrations probably should be treated as if they were hypothyroid.

### VITAMIN D AND CALCIUM METABOLISM –

The nephrotic syndrome is associated with urinary loss of vitamin D-binding protein (VDBP), a 59-kDa protein that is filtered more easily by nephrotic glomeruli. In serum, calcidiol (25-hydroxyvitamin D), the precursor of the most active metabolite calcitriol, is primarily bound to VDBP and is therefore also excreted in the urine. The net effect is a reduction in serum calcidiol concentrations, while those of calcitriol are normal or reduced. However, the physiologically important serum free calcitriol concentration is usually normal, suggesting that reduced total concentrations are due to loss of hormone bound to VDBP.

The physiologic consequences of these changes in vitamin D metabolism on calcium homeostasis are uncertain. Hypocalcemia is a common finding in the nephrotic syndrome, due primarily to hypoalbuminemia-induced reduction in calcium binding to albumin. In general, the serum total calcium concentration will fall approximately 0.8 mg/dL (0.2 mmol/L) for every 1 g/dL (10 g/L) reduction in serum albumin concentration. A low serum total calcium concentration induced by hypoalbuminemia does not affect the physiologically important free (or ionized) calcium concentration. The measured serum calcium concentration can be corrected for the presence of hypoalbuminemia from the following equation:

$$\text{Corrected [Ca]} = \text{Measured total [Ca]} + 0.8 \times (4.5 - [\text{alb}])$$

where the serum calcium and albumin concentrations are measured in units of mg/dL and g/dL, respectively. Thus, if the measured values are 7.6 mg/dL and 2.5 g/dL:

$$\text{Corrected [Ca]} = 7.6 + 0.8 \times 2 = 9.2 \text{ mg/dL}$$

A subset of patients has been reported with hypocalcemia out of proportion to hypoalbuminemia, due to low serum calcitriol concentrations and perhaps increased fecal calcium losses. These patients have a decline in ionized calcium concentrations and a secondary elevation in serum parathyroid hormone (PTH) concentrations. The hyperparathyroidism can then lead to bone disease characterized by mixed osteomalacia and osteitis fibrosa.

The frequency with which true hypocalcemia and bone disease occurs in the nephrotic syndrome is unclear, as many investigators have found relatively normal

calcium and bone metabolism. One report, for example, evaluated six adults with the nephrotic syndrome and normal renal function. Although serum calcidiol concentrations were reduced, the serum ionized calcium, calcitriol, and PTH concentrations were normal and there was no histologic evidence of bone disease. Other investigators have also noted normal intestinal calcium absorption and bone histology.

In summary, only a subset of patients with the nephrotic syndrome develop clinically important abnormalities in vitamin D, calcium, and bone metabolism. Suggested predisposing factors include increasing age, prolonged duration of disease, renal insufficiency, marked proteinuria, and glucocorticoid therapy [10]. Another possibility which has been demonstrated in experimental animals is impaired production of calcitriol due to tubular damage induced by heavy proteinuria.

#### **Treatment –**

Vitamin D replacement therapy is not routinely recommended in patients with the nephrotic syndrome. It may, however, be beneficial in patients with unremitting or relapsing nephrotic syndrome who have persistent reductions in serum ionized calcium concentrations and/or of abnormal bone histology.

The optimal evaluation of calcium and vitamin D metabolism in patients with the nephrotic syndrome is uncertain. We measure serum ionized calcium if the patient has symptoms of hypocalcemia or a low corrected serum calcium concentration from the above formula; measurements of serum PTH also may be useful.

If vitamin D is given, oral therapy is probably sufficient. Studies in experimental animals with the nephrotic syndrome have found that calcidiol absorption is normal. Similar findings have been noted in humans. In one study, for example, oral administration of calcidiol to nephrotic patients resulted in sustained normalization of the serum calcidiol concentrations and, if renal function was normal, calcitriol; these changes were accompanied by correction of the low serum ionized calcium concentrations and of secondary hyperparathyroidism [25].

Patients with the nephrotic syndrome who develop chronic renal failure will often be at an increased risk for vitamin D-related bone disease due to the associated reduction in calcitriol synthesis. This is discussed separately.

The effects of the chronic administration of glucocorticoids on bone mineral density in children with the nephrotic syndrome are discussed in detail separately.

#### **GLUCOCORTICOID METABOLISM –**

Cortisol-binding globulin also is lost in the urine of nephrotic patients, and serum cortisol concentrations may be reduced. As with T<sub>4</sub>, however, the percentage of unbound cortisol is increased, serum free cortisol concentrations are normal, and symptomatic hypocortisolism does not occur.

**ANEMIA –**

Despite normal renal function, anemia may develop in patients with nephrotic syndrome due to both decreased erythropoietin synthesis and loss of the protein in the urine. Such patients appear to respond to the administration of erythropoietin.

**Drugs affecting thyroid function or function tests****Drugs causing hypothyroidism**

Inhibition of thyroid hormone synthesis and/or release - thionamides, lithium, perchlorate, aminoglutethimide, thalidomide, and iodine and iodine-containing drugs including amiodarone, radiographic agents, expectorants (Organidin, Combid), kelp tablets, potassium iodine solutions (SSKI), Betadine douches, topical antiseptics

Decreased absorption of T4 - cholestyramine, colestipol, aluminum hydroxide, calcium carbonate, sucralfate, iron sulfate, raloxifene, omeprazole, lansoprazole, and possibly other medications that impair acid secretion, sevelemer, and chromium; malabsorption syndromes can also diminish T4 absorption

Immunedysregulation - interferon-alfa, interleukin-2

Suppression of TSH - dopamine

Possible destructive thyroiditis - sunitinib

Increased T4 clearance and suppression of TSH - bexarotene

**Drugs causing hyperthyroidism**

Stimulation of thyroid hormone synthesis and/or release - iodine, amiodarone

Immunedysregulation - interferon-alfa, interleukin-2, denileukin diftitox

**Drugs causing abnormal thyroid function tests without thyroid dysfunction**

Low serum TBG - androgens, danazol, glucocorticoids, slow-release niacin (nicotinic acid), l-asparaginase

High serum TBG - estrogens, tamoxifen, raloxifene, methadone, 5-fluouracil, clofibrate, heroin, mitotane

Decreased T4 binding to TBG - salicylates, salsalate, furosemide, heparin (via free fatty acids), certain NSAIDs

Increased T4 clearance - phenytoin, carbamazepine, rifampin, phenobarbital

Suppression of TSH secretion- dobutamine, glucocorticoids, octreotide

Impaired conversion of T4 to T3 - amiodarone, glucocorticoids, contrast agents for oral cholecystography (eg, iopanoic acid), propylthiouracil, propranolol, nadol

## Growth hormone metabolism in chronic kidney disease

### INTRODUCTION –

Progression to end-stage renal disease is associated with a variety of abnormalities in growth hormone regulation, including changes in its plasma concentration, in the regulation of its release, and in end-organ responsiveness. As an example, the plasma growth hormone concentration is commonly elevated in chronic kidney disease due to the interplay of several factors:

Decreased renal clearance appears to play a major role in the genesis of this problem, since filtered growth hormone is normally reabsorbed in and metabolized by the proximal tubule.

Enhanced growth hormone secretion also may contribute to the rise in plasma levels, although it is likely to be of lesser importance. Children with end-stage renal disease have an increase in the number of secretory bursts of growth hormone when compared to children with normal renal function. Why this occurs is not clear, but protein-calorie malnutrition and stress may play a role.

Plasma growth hormone levels fall to low-normal values after the institution of maintenance dialysis, an effect that may be mediated in part by acetate (which has now been largely replaced by bicarbonate) in the dialysis bath [5]. For reasons that are not well understood, the administration of recombinant human erythropoietin also leads to a reduction in the basal concentration of growth hormone.

### REGULATION OF GROWTH HORMONE RELEASE –

A number of observations suggest that the hypothalamic-pituitary regulation of growth hormone is perturbed in chronic kidney disease. As an example, normal individuals suppress growth hormone release in response to induced hyperglycemia; in contrast, glucose induces a paradoxical rise in growth hormone levels in advanced renal failure. In addition, insulin-induced hypoglycemia, which is a potent stimulus to growth hormone release in normal subjects, elicits a blunted response in chronic kidney disease patients.

The response to factors other than glucose also may be altered. Thyrotropin-releasing hormone stimulates growth hormone release in uremic patients, but has little or no effect in normals. This abnormal response can be abolished with either acute or chronic administration of erythropoietin.

The factors responsible for the abnormal growth hormone regulation in chronic kidney disease are incompletely understood. Impaired hypothalamic control appears to be of primary importance. Uremic rats, in comparison to controls, have a normal growth hormone secretory response to growth hormone-releasing hormone (GHRH). However, hypothalamic GHRH mRNA levels are reduced.

### CLINICAL IMPORTANCE –

The physiologic significance of elevated growth hormone levels in chronic kidney disease is not clear. Although early studies suggested an etiologic link to the

glucose intolerance that is commonly present in this setting, abnormal carbohydrate metabolism appears to be independent of growth hormone secretion. As an example, hemodialysis improves carbohydrate handling without correcting the increased plasma growth hormone concentration.

The relationship between altered growth hormone metabolism and growth retardation in children with chronic kidney disease has also received a great deal of interest. Since circulating growth hormone levels are elevated, it has been suggested that uremic individuals may have end-organ resistance. This hypothesis is supported by the observations in uremic rats that the number of growth hormone receptors, hepatic growth hormone receptor mRNA, and chondrocyte responsiveness to growth hormone and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) are reduced. Both decreased nutritional intake (which is common in advancing renal failure) and a circulating factor appear to contribute to the decrease in growth hormone receptor density.

The plasma concentration of growth hormone binding protein is also increased in renal failure. Growth hormone binding protein may contribute to growth hormone resistance by effectively competing with the receptor for ligand binding since it contains identical amino acid sequences to those in the receptor's extracellular binding domain. Growth hormone binding protein may in fact arise by proteolytic cleavage of the growth hormone receptor.

In order to document that there is direct end-organ resistance to both growth hormone and IGF-1 that is independent of circulating inhibitors, one study compared the growth response of epiphyseal chondrocytes isolated from chronic kidney disease and control rats. In this study, chondrocytes from rats with chronic kidney disease that were grown in normal rat serum, fetal calf serum, or serum free conditions all demonstrated a reduced growth response. The resistance was specific for the growth hormone/IGF system since other cytokines such as fibroblast growth factor and transforming growth factor beta elicited growth responses comparable to that seen in control cells.

In animal models of renal failure, growth hormone resistance can be partially overcome by the administration of large doses of recombinant growth hormone. In this setting, there is an elevation in the plasma level of IGF-1, improved growth, and an increase in the width of the tibial epiphyseal growth plate. The last effect is preferentially localized to the more mature chondrocytes in the hypertrophic zone instead of the immature chondrocytes in the proliferating zone. An increase in the abundance of IGF-I mRNA is seen in both zones.

These results are consistent with the observation that administration of recombinant IGF-1 also stimulates growth in an animal model of renal failure. The growth promoting effects of recombinant growth hormone and recombinant IGF-1 are additive when they are given together.

An increasing number of studies in children with renal insufficiency suggest a similar response occurs in humans as supraphysiologic doses of recombinant human growth hormone can lead to increased growth that may allow attainment of normal adult height. In addition, treatment of children with recombinant growth hormone appears to be safe. Studies to date have shown no evidence of

increased risk of malignancy, accelerated loss of residual renal function, or worsening of metabolic bone disease.

### **Somatomedins –**

Somatomedins are thought to mediate the actions of growth hormone on skeletal tissue; as a result, a number of studies have examined their role in explaining the growth failure of chronic kidney disease. The somatomedins are a family of growth hormone-dependent, insulin-like growth factors that circulate in plasma in association with specific binding proteins. The steady state levels of IGF-1 mRNA are diminished in the uremic state and fail to rise significantly after the administration of exogenous growth hormone due a defect at the transcriptional level.

Decreased caloric intake and the metabolic acidosis associated with chronic kidney disease also may contribute to the peripheral growth hormone resistance. As an example, experimental studies have demonstrated that metabolic acidosis (without renal failure) reduces both hepatic IGF-1 gene expression and hepatic mRNA for the growth hormone receptor.

Despite the reduction in synthesis, plasma somatomedin levels (measured by radioimmunoassay) are usually normal or elevated in uremic patients. In particular, IGF-2 levels may be increased by as much as fourfold due primarily to decreased renal clearance. When measured by bioassay, however, circulating somatomedin activity has typically been low. The apparent discrepancy between this observation and the normal plasma levels by radioimmunoassay appears to reflect the accumulation of a circulating peptide inhibitor that is normally cleared by the kidney. As mentioned previously, there is also direct end-organ resistance to the effects of IGF-1 independent of circulating inhibitors.

In addition, quantitative and qualitative abnormalities in the IGF binding proteins (IGFBPs) may contribute to the decreased bioactivity of IGF-1. Plasma levels of IGFBP-1, IGFBP-2, IGFBP-4, and IGFBP-6 are increased two to three fold in advanced renal failure while the concentration of IGFBP-3, the most abundant circulating IGFBP, is typically normal. However, some of the IGFBP-3 may be qualitatively abnormal due to accumulation of unsaturated low-molecular weight forms of this protein which may in turn lead to a decrease in bioactive IGF-1.

The extent to which abnormal somatomedin metabolism contributes to disturbed growth in uremia remains to be established.

## Metabolism of vitamin D

### INTRODUCTION –

Very few foods contain vitamin D (fatty fish livers are the exception) and dermal synthesis is the major source of the vitamin. Vitamin D3 (cholecalciferol) is synthesized nonenzymatically in skin from 7-dehydrocholesterol during exposure to the ultraviolet rays in sunlight. This system is exceedingly efficient and it is estimated that brief casual exposure of the arms and face is equivalent to ingestion of 200 international units per day.

Infants, disabled persons and the elderly may have inadequate sun exposure, while the skin of those older than 70 years of age also does not convert vitamin D effectively. In addition, at northern latitudes, there is not enough radiation to convert vitamin D, particularly during the winter. For these reasons (in the United States), milk, infant formula, breakfast cereals, and some other foods have been fortified with synthetic vitamin D2 (ergocalciferol) or vitamin D3. However, strict vegetarians who do not eat fish are at risk of vitamin D deficiency in the winter unless vitamin D supplements are included in the diet.

### METABOLISM OF VITAMIN D –

Dietary vitamin D is absorbed in the small intestine as a fat soluble vitamin incorporated into chylomicrons. It travels to the liver, bound to vitamin D-binding protein and in continued association with chylomicrons and lipoproteins, where it and endogenously synthesized vitamin D3 are metabolized. The hepatic enzyme 25-hydroxylase places a hydroxyl group in the 25 position of the vitamin D molecule, resulting in the formation of 25-hydroxyvitamin D or calcidiol.

The association of oral vitamin D with chylomicra and lipoproteins permits more rapid hepatic delivery when compared to endogenously synthesized or parenterally administered hormone, which circulates exclusively on vitamin D-binding protein. This difference results in a rapid but less sustained increase in plasma calcidiol levels obtained with oral as opposed to parenteral administration

Calcidiol has activity at bone and intestine, but is only about 1 percent as potent as the final hormone, calcitriol or 1,25-dihydroxyvitamin D. There is some feedback regulation of the hepatic 25-hydroxylase, but it is insufficient to prevent vitamin D intoxication following the ingestion of large amounts of vitamin D. The liver is the usual storage system for vitamin D with a half-life of approximately 14 days. When large amounts of vitamin D are ingested, much of the excess vitamin D is stored in adipose tissue. As these sites become saturated, the vitamin D remains in serum and is converted to toxic levels of calcidiol. The liver also has the capacity to metabolize 25-hydroxyvitamin D to inactive metabolites. This is accomplished by the P-450 system and is enhanced by alcohol, barbiturates, and phenytoin.

Calcidiol produced by the liver enters the circulation and travels to the kidney, again bound to vitamin D binding protein. This protein has a single binding site which binds vitamin D and all of its metabolites. Only 3 to 5 percent of the total circulating binding sites are normally occupied; as a result, this protein is not



rate-limiting in vitamin D metabolism unless large amounts are lost in the urine as in the nephrotic syndrome.

In the tubule, entry of the filtered calcidiol-vitamin D binding protein complex into the cells is facilitated by receptor-mediated endocytosis [9]. At least two proteins working in tandem are involved in this process: cubilin, which, in the intestine, is the receptor for the intrinsic factor-vitamin B12 complex, and megalin. Deficiency of either of these proteins results in increased calcidiol excretion in the urine and, at least in experimental models, calcitriol deficiency and bone disease.

Within the tubular cell, calcidiol is released from the binding protein. The renal tubular cells contain two enzymes (1-alpha-hydroxylase and 24-alpha-hydroxylase) that can further hydroxylate calcidiol, producing 1,25 dihydroxyvitamin D (calcitriol), the most active form of vitamin D, or 24,25-dihydroxyvitamin D, an inactive metabolite. Both enzymes are members of the P-450 system. Studies in vitamin D-deficient animals suggest that the proximal tubule is the important site of synthesis. In contrast, studies in the normal human kidney indicate that the distal nephron is the predominant site of 1-alpha-hydroxylase expression under conditions of vitamin D sufficiency.

The plasma calcitriol concentration is a function both of the availability of calcidiol and of the activities of the renal enzymes 1-alpha-hydroxylase and 24-alpha-hydroxylase. The 1-alpha-hydroxylase enzyme is primarily regulated by three factors:

- Parathyroid hormone (PTH)
- Plasma phosphate concentration
- Plasma calcitriol concentration [14]

Increased PTH secretion (most often due to a fall in the plasma calcium concentration) and hypophosphatemia stimulate the enzyme and enhance calcitriol production. The importance of low phosphate concentrations is suggested by the finding of markedly increased levels of 1-alpha-hydroxylase messenger RNA in mice with renal phosphate wasting and hypophosphatemia due to the targeted inactivation of the sodium-phosphate cotransporter gene.

Calcitriol synthesis may also be modulated by vitamin D receptors on the cell surface; downregulation of these receptors may play an important role in regulating vitamin D activation.

Calcitriol production by the kidney is also regulated by fibroblast growth factor 23 (FGF23), a phosphaturic hormone. Impaired degradation of this hormone results in the abnormalities associated with autosomal dominant hypophosphatemic rickets. Experimental data suggest that FGF 23 may have a function opposite to calcitriol to help maintain phosphate homeostasis.

Both calcitriol and calcidiol are degraded in part by being hydroxylated at the 24-position by a 24-hydroxylase. The activity of the 24-hydroxylase gene is increased by calcitriol (which therefore promotes its own inactivation) and reduced by PTH (thereby allowing more active hormone to be formed).

#### **FUNCTIONS OF CALCITRIOL –**

Calcitriol binds to intracellular receptors in target tissues and regulates gene transcription. It appears to function through a single vitamin D receptor (VDR). The receptor is a member of the class II steroid hormone receptor, and is closely related to the retinoic acid receptor and the thyroid hormone receptor. Its most important biological action is to promote enterocyte differentiation and the intestinal absorption of calcium. Other effects include a lesser stimulation of intestinal phosphate absorption, direct suppression of PTH release from the parathyroid gland, regulation of osteoblast function, and permissively allowing PTH-induced osteoclast activation and bone resorption. Through these actions, calcitriol contributes to the maintenance of normal plasma concentrations of calcium and phosphate, thereby allowing mineralization of newly formed bone to take place and preventing symptomatic hypocalcemia or hypophosphatemia.

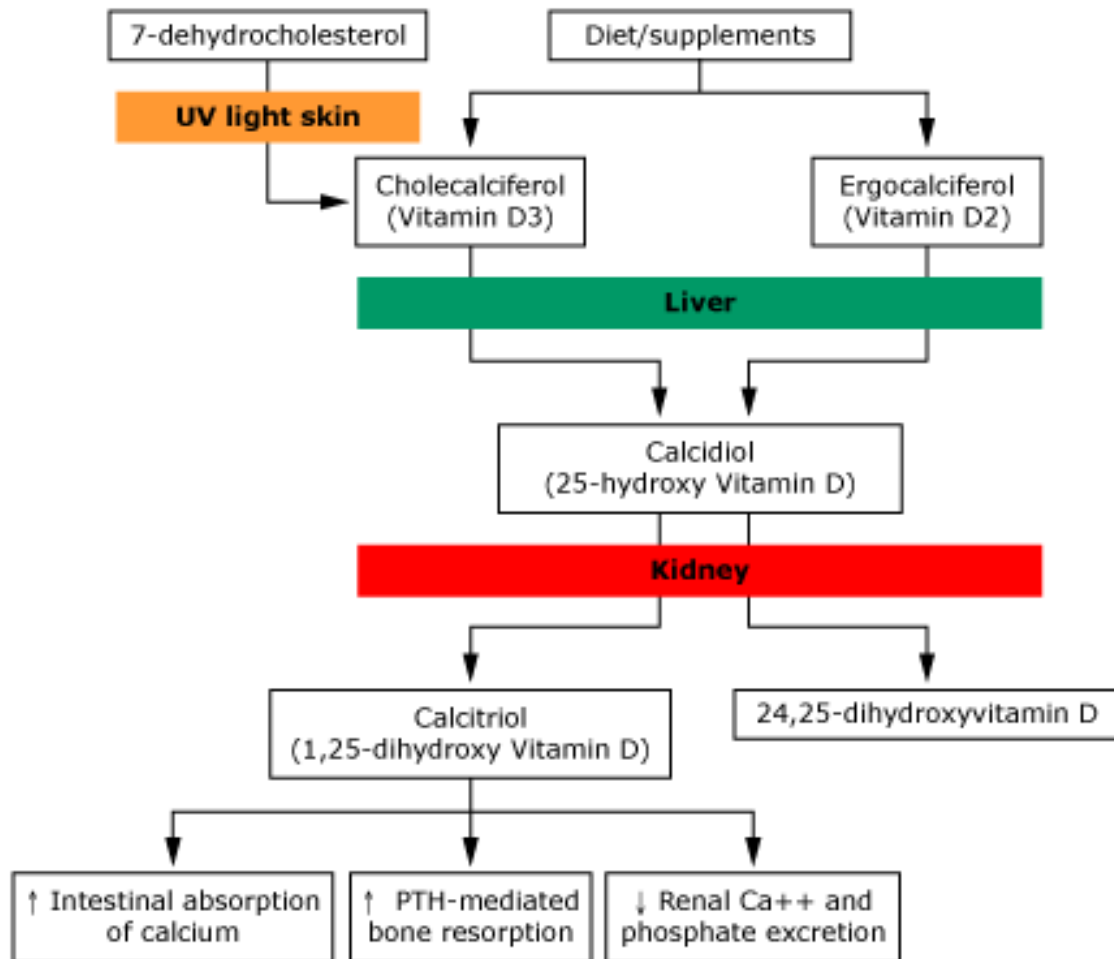
The importance of calcitriol in mineral metabolism is illustrated by the findings that can occur in hypervitaminosis D (hypercalcemia) and vitamin D deficiency (hypocalcemia, hypophosphatemia, and rickets or osteomalacia).

#### **Other actions –**

Calcitriol has other important actions, including regulation of hematopoietic cell and probably muscle cell function. Its immunomodulatory activity may explain why calcitriol can also be synthesized by macrophages and why increased calcitriol levels and hypercalcemia can be seen in patients with granulomatous diseases such as sarcoidosis and tuberculosis.

GRAPHICS

Pathways of vitamin D synthesis



Metabolic activation of vitamin D to calcitriol and its effects on calcium and phosphate homeostasis. The result is an increase in the serum calcium and phosphate concentrations.

Parathyroid and mineral metabolism after renal transplantation

## INTRODUCTION –

Chronic kidney disease is associated with a cascade of events that adversely affect mineral metabolism and lead to renal osteodystrophy. Included in this group are initial phosphate retention, secondary hyperparathyroidism, decreased synthesis of calcitriol, and the accumulation of  $\beta$ 2-microglobulin and/or aluminum.

Successful renal transplantation, by normalizing urinary phosphate and  $\beta$ 2-microglobulin excretion and renal calcitriol production, reverses many of these abnormalities in mineral and bone metabolism, including:

- A fall in the plasma phosphate concentration to normal
- A reduction in plasma PTH levels
- A decrease in plasma alkaline phosphatase levels, indicative of less bone resorption
- Mobilization of soft tissue calcifications, as correction of hyperphosphatemia markedly lowers the calcium-phosphate product
- Improvement in aluminum bone disease
- Prevention of progression of amyloid osteodystrophy

However, the degree of improvement is frequently incomplete. The primary abnormalities that can persist after transplantation are hyperparathyroidism, aluminum and beta2-microglobulin accumulation, and diabetic bone disease. In addition, osteopenia and osteonecrosis are an important cause of long-term morbidity in transplant recipients.

Parathyroid and mineral metabolism after renal transplantation will be reviewed here. The related issue of osteoporosis after solid organ transplantation in general is discussed separately.

## PERSISTENT HYPERPARATHYROIDISM AND HYPERCALCEMIA –

Persistent hyperparathyroidism can be observed after renal transplantation. Some have reported that the incidence is approximately 30 to 50 percent. The development of hypercalcemia correlates with the duration of dialysis and parathyroid gland size, and appears to be secondary to hyperplasia of the parathyroid glands [8]. The degree of parathyroid hyperplasia can be so great in this setting that, although the parathyroid glands involute after transplantation, this process takes a few months (if mild) to several years to reach completion.

An additional factor that can contribute to persistent hyperparathyroidism is nodular transformation to monoclonal growth, which is more likely to occur in

areas of reduced vitamin D receptor density. In this setting, the polyclonal glands would gradually regress, resulting in a discrete parathyroid adenoma.

In addition to hyperparathyroidism, other factors can also contribute to an elevation in the plasma calcium concentration:

- Resorption of soft tissue calcium phosphate deposits, which is often associated with persistent hyperphosphatemia (see below).
- Normalization of calcitriol production, which both increases the PTH effect on bone and directly enhances intestinal calcium absorption).
- Enhanced tubular calcium resorption.
- To a lesser degree, a rise in the plasma albumin concentration (due to better nutrition). This will raise the total plasma calcium concentration via increased binding, but will have no effect on the physiologically important free or ionized calcium concentration.

In those patients who develop hypercalcemia, the plasma calcium concentration frequently begins to rise in the first 10 days after transplantation; however, this response can be delayed for six months or more. In some cases, acute severe hypercalcemia (plasma calcium concentration above 12.5 mg/dL [3.1 mmol/L]) occurs soon after transplantation, and can cause acute allograft dysfunction and rarely calciphylaxis in which vascular calcification can lead to local ischemic necrosis.

These patients typically have preexisting severe secondary hyperparathyroidism. Fortunately, this form of marked hypercalcemia is less frequent at the present time, due to improved management of phosphate and vitamin D balance in patients with chronic renal failure and those on dialysis.

### Treatment –

Patients with persistent hyperparathyroidism are generally asymptomatic and the hypercalcemia usually resolves spontaneously over a period of six months to as long as two to three years. As a result, conservative therapy with oral phosphate supplementation (as necessary) is usually sufficient until plasma PTH levels are low enough to normalize phosphate and calcium balance.

There are two major indications for parathyroidectomy in these patients: severe symptomatic hypercalcemia, usually occurring in the early posttransplant period; and persistent, marked hypercalcemia. There are, however, complications that can result from parathyroid surgery, including hypocalcemia (that may be refractory to usual therapy) and low-turnover or adynamic bone disease.

In dialysis patients, an alternative approach to reducing PTH secretion while minimizing hypercalcemia is the administration of the calcimimetic cinacalcet.

By comparison, the safety and efficacy of cinacalcet in stable renal transplant patients with persistent hyperparathyroidism is unclear. In the few studies that have evaluated this issue, cinacalcet significantly lowered PTH levels in some reports, while all studies found that serum calcium concentration normalized. The agent was reportedly well-tolerated, although gastrointestinal intolerance has been observed.

However, these preliminary reports have several limitations, including the lack of controls, small number of patients, and short period of study. Prospective controlled studies in a large number of patients are therefore required to better understand the efficacy and adverse effects of cinacalcet in renal transplant recipients.

#### **ALUMINUM TOXICITY –**

Renal transplantation quickly reverses factors leading to aluminum accumulation. Osteomalacia is the type of renal osteodystrophy most often caused by aluminum excess; however, with the reduced use of aluminum, its prevalence has markedly decreased. (See "Aluminum toxicity in end-stage renal disease").

#### **HYPOPHOSPHATEMIA –**

Persistent hypophosphatemia is primarily induced by phosphate wasting in the urine due both to hyperparathyroidism and to PTH-independent pathways. One such pathway appears to be increased FGF-23 (eg, fibroblast growth factor-23) levels, which can accumulate in chronic renal failure . Markedly elevated FGF-23 levels may result in phosphaturia post-transplant.

Plasma phosphate levels below 1.0 to 1.5 mg/dL (0.32 to 0.48 mmol/L) can cause muscle weakness and possibly osteomalacia (although the latter has not been a consistent finding).

#### **Treatment –**

Treatment generally consists of phosphate supplementation. One important exception is the patient with significant persistent hyperparathyroidism as detected by elevated plasma intact PTH levels. In this setting, the administration of phosphate can exacerbate the hyperparathyroidism (particularly in patients who are not hypercalcemic), in part by complexing with calcium and lowering intestinal calcium absorption.

Dipyridamole enhances renal tubular phosphate reabsorption in animals and humans. In a preliminary study, the administration of dipyridamole successfully elevated serum phosphate levels in hypophosphatemic renal transplant recipients after three weeks of therapy (1.94 to 2.73 mg/dL).

#### **DIALYSIS-RELATED AMYLOIDOSIS –**

Dialysis-related amyloidosis is primarily induced by  $\beta$ 2-microglobulin deposition as amyloid fibrils. The articular symptoms associated with disorder rapidly improve after renal transplantation. New cystic lesions are unusual, but resolution of existing cysts is rare.

## POSTTRANSPLANT BONE DISEASE –

Osteopenia and osteonecrosis (avascular necrosis), the two major osseous complications of renal transplantation, cause important long-term morbidity in renal transplant recipients. Multiple factors appear to contribute to these disorders, including persistent uremia-induced abnormalities in calcium homeostasis and acquired defects in mineral metabolism induced by immunosuppressive medications. This has also been associated with both high and low serum PTH levels.

**Osteopenia** – Prospective studies have demonstrated that bone loss occurs early and rapidly following transplantation of the kidney and other organs. The loss is principally due to a reduction in trabecular bone disease, although cortical bone may also be affected.

One report, for example, evaluated bone mineral density and bone histology in 20 living related donor renal transplant recipients treated with azathioprine, cyclosporine and low dose prednisone. These patients lost 6.8 percent of their initial bone mass during the first six months and developed a low-turnover bone disorder resembling that induced by glucocorticoids. By 18 months, bone loss had decreased 9.0 percent from baseline and 60 percent of the patients had bone marrow density below the fracture threshold. Similar findings were noted in a prospective evaluation of predominantly deceased donor renal transplant recipients: bone loss occurred at the rate of 1.6 percent per month during the first five months following transplantation.

After this early period, bone loss continues in most patients although at a slower rate. One longitudinal study, for example, performed repeat bone density measurements in 70 renal transplant recipients with a mean time of 8.1 years after transplantation. The mean rate of bone loss was 1.7 percent per year.

The development of osteopenia places the patient at increased risk for pathologic fractures. Data suggests that the location of the fractures may be either peripheral or central, with some evidence suggesting a higher incidence at peripheral locations (such as hands, ankles, and feet).

**Pathogenesis** – Posttransplant bone loss involves both preexisting risk factors (such as hyperparathyroidism) and the adverse effects of immunosuppressive therapy. Glucocorticoid-induced suppression of bone formation is the most important factor in the genesis of early and long-term bone loss.

Steroids are directly toxic to osteoblasts and lead to increased osteoclast activity . They also have other effects that promote calcium loss and the development of osteopenia. These include decreased calcium absorption in the gut, reduced gonadal hormone production, diminished insulin-like growth factor-1 production, decreased sensitivity to PTH, increased in receptor activator of NFkappa beta ligand (RANKL), increased osteoclastogenesis.

The effects of preexisting hyperparathyroidism on the rate of bone loss has not been clarified, but could contribute to the excessive loss of cancellous bone. On the other hand, the resolution of hyperparathyroidism following transplantation, may result in increased cortical bone density.

Cyclosporine also may contribute to bone loss, especially in long-term survivors and in subjects treated only with cyclosporine. Clinically, although cyclosporine has been associated with bone loss, cyclosporine utilized in a corticosteroid-free regimen was not associated with significant bone loss.

Tacrolimus, another calcineurin inhibitor, also causes osteopenia in rats. Limited data is available concerning the clinical effect of tacrolimus on bone, with one study showing no difference in bone loss with cyclosporine versus tacrolimus. Some limited evidence suggests that the ability to possibly use decreased amounts of corticosteroids with tacrolimus, versus that administered with cyclosporine, may result in increased bone mineral density among treated patients.

**Prevention** – Different therapies have been evaluated to prevent bone loss in the renal transplant recipient. The major agents that have been assessed are vitamin D metabolites, antiresorptive agents, and calcitonin. Corticosteroid withdrawal is another strategy. This is discussed in detail separately.

There is a relative paucity of data concerning the effectiveness of prophylactic therapy using vitamin D metabolites. In one study, 111 renal transplant recipients were randomly assigned to either no treatment or active therapy with vitamin D (0.25 µg/day) plus calcium (1000 mg/day). Patients were evaluated at zero, one, three, and six months after transplant using laboratory parameters and densitometry. During the first three months, a significant decrease in bone mineral density was observed in both groups. However, between the third and sixth months, the active therapy group had a slight recovery of bone loss, while the no treatment group exhibited continued decreases in bone density (total bone loss at six months of 2.6 and 5.0 percent for active and no treatment, respectively). Another study, however, found that the addition of vitamin D to calcium provided no significant additional benefit than calcium alone.

By comparison, there is consistent evidence that antiresorptive agents effectively prevent and/or treat bone loss in this setting. This was best shown in a 2006 meta-analysis that evaluated five studies that involved 180 patients. Bisphosphonates reduced bone mineral density declines at the lumbar spine (0.06 g/cm<sup>2</sup>, 95% CI 0.05 to 0.08 g/cm<sup>2</sup>) and at the femoral neck (0.05 g/cm<sup>2</sup>, 95% CI 0.00 to 0.11 g/cm<sup>2</sup>) within 6 to 12 months post-transplantation.

Despite these benefits, it is unclear whether antiresorptive therapy reduces the number of fractures since the pathogenesis of bone disease in solid organ recipients differs from that in patients with typical osteoporosis. As previously mentioned, most fractures in transplant patients occur in the appendicular skeleton (particularly the feet and ankles), while the axial skeleton and trabecular bone sites are most commonly involved in individuals with typical osteoporosis.

Furthermore, since renal transplant recipients also suffer from an adynamic or low turnover bone lesion, the addition of agents that suppress bone remodeling may not improve the mechanical integrity of bone. This was shown in a study of 72 new renal transplant recipients who were randomly assigned to either pamidronate with vitamin D plus calcium or only vitamin D plus calcium. At six months, adynamic bone disease was observed in all patients receiving



pamidronate compared to 50 percent in the control group. Thus, in addition to decreasing bone resorption, stimulation of bone formation is also desirable. However, medications to achieve this goal are not currently available.

A 2005 systematic review of randomized control trials was performed to better understand the efficacy of different interventions to help prevent bone disease in kidney transplant recipients. Twenty three eligible trials with 1209 patients were studied. Agents commonly studied were bisphosphonates, vitamin D analogues, with or without calcium, and calcitonin. The following results were reported:

- No reduction in risk for fracture was reported in any study.
- Compared with no treatment, improvements in bone mineral density at the lumbar spine were observed with bisphosphonates, vitamin D analogues, and calcitonin.
- Improvements in bone mineral density at the femoral neck were observed with bisphosphonates and vitamin D analogues versus no treatment. By comparison, one study found no relative benefit with calcitonin.

Somewhat similar findings as the 2005 systematic review were reported in a prospective study of 60 renal transplant recipients who were randomly assigned to alfacalcidol, calcitonin, alendronate, or a control group, with all patients also receiving oral calcium carbonate. At 12 months post-transplant, bone mineral density at the lumbar spine, femoral neck, and forearm had increased to a similar degree with all three agents, while it had decreased in the control group. These agents were well tolerated, although transient hypocalcemia was noted with alendronate and calcitonin.

**Monitoring and assessment of risk** – It is important to monitor bone mineral density in the renal transplant recipient. We suggest an initial assessment of the hip and spine prior to transplantation and at three months following transplantation using dual energy X-ray absorptiometry (DEXA).

Those subjects displaying rapid bone loss and/or a low initial bone density should be considered for treatment. In addition, other risk factors for future bone loss may influence therapeutic decisions, including:

- Low testosterone levels in males (which may be induced by glucocorticoids)
- Genetic predisposition – white race, small body habitus, positive family history
- Lifestyle factors, such as smoking and lack of exercise

- Impaired nutrition due, for example, to low dietary calcium intake or excess alcohol ingestion
- The degree of hyperparathyroidism and presence of diabetes mellitus
- Receiving a kidney/pancreas transplant

The K/DOQI guidelines has published guidelines concerning the evaluation and management of bone disease in renal transplant recipients. These include the following:

- DEXA scans should be obtained at time of transplant and one year and two years post-transplant
- If BMD t-score is equal to or less than -2 at the time of the transplant, or at subsequent evaluations, consideration should be given to therapy with bisphosphonates

The K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in CKD, as well as other K/DOQI guidelines, can be accessed through the National Kidney Foundation's web site at [www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines.cfm).

#### **Recommendations concerning prevention and treatment –**

Despite the lack of clear evidence as to the optimal approach to the management of posttransplant bone disease, we recommend that the following regimen be considered in all patients.

- An effort should be made to find the lowest prednisone dose compatible with graft survival. However, significant osteopenia has been observed with prednisone doses as low as 7.5 to 10 mg/day.
- Calcium supplementation (1000 mg per day) should be considered in nonhypercalcemic patients, since glucocorticoid therapy reduces intestinal calcium absorption.
- The administration of vitamin D analogs (such as calcitriol) can further improve calcium absorption but at a significant risk of hypercalcemia and hypercalciuria, both of which may have adverse effects on renal function.

- If bone loss is severe and/or rapid, and/or the patient has diabetes mellitus or has received a kidney/pancreas transplant, consideration should be given to the administration of antiresorptive agents, such as the bisphosphonates (eg, pamidronate) or calcitonin, especially during the first six months after transplantation. Additional studies are needed before routine use of these agents can be recommended.
- Because of possible safety and tolerance issues, we treat only high-risk patients with calcitonin, 100 U subcutaneously daily for the first month then every other day for the first six months. Nasal calcitonin may provide a more acceptable alternative.
- **Osteonecrosis** – Osteonecrosis (avascular or ischemic necrosis) is probably the most debilitating of the musculoskeletal complications following transplantation. It is characterized by the noninfectious death of marrow cells and associated trabeculae and osteocytes. The weight bearing long bones are most often affected, particularly the femoral head. Osteonecrosis is usually multifocal with 50 to 70 percent of patients having more than one joint involved.

Previous studies suggested an incidence of approximately 15 percent within three years; however, the risk has decreased over the last several decades. In a historic cohort study of over 40,000 renal transplant recipients, the incidence of hospitalization due to osteonecrosis was 7 episodes/1000 person-years.

The pathogenesis of osteonecrosis is incompletely understood, but glucocorticoids are thought to play a central role. Increased intramarrow pressure, adipocyte hyperplasia, fat embolism, and microfractures leading to compromised vascular supply all may be involved in this disorder. It is unclear whether osteopenia and preexisting hyperparathyroidism are independent risk factors. In addition, the role of cyclosporine is also unclear, with some but not all studies showing an increased incidence with this agent.

The diagnosis of osteonecrosis is made on clinical grounds with radiographic confirmation. The most sensitive radiologic technique is magnetic resonance imaging (MRI) which shows a dark segment in the femoral head with a peripheral high intensity rim on T1 weighted images. MRI scanning should therefore be performed in any patient renal transplant recipient with persistent knee, shoulder, or hip pain. The plain radiograph is the least sensitive screening method, whereas bone scanning has an intermediate sensitivity.

The treatment of osteonecrosis is surgical as there is no proven medical therapy. Although steroids are pathogenetically important, reduction of the steroid dose has little therapeutic effect once osteonecrosis has developed. Many affected

patients will eventually require joint replacement, although, vascularized bone grafts and core decompression show some promise when used in the early stages of the disease process.

**Bone pain and cyclosporine** – In addition to osteopenia and osteonecrosis, a different bone pain syndrome has been described that occurs in patients receiving cyclosporine (and perhaps tacrolimus ) and that is often temporally related to increased plasma cyclosporine levels. The mechanism by which this occurs and its possible relation to the development of osteonecrosis are not clear, but intraosseous vasoconstriction and hypertension may play a role. There are characteristic magnetic resonance imaging findings, which are consistent with edema/subclinical trauma. Calcium channel blockers (such as sustained release nifedipine, 30 to 60 mg before bedtime) appear to completely relieve the symptoms in most patients.

## Hypocalcémies du nourrisson et de l'enfant

L'hypocalcémie se définit biologiquement par une baisse du calcium total plasmatique au-dessous de 85 mg/litre chez le nourrisson et de 80 mg/litre chez le nouveau-né (calcémie  $\leq$  2 mmol pour mille).

Nous étudierons successivement :

- Les hypocalcémies néonatales
- Les hypocalcémies du nourrisson
- Les hypocalcémies du grand enfant
- Le mode de traitement

### 1 LES HYPOCALCEMIES NEONATALES

La symptomatologie clinique des hypocalcémies du nouveau-né est trompeuse et très variée. Ce polymorphisme explique les difficultés de diagnostic. Les différents signes doivent donc être bien connus et recherchés, leur association est fréquente.

#### 1.1 Etude clinique

##### 1.1.1 Les signes neurologiques sont au premier plan :

**1 - L'hyperexcitabilité généralisée** est caractérisée par un tremblement plus ou moins important, des trémulations fines, spontanées ou provoquées, intéressant les membres, la face, le menton, durant quelques secondes ; elles s'accompagnent de cris et d'une agitation importante. Le signe de Moro est particulièrement net.

**2 - Les troubles du tonus** sont représentés par l'hypertonie du tronc, de la nuque, avec rejet de la tête en arrière, et des membres. Elle peut être observée à l'inspection ou à l'examen ; dans d'autres cas, c'est une hypotonie qui est notée.

**3 - Les convulsions** sont fréquentes et peuvent revêtir tous les types (tonico-cloniques, généralisées, héli-convulsions ou état de mal).

##### 4 - Tension de la fontanelle

##### 1.1.2 Les signes respiratoires sont fréquents :

- gêne respiratoire avec cyanose,
- polypnée superficielle avec ou sans cyanose,
- accès de tachypnée avec respiration superficielle, véritable "flutter thoracique" entrecoupés par des pauses responsables parfois d'apnée avec cyanose,
- tableau de troubles respiratoires graves.

##### 1.1.3 Les signes cardio-vasculaires :

- soit simple tachycardie pouvant atteindre 200 pulsations/minute, accompagnée de cyanose et s'accompagnant d'une cardiomégalie,
- soit des cas de mort subite souvent décrits.

##### 1.1.4 Les signes digestifs :

- les vomissements sont fréquents et précoces, parfois précédés d'un refus de boire.

##### 1.1.5 Autres signes :

- des oedèmes transitoires.

##### 1.1.6 Les signes d'hyperexcitabilité neuro-musculaire

seront recherchés mais se révéleront souvent négatifs (pas de signes de Chvostek, ni de Lust, etc...).

#### 1.2 Biologie

- La calcémie est abaissée à des taux inférieurs à 80 mg/litre soit  $< 2$  mmol (taux physiologique des deux premiers jours de la vie). Des taux très bas (autour de 55 mg/litre, 48,5 mg/litre) peuvent être rencontrés.
- La phosphorémie est soit normale, soit augmentée et, dans ce cas, doit évoquer l'hypoparathyroïdie chronique si les valeurs sont constamment élevées.

### 1.3 Signes électriques

- les données de l'électroencéphalogramme sont variables et non spécifiques,
- l'électromyogramme peu réalisable à cet âge est presque toujours négatif,
- l'électrocardiogramme apporte des renseignements utiles au diagnostic : on note une tachycardie sinusale avec **allongement des QT** et une **onde T pointue et symétrique**. Le calcul de l'espace QT devra tenir compte de la fréquence cardiaque (pour un pouls à 120 par minute, l'espace QT normal est égal à 0,40 s). Il est bon de mesurer le rapport (aR aT/RR) qui se révèle supérieur à 0,42.

### 1.4 Diagnostic

Le diagnostic d'hypocalcémie suspecté par l'ensemble des signes cliniques doit être confirmé par le dosage de la calcémie.

Ces symptômes anormaux peuvent faire discuter une hypoglycémie néonatale, une méningite ou une hémorragie méningée.

### 1.5 Etiologie

Le nouveau-né qui ne reçoit aucun apport alimentaire présente une hypocalcémie physiologique. La calcémie s'abaisse les premiers jours pour se normaliser en une semaine environ.

#### 1.5.1 Facteurs aggravant et favorisant des hypocalcémies néonatales

On retrouve dans 80% des cas, les facteurs suivants :

- prématurité, hypotrophie, gémellarité,
- grossesses pathologiques (toxémie gravidique, placenta praevia),
- nouveau-né de mère diabétique (la prescription de calcium est systématique),
- difficultés d'accouchement :
  - travail anormalement prolongé,
  - traumatisme obstétrical,
  - césarienne.

- la transfusion d'échange : en apportant de grandes quantités de citrate, réduit le taux de calcium ionisé, d'où l'obligation d'injecter du gluconate de calcium pendant l'opération.

#### 1.5.2 Causes des hypocalcémies néonatales

##### 1.5.2.1 L'hypoparathyroïdie transitoire du nouveau-né (Balsan)

Il existerait un excès de phosphore endogène ou exogène qui, associé à une diminution de la capacité d'épuration rénale entraînerait une hyperphosphatémie. Cette hyperphosphatémie en l'absence de réponse parathyroïdienne adéquate provoque l'hypocalcémie. Ces phénomènes prendraient toute leur importance chez les nouveau-nés nourris au lait de vache après accouchements dystociques. La conséquence pratique est d'apporter un apport calorique très précoce et pauvre en phosphore.

##### 1.5.2.2 La tétanie hypomagnésémique

Une hypomagnésémie transitoire ou durable entraîne le même cortège de signes que les hypocalcémies néonatales. L'hypomagnésémie peut être associée à l'hypocalcémie. Le diagnostic en est difficile et repose sur le dosage du magnésium

sérique et globulaire. Les chiffres normaux du nouveau-né sain sont de 19 mg/l (en moyenne) pour le magnésium sérique et de 56 mg/l pour le magnésium globulaire.

**1.5.2.3 L'agénésie des parathyroïdes**, les hémorragies des parathyroïdes, l'hypoparathyroïdie chronique peuvent être exceptionnellement envisagées.

L'évolution sous traitement est, en général, favorable.

**Traitement préventif** : La carence maternelle en Vit. D est un facteur favorisant de l'hypocalcémie néonatale. L'administration de Vit. D à la mère (100.000 U durant le troisième trimestre), est recommandable en particulier si la grossesse se déroule durant les mois d'hiver.

**Le traitement** consiste en injection I.V. immédiate de soluté de gluconate de Calcium et un contrôle régulier de la calcémie.

## **2 LES HYPOCALCEMIES DU NOURRISSON**

Dominée à cet âge par l'origine rachitique, l'hypocalcémie va se traduire surtout par des manifestations paroxystiques très fréquentes et banales : les crises convulsives.

### **- Les crises convulsives**

Elles constituent le meilleur signe d'alerte. Présentes dans la moitié des cas d'hypocalcémies, les convulsions par hypocalcémie représentent environ 1/3 des convulsions du nourrisson neurologiquement normal. Les crises généralisées ou localisées associent les phases toniques puis cloniques. L'examen neurologique peut initialement montrer un déficit moteur post-crise, mais il se normalise ultérieurement. L'intervalle de temps entre les crises peut être variable.

### **- Les crises de tétanie**

Elles sont rares, en particulier l'aspect "en main d'accoucheur" (le pouce se loge dans la gouttière formée par les autres doigts). Le laryngospasme est plus fréquent, caractérisé par une apnée brutale, pâleur livide ; il est parfois provoqué par des pleurs et des cris. La mort subite par ictus laryngée est toujours à craindre (2% des cas de Paupe).

### **- Les manifestations respiratoires**

Il s'agit d'accès paroxystiques de tachypnée superficielle avec cyanose, tachycardie, stridor et reprise respiratoire bruyante.

### **- Les signes atypiques**

On devra rechercher :

- un bombement de la fontanelle,
- des manifestations hémorragiques variées (purpura, ecchymose),
- une macroglossie.

### **- Formes latentes**

Représentant près d'un quart des cas selon Paupe, l'hypocalcémie est totalement latente, sans aucune traduction clinique.

## **2.1 Diagnostic positif**

Orienté par la symptomatologie fonctionnelle ci-dessus, il reposera sur les arguments cliniques, biologiques et électriques.

**2.1.1 L'examen clinique** recherchera les manifestations d'hyperexcitabilité neuro-musculaire.

**Le signe de Chvostek** : recherché en percutant un point situé à mi-distance du lobule de l'oreille et de la commissure labiale, consiste en une contraction en éclair

du releveur de la lèvre supérieure. La contraction peut diffuser au releveur de l'aile du nez et à l'orbiculaire des paupières ou même de l'hémiface.

**Trois signes analogues** doivent être recherchés :

1. le signe de Weiss par percussion de l'angle externe de l'orbite permet d'obtenir une contraction très nette de l'orbiculaire,
2. le signe d'Escherich par percussion de la commissure labiale, on obtient une contraction très nette de l'orbiculaire,
3. le signe de Lust : flexion dorsale et relèvement du pied en abduction par percussion du col du péroné. C'est un signe de grande valeur.

Le signe de Trousseau a peu de valeur chez le nourrisson ; il consiste à provoquer un spasme tétanique à l'extrémité d'un membre en réalisant une ischémie transitoire par la pose d'un garrot pendant 5 à 10 minutes à l'avant bras. La main se met en gouttière recevant le pouce (main d'accoucheur) ou ce qui est plus fréquent chez le nourrisson, on obtient une fermeture du poing. Inconstant chez le nourrisson, il est de plus positif chez 6 % des sujets normaux.

Le reste de l'examen clinique devra rechercher les signes de rachitisme à leur tout début ou à un stade avancé (hypotonie, chapelet costal, bourrelets épiphysaires, déformation du thorax et des membres).

### **2.1.2 Signes biologiques**

La certitude du diagnostic repose sur la mise en évidence de l'hypocalcémie avec des valeurs inférieures à 2 mmoles (ou 80 mg pou mille). La phosphorémie est soit normale, soit diminuée. Les phosphatases alcalines sont augmentées s'il existe un rachitisme. La calciurie est soit normale, soit diminuée. La phosphaturie est diminuée.

### **2.1.3 Signes électriques**

#### **2.1.3.1 L'électromyogramme**

Peut révéler l'existence d'une hyperactivité myoélectrique sous la forme de doublets, de triplets ou de multiplets dont l'apparition est facilitée par la pose d'un garrot et par l'hyperventilation. Il s'agit donc d'un examen paraclinique fidèle et sûr.

#### **2.1.3.2 L'électrocardiogramme**

Examen simple et fidèle, il apporte des modifications très évocatrices qui portent sur la repolarisation ventriculaire.

- l'onde T prend un aspect, pointu, symétrique,
- l'allongement du QT se fait aux dépens du segment ST. QRS et T conservent une largeur normale. On admet que QT est allongé lorsque l'espace qui va du sommet de R au sommet de T est supérieur à 50 % de R.R. Le calcul se fait dans la dérivation où QT est le plus long en D2. L'ECG quotidien est donc un examen de surveillance et un excellent test évolutif.

#### **2.1.3.3 L'électroencéphalogramme**

Montre dans un quart à un tiers des cas des anomalies non spécifiques à type de dysrythmie lente ou d'altérations épileptiques (pointes ou pointes-ondes). La découverte d'altérations épileptiques pose évidemment un difficile problème de diagnostic différentiel qui ne pourra être tranché qu'après la correction de l'hypocalcémie et la disparition de ces signes électriques de comitialité sous



traitement vitamino-calcique. Le problème du pronostic à long terme est encore plus difficile à porter.

## **2.2 Diagnostic étiologique**

Parmi les facteurs étiologiques, il faut noter une notion de terrain, le facteur racial (noirs, nord africains), la prédominance du sexe masculin, le rôle évident de l'absence d'ensoleillement.

L'hypocalcémie peut être due :

- à un défaut d'absorption lié à une avitaminose D,
- à un défaut d'apport (prématuré, faible poids de naissance),
- très rarement, à un excès d'élimination.

### **2.2.1 Avitaminose D avec rachitisme (cf. cours rachitisme)**

L'hypocalcémie du nourrisson est dans un peu plus d'un cas sur deux d'origine rachitique. L'hypocalcémie peut survenir à tous les stades de l'évolution du rachitisme, quelle que soit l'intensité de celui-ci.

L'hypocalcémie est due à l'avitaminose D qui diminue l'absorption intestinale du calcium. La carence en calcium entraîne une hyperactivité parathyroïdienne, mais en l'absence de vitamine D, la parathormone ne peut plus libérer le calcium de l'os. Elle a donc perdu son pouvoir hypercalcémiant.

L'hypocalcémie peut d'ailleurs survenir en début de traitement par la vitamine D.

### **2.2.2 Avitaminose D sans rachitisme**

Représentant l'autre moitié des cas d'hypocalcémies, cette étiologie est curable dans tous les cas par la vitamine D. Il s'agit d'une avitaminose D à son tout début, sans signe osseux radiologique, survenant durant le premier trimestre de vie.

### **2.2.3 Autres étiologies**

- Hypocalcémie survenant au cours de diarrhées chroniques d'étiologies variées (maladies coeliaque, mucoviscidose), d'insuffisance rénale, de rachitisme vitamino-résistant pseudo-carentiel.
- L'hypoparathyroïdie familiale à transmission récessive liée au sexe, touchant les garçons, associant aux signes de tétanie un retard mental et une cataracte profonde.
- L'hypoparathyroïdie transitoire idiopathique du nourrisson (Balsan) réalise un tableau d'hypocalcémie où prédominent les signes neurologiques. L'évolution est toujours favorable.

## **2.3 Evolution et pronostic**

Le pronostic immédiat dominé par le risque de mort subite (par accident respiratoire ou cardiaque) impose un traitement rapide de l'hypocalcémie et de sa cause majeure : l'avitaminose D ; injection I.V. de gluconate de calcium vitamine D.

Le pronostic ultérieur est en général favorable. En cas de phénomènes convulsifs prolongés, des séquelles neurologiques ont été décrites (hémiplésies, retard psychomoteur, épilepsie). Il est d'ailleurs toujours très délicat de rattacher avec certitude une épilepsie à l'hypocalcémie des premiers mois.

Néanmoins, la survenue d'une spasmophilie ultérieure chez le grand enfant et l'adulte peut être en rapport avec une hypocalcémie du premier âge.

## **3 LES HYPOCALCEMIES DU GRAND ENFANT**

### **3.1 Etude clinique**

La symptomatologie est dominée à cet âge par la tétanie, les convulsions et les troubles psychiques.

### **3.1.1 La tétanie**

La tétanie est un groupement de symptômes sensitifs et moteurs à prédominance distale, à expression progressive centripète, survenant au cours d'accès répétés et transitoires (Royer).

Elle débute par des troubles sensitifs : picotements, fourmillements, puis sensation de tension profonde avec engourdissement et déficit variable des sensibilités superficielles et profondes.

Les troubles moteurs succèdent : fasciculations, raideurs gênant le mouvement des doigts et des membres, contractions douloureuses analogues à des crampes aboutissant à de véritables spasmes (main d'accoucheur, spasme carpopédal). Ces spasmes peuvent atteindre tous les muscles, le larynx ; ils peuvent entraîner la chute du sujet sans perte de connaissance.

Enfin, élément important de sémiologie, ces signes peuvent être isolés, groupés ou encore atténués.

### **3.1.2 Les convulsions**

Elles peuvent prendre tous les types, localisées ou généralisées, survenir dans n'importe quelle circonstance, si bien qu'il est difficile de les distinguer des crises comitiales.

Elles sont d'autant plus fréquentes que le sujet est jeune.

### **3.1.3 Les troubles psychiques**

Ils constituent la toile de fond tellement ils sont constants et fréquents, surtout dans le sexe féminin : accès dépressifs, anxiété, obsessions, terreurs nocturnes, tendance hystérique, voire même état psychotique. Tout le problème consiste à y penser et à pouvoir les rattacher à l'hypocalcémie.

## **3.2 Examen clinique**

Il recherchera les signes de tétanie latente :

- **le signe de Chvostek** (avec épreuve hyperpnée de 3 minutes : ce signe est positif chez 8 à 10% des sujets normaux).

- **le signe de Lust**, la manoeuvre de Trousseau.

Chez le grand enfant, le test d'hyperpnée est réalisable : 60 respirations par minute pendant 75 secondes.

## **3.3 Diagnostic positif**

Il reposera sur les signes biologiques et électriques (E.C.G., E.E.G et E.M.G) que nous ne détaillerons pas de nouveau.

## **3.4 Diagnostic différentiel**

Il faut éliminer :

- L'épilepsie de l'enfant devant les crises de tétanie et les crises convulsives.

- Les troubles neuro-psychiques qui feront discuter une hystérie, un pithiatisme.

## **3.5 Diagnostic étiologique**

### **Les Hypoparathyroïdies**

**3.5.1 Cliniquement** les signes cardinaux sont :

- la tétanie,
- le spasme laryngé,
- l'épilepsie localisée ou généralisée,
- les troubles psychiques,
- les signes cutanés :

- peau sèche, rugueuse, squameuse,
- eczéma rebelle, alopecie,

- ongles atrophiques, cassants,
  - mauvais état dentaire,
  - moniliase cutanée et digestive
- les signes osseux :
- ostéocondensation avec corticales épaisses et bandes métaphysaires, rarement une ostéopénie.
- les signes oculaires :
- cataracte en général postérieure avec calcification de la cornée,
- les signes neurologiques :
- épisodes d'hypertension intra crânienne avec céphalée et oedème au fond d'oeil,
  - mouvements anormaux.

### 3.5.2 Biologiquement il existe :

- une hypocalcémie notable (60 à 70 mg/l)
- une hyperphosphatémie (60 à 70 mg/l).

Actuellement :

- valeur du dosage de la PTH,
- épreuve d'injection de PTH avec dosage de l'AMP cyclique urinaire.

### 3.6 Formes étiologiques des hypoparathyroïdies

- L'hypoparathyroïdie après thyroïdectomie (de 0,3 à 3%)
- L'hypoparathyroïdie idiopathique isolée : se manifestant durant la seconde enfance, due à des hémorragies ou à une agénésie des parathyroïdies. Il existe des formes familiales, soit autosomiques récessives, soit récessives liées au sexe, l'hypothèse d'une maladie auto-immune a également été soulevée.
- Le syndrome hypoparathyroïdie chroniques associé dans 10 % des cas à une maladie d'Addison et une moniliase.

#### 3.6.1 La pseudo-hypoparathyroïdie (ostéodystrophie d'Albright).

Ce syndrome associe une insuffisance parathyroïdienne chronique, un nanisme avec obésité, des dysmorphies (face ronde, brachymétopie), des calcifications des tissus mous. Cette forme familiale, à transmission dominante s'accompagne d'une hypocalcémie (ostéodystrophie de type I), mais ne comporte parfois aucune perturbation biologique (ostéodystrophie de type II).

L'étiologie serait une insensibilité du tubule rénal à l'hormone parathyroïdienne, ce qui est prouvé par l'épreuve à la PTH.

#### 3.6.2 Les carences en vitamine D

Elles peuvent survenir au cours des troubles d'absorption de la vitamine D : diarrhées d'origines diverses, insuffisance hépatique, cirrhose, carence en magnésium.

#### 3.6.3 Le rachitisme vitamino-résistant pseudo-carenciel (R.V.R. de type III de Royer).

Maladie familiale, autosomique récessive, caractérisée par des signes de tétanie, elle donne une hypocalcémie basse avec un taux de phosphore élevé.

Le traitement (fortes doses de vitamine D) normalise la calcémie, la phosphatémie,

les lésions squelettiques et permet une croissance normale si le traitement n'est pas arrêté.

#### **3.6.4 L'insuffisance rénale chronique**

**3.6.5 Le cancer de la thyroïde** avec hypersécrétion de la thyrocalcitonine. En 1970, Machlu en retrouve deux observations dans la littérature mais les radiographies répétées des nouveau-nés et des nourrissons risquent d'en augmenter l'incidence.

#### **3.6.6 Autres étiologies**

- intoxication par fluorure de sodium, oxyde de carbone, phénotiazines,
- au cours de transfusions, massives (par apport de grandes quantités de citrate),
- au cours de pancréatite aiguë, des états d'alcalose.

Les hypocalcémies de l'enfant représentent un chapitre important de la pathologie journalière pédiatrique. Il est donc indispensable d'en bien connaître les signes typiques et atypiques. Le traitement prophylactique de l'avitaminose D devrait diminuer son incidence et, par là, toutes les complications des hypocalcémies.

### **4 TRAITEMENT DES HYPOCALCEMIES**

- Les ingestions alimentaires apportent, en général, 600 mg de calcium par 24 heures.
- Les aliments riches en calcium sont essentiellement les produits laitiers (laits et fromages) et certains légumes secs.
- Les médicaments à base de calcium doivent être estimés en calcium-élément :

*Exemple :*

- le gluconate de Ca comprend 90 mg de Ca pour 1 g,
- le chlorure de Ca comprend 360 mg de Ca pour 1 g,
- le carbonate de Ca comprend 400 mg de Ca pour 1 g,
- le gluconalactate de Ca comprend 500 mg de Ca pour 1 g.

- Par voie veineuse, le seul sel de Ca bien toléré est le gluconate de calcium. Les autres sels de Ca peuvent s'administrer per os.

- Une contre-indication à souligner est la digitalisation. Il est dangereux d'injecter du Ca chez un sujet dont le coeur est imprégné de digitaline.

#### **Vitamine D**

Besoins physiologiques 1000 U/24H. Dans certains états pathologiques, les besoins peuvent être augmentés.

#### **Hormone parathyroïdienne**

Parathormone à injecter par voie intra-musculaire. Elle provoque une hypercalcémie, une hyperphosphatémie et une hyperphosphaturie. Son usage prolongé entraîne la formation d'anticorps.

#### **Indications et traitements**

- **Traitement préventif** par Vit. D administré au dernier trimestre de la grossesse.
- **Hypocalcémie néonatale**
  - traitement d'urgence : calcium par voie veineuse : 50 à 60 mg/kg de Ca, (gluconate de Ca 1g = 93 mg de Ca élément),
  - traitement d'entretien : Ca : 500 mg/24H per os

- vitamine D doses habituelles : 1000 U/24H,
- puis, traitement conventionnel vitamine D.

- **Hypocalcémie du rachitisme**

- Traitement d'urgence : perfusion I.V de Ca élément : à 1500 mg/m<sup>2</sup>/24H => Gluconate de Ca
- Traitement d'entretien : Vitamine D 2000 U/jour, Ca 500 mg/jour per os.

- **Hypoparathyroïdie chronique :**

- Supplémentation calcique 1g/24H,
- Réduction du P alimentaire,
- Vitamine D 20 à 100 000 U/jour.

## Pathologie des testicules et des bourses

### 1 TORSION DU PEDICULE SPERMATIQUE

Elle consiste en une torsion axiale du cordon spermatique pouvant survenir à l'intérieur de la vaginale testiculaire (forme intra-vaginale la plus fréquente) ou au-dessus de la vaginale (forme supra-vaginale, néo-natale).

Elle peut survenir à tout moment de l'enfance ou de l'adolescence, mais surtout avant 2 ans et au moment de la puberté.

Une forme mineure consiste en la torsion d'un résidu embryonnaire (hydatide sessile de Morgagni).

Le tableau clinique comporte une douleur testiculaire très vive, à début brutal, avec parfois irradiation abdomino-lombaire. La partie correspondante du scrotum est souvent rouge et oedémateuse. La palpation est presque impossible, le testicule étant souvent augmenté de volume, rétracté à la racine du scrotum.

L'absence de fièvre, de signe urinaire, permettent théoriquement d'éliminer une orchite ourlienne ou une orchépididymite. Chez le nouveauné, la notion de douleur manque, ne laissant que la tuméfaction scrotale.

Devant un tel tableau, plutôt que de discuter d'autres diagnostics, l'exploration chirurgicale s'impose. Elle est impérative dans les plus brefs délais, même si le doute est permis avec une orchépididymite. Le traitement est très urgent car la vitalité du testicule est compromise au bout de quelques heures (6 à 7 heures). Il suffit de supprimer la torsion et de fixer le testicule. Le testicule controlatéral est fixé systématiquement.

La torsion chez le nouveau-né est le plus souvent opérée à un stade où le testicule n'est plus récupérable.

### 2 L'ORCHIEPIDIDYMITE AIGUË

Elle est très difficile à différencier d'un tableau de torsion d'où la règle absolue d'intervenir d'urgence dans tous les cas de syndrome douloureux scrotal aigu pour ne pas passer à côté d'une torsion.

Elle peut aussi bien survenir chez le nourrisson que chez le grand enfant.

Grosse bourse inflammatoire aiguë d'emblée, souvent avec syndrome infectieux général, fièvre à 38° - 39° et signes urinaires (dysurie, brûlures mictionnelles). On peut parfois sentir un gros épидидyme coiffant un testicule normal. Ces signes ne sont pas toujours aussi caractéristiques. L'orchite, souvent bilatérale, est rare avant la puberté.

### 3 TUMEURS TESTICULAIRES ET PARATESTICULAIRES

Elles sont rares, augmentation plus ou moins rapide et indolore d'une bourse. Ce gros testicule, ferme, indolore, régulier ou non, opaque à la transillumination est parfois recouvert d'un scrotum un peu rouge et chaud. Cordon parfois infiltré. Pas de hernie, mais il y a souvent une hydrocèle associée réactionnelle.

Ces tumeurs surviennent presque toujours avant deux ans. Les tumeurs habituelles sont les tératomes malins ou bénins, les sarcomes embryonnaires, les lymphomes et plus rarement les séminomes, ou les localisations d'hémopathies malignes. Le bilan comprend : échographie, radio pulmonaire, dosage d'alpha foeto-protéines. Les biopsies sont en règle contraindiquées. L'exérèse doit être carcinologique.

#### 4 LE VARICOCELE

Il s'agit d'une dilatation variqueuse des veines spermaticques. Chez l'adolescent, toujours à gauche, il est lié à une insuffisance valvulaire ostiale de la veine spermaticque. En cas de varicocèle, chez le jeune enfant, il faut toujours rechercher une tumeur rénale susjacent (néphroblastome).

#### 5 ECTOPIE TESTICULAIRE

C'est un terme général regroupant toutes les situations où un testicule n'est pas en place dans la bourse.

Il faut éliminer d'emblée de ce cadre les testicules rétractiles (ou oscillants ou ascenseurs) qui sont des testicules normaux, en position scrotale normale à la naissance. A partir de 18 mois ou 2 ans, ils remontent par intermittence à l'orifice externe du canal inguinal en raison d'une l'hypertonie crémastérienne, mais ils sont facilement abaissables manuellement dans la bourse, et s'y maintiennent spontanément quand on les lâche. Ce phénomène est physiologique jusqu'à la puberté.

**Embryologiquement**, la gonade indifférenciée se développe à partir du 30<sup>ème</sup> jour dans la région lombaire. Elle se prolonge vers le bas par une colonne de mésenchyme qui formera le gubernaculum testis, qui sert de guide pour la migration testiculaire, sous l'influence de l'hormone anti-mullerienne et de l'axe hypothalamus-hypophyse-gonade. Le mécanisme de cette migration est intimement lié au canal péritonéo-vaginal. Toute anomalie hormonale ou du mésenchyme locale peut perturber cette migration.

**Anatomiquement**, on distingue les insuffisance de la migration testiculaire et les ectopies vraies. Dans le premier cas, la descente du testicule s'est arrêtée plus ou moins haut sur la ligne normale de migration, dans le second, le testicule a migré selon un trajet aberrant, vers la région crurale, ou périnéale, ou pubienne, sous la peau devant le canal inguinal (fréquent), voire du coté controlatéral. Le terme souvent employé de cryptorchidie (étymologiquement testicule caché) devrait être réservé aux seuls cas où le testicule n'est pas palpable à l'examen clinique : une cryptorchidie peut donc correspondre en fait soit à une anorchidie (absence congénitale ou acquise de testicule), soit à un testicule haut situé, intra-abdominal, non accessible à l'examen clinique.

**Fréquence.** La prévalence est d'environ 0,8% après l'âge d'un an. Le coté droit est plus souvent atteint (60%). L'ectopie est bilatérale dans 10 à 20% des cas. Les antécédents familiaux sont fréquents. A la naissance, la prévalence est de 3 à 4%, beaucoup plus chez les prématurés. Il y a donc des possibilités de migration spontanée, raison pour laquelle il faut attendre 6 mois à un an pour affirmer un diagnostic définitif d'ectopie testiculaire.

Il existe des **malformations associées**. Les grands syndromes malformatifs comme le syndrome de prune belly, les déficits gonadotropes ou les ambiguïtés sexuelles sont rares. Ils imposent la réalisation d'examen complémentaires spécialisés (caryotype, chromatine sexuelle, bilan endocrinien) Les anomalies locorégionales sont par contre très fréquentes : association à une hernie inguinale ou surtout à un canal péritonéovaginal persistant dans plus de la moitié des cas, anomalies de l'épididyme ou du rete testis, hypospadias.

## Cliniquement

### 1 - Interrogatoire

La présence antérieurement constatée des 2 testicules en place par la mère, oriente vers le diagnostic de testicules rétractiles.

### 2 - Examen

Le technique est très importante : il faut toujours se placer du côté que l'on examine, avec une main "scrotale" et une main "inguinale", enfant en décubitus dorsal, cuisses en légère flexion et abduction. Il faut préciser le siège et la taille du testicule, et jusqu'à quel point il peut être abaissé. S'il n'est pas palpable, il faut renouveler l'examen en position debout. S'il est abaissable sans traction, il s'agit d'un testicule rétractile qui ne nécessite aucun traitement. Il faut toujours rechercher des malformations associées.

## Examens complémentaires

Il sont parfaitement inutiles dans la très grande majorité des cas d'ectopie testiculaire isolée, sans malformations associées. En cas de cryptorchidie bilatérale (les 2 testicules sont impalpables) constatée à la naissance, un dosage basal de testostérone suivi d'un nouveau dosage après stimulation par gonadotrophines chorioniques permettra de savoir s'il s'agit d'une anorchidie bilatérale ou d'une insuffisance très importante de la migration (testicules intra-abdominaux)

L'échographie n'a pas d'indication dans l'ectopie testiculaire, elle ne permet pas de voir les testicules intra-abdominaux, sa réalisation reflète généralement un examen physique hésitant ou trop hâtif.

## Evolution

Les complications sont rares. Les testicules ectopiques sont exposés comme les autres aux traumatismes et aux torsions pédiculaires, il faut savoir y penser devant une douleur inguinale chez un garçon dont la bourse est vide. Le risque de développer une tumeur maligne sur un testicule ectopique est multiplié par 10, il s'agit surtout de séminomes, survenant à l'âge adulte. Le risque de stérilité ou d'hypofertilité est d'autant plus important que l'ectopie est bilatérale, que les testicules sont haut situés, et qu'il existe à l'intervention des anomalies de l'épididyme et/ou du rete testis. On cherche à prévenir au maximum ce risque par des interventions précoces, vers 18 mois. En effet, il a été démontré que des lésions histologiques du testicule (réduction ou absence de lignée germinale, fibrose péritubulaire) pouvaient apparaître dès les premiers mois de vie et s'aggraver ensuite progressivement.

## Traitement

### 1 - Le traitement médical

Il repose sur des injections de gonadotrophines chorioniques. Les indications sont restreintes, les résultats médiocres. Ces injections ne sont pas exemptes de danger (à fortes doses). Elles ont acquis leur renommée sur les testicules rétractiles où elles sont inutiles.



Leur action sur les testicules incomplètement descendus, en allongeant un pédicule vasculaire trop court est douteuse. Elles sont sûrement inefficaces sur les erreurs de migration.

Un test thérapeutique aux gonadotrophines peut néanmoins être réalisé dans les formes peu importantes où le diagnostic est parfois hésitant avec une simple rétractilité. Il ne faut pas, en tout cas, dépasser la dose de 15 000 unités pour la totalité du traitement. Le schéma classique fait appel à 9 injections IM de 500 à 1500 UI chacune, à raison de 3 par semaine.

## *2 - Le traitement chirurgical*

Il est réalisable en hospitalisation ambulatoire. L'âge idéal est 18 mois.

L'intervention comporte l'ouverture du canal inguinal et la libération du cordon de toutes ses adhérences (en particulier sac herniaire). Le pédicule vasculaire permet le plus souvent l'abaissement et la fixation du testicule en bonne place.

Une coelioscopie première est indiquée si le testicule n'est pas accessible à la palpation. Si le testicule est de très petite taille, d'aspect dystrophique, il est préférable de l'enlever (ectopie unilatérale). S'il est de taille normale, on peut éventuellement abaisser en 2 temps (le premier temps est coelioscopique).



## Pathologie des organes génitaux externes

Ce chapitre comporte diverses malformations. Certaines sont rares et graves, d'autres sont relativement fréquentes et plus bénignes et peuvent faire l'objet de consultations de la part des parents. Il importe de souligner qu'aussi bien chez le garçon que chez la fillette, l'examen des organes génitaux externes doit faire partie du bilan général de routine (notamment examens de santé obligatoires). Soulignons encore un fait : les malformations urogénitales externes sont beaucoup plus fréquentes chez le garçon que chez la fille.

### 1 ANOMALIES DE SIEGE DE L'ORIFICE URETRAL

#### 1.1 Hypospadias

##### 1.1.1 Définition

Localisation de l'orifice urétral à la face inférieure de la verge. Comme il s'agit d'un défaut de coalescence des replis génitaux pendant la vie foetale, le siège du méat est d'autant plus postérieur que la malformation est apparue plus tôt. C'est la plus fréquente des malformations de l'urètre du garçon. Environ 1 garçon sur 300, mais les formes mineures distales prédominent.

##### 1.1.2 Clinique

La forme balanopréputiale est la plus fréquente. L'attention peut être attirée par la forme élargie du prépuce (dit en tablier de sapeur). Le méat est dans le sillon balanique à la face inférieure de la verge ; il se continue en avant par une fossette naviculaire plus ou moins profonde à la face ventrale du gland. Le méat est parfois sténosé, une coudure associée de la verge est possible.

L'hypospadias pénien ou péno-scrotal est défini par le siège de l'orifice méatique. Il y a souvent une coudure importante de la verge, dont la face ventrale est courte.

L'hypospadias périnéal encore appelé postérieur ou vulviforme pose plus généralement le problème d'une ambiguïté sexuelle. En effet, l'orifice est très postérieur, la verge est très coudée et les deux hémis-scrotums peuvent prêter à confusion si la gonade qui s'y trouve est très petite. Il n'y a donc pas là qu'un problème urologique.

Dans le cas où l'ambiguïté sexuelle pose le problème de la détermination du sexe, il faut envisager de faire des examens complémentaires :

- sexe chromatinien (corpuscule de Barr),
- sexe chromosomique,
- génitographie, étude des gonades.

Le problème important est de prendre une orientation pour l'avenir de l'enfant en soulignant que le sexe d'élevage doit être déterminé dans les 3 premiers jours de vie, avant la déclaration à l'état civil.

##### 1.1.3 Le traitement

Le traitement est conduit suivant quelques principes :

- toute malposition urétrale doit faire contrôler l'intégrité de l'appareil urinaire par une échographie, sauf dans les formes mineures.
- si l'émission de l'urine est trop difficile et le jet très filiforme, il est utile de faire précocement une méatostomie.
- les interventions réparatrices sont exécutées entre 6 mois et 18 mois.

De nombreuses techniques peuvent être employées adaptées au type anatomique tenant compte de la position du méat et de la présence ou non d'une coudure.

## 1.2 Epispadias

Il n'a rien de commun avec l'hypospadias et il est très rare. C'est une fissure antérieure du bas appareil urinaire qui est retrouvée dans toute extrophie vésicale mais peut exister à l'état isolé. Le problème essentiel est celui de l'incontinence très souvent associée.

## 2 PHIMOSIS - PARAPHIMOSIS - ADHERENCES PREPUCIALES

Le phimosis, au sens strict, est une sténose de l'anneau prépuce interdisant la rétraction du prépuce en arrière du gland. Il est en général secondaire à des phénomènes infectieux locaux récidivants, ou à une dermatose de type lichen, ou parfois à la cicatrisation d'excoriations cutané-muqueuses faites lors de manœuvres de décalottage forcées, trop précoces, et non entretenues par la famille. On englobe souvent à tort dans cette définition le prépuce physiologiquement étroit du petit garçon de moins de 5 ou 6 ans, chez lequel on ne devrait parler que de "prépuce non encore rétractable".

Les adhérences prépuceales existent chez tous les nouveau-nés entre le versant muqueux du prépuce et la muqueuse glandulaire.

Après la naissance, et dans un délai très variable suivant les enfants (de quelques mois à plusieurs années), le prépuce s'élargit progressivement et devient rétractable, tandis que les adhérences disparaissent. Les dernières adhérences ne disparaissent parfois qu'au moment de la puberté.

Dans l'immense majorité des cas, on peut donc s'abstenir de tout geste thérapeutique, mais un certain nombre de complications peuvent survenir :

- dans de rares cas de prépuces courts et très serrés, il peut exister une gêne à la miction avec un aspect d'enfouissement de la verge, un gonflement prépuceal par accumulation d'urine sous le prépuce et un jet filiforme. Une prise en charge chirurgicale peut être nécessaire, même très précocement.

- l'infection du smegma (sécrétions sébacées et débris épithéliaux) accumulé entre le gland et le prépuce est responsable de balanites : le prépuce prend alors un aspect inflammatoire et oedématisé avec issue de pus par l'anneau prépuceal, brûlures mictionnelles, dysurie voire rétention. L'évolution vers un phimosis cicatriciel vrai est exceptionnelle.

- le paraphimosis est une complication mécanique liée à l'existence d'une sténose prépuceale relative : à la suite d'un décalottage, le gland ne peut plus être recouvert par le prépuce : le versant muqueux prépuceal forme alors un bourrelet œdémateux très important à la base du gland, en aval du sillon de strangulation

formé par l'anneau prépuce. Non traité l'évolution peut se faire vers la nécrose ischémique du prépuce.

### Traitement

- Le simple prépuce non encore rétractable et les adhérences prépuce non compliquées de balanites ne justifient aucun traitement avant l'âge de 6 ou 7 ans. Il faut simplement apprendre à l'enfant à tirer lui-même sur son prépuce à partir de l'âge de 2 ou 3 ans, pour le dilater progressivement et parvenir finalement à le rétracter sans le traumatiser. Il faut prévenir les parents qu'une fois la rétraction complète obtenue, les manœuvres de décalottage doivent être poursuivies régulièrement pour éviter une récurrence.

- L'existence d'une balanite nécessite d'abord un traitement médical local anti-infectieux et anti-inflammatoire. Dans un certain nombre de cas, les adhérences prépuce responsables de cet accident se libèrent spontanément à l'occasion de cette infection et ne justifient pas de geste complémentaire.

- Si elles sont responsables de balanites à répétition, les adhérences prépuce peuvent être libérées en consultation grâce à l'application au préalable d'une pommade anesthésique locale (EMLA). La libération est faite à l'aide d'un stylet mousse ; elle doit être totale jusque dans le sillon balano-prépuce et des soins locaux sont nécessaires pendant une dizaine de jours (solution désinfectante et pommade anti-inflammatoire et antibiotique). La récurrence est fréquente si les décalottages réguliers ne sont pas poursuivis.

- A partir de l'âge de 6 ou 7 ans, si le prépuce n'est toujours pas rétractable malgré les tentatives de l'enfant, l'application locale biquotidienne d'un dermocorticoïde, associée à des tentatives de décalottage, est suffisante dans la très grande majorité des cas. En cas d'échec, un geste chirurgical de type plastie d'agrandissement est toujours possible. La circoncision dans ces circonstances est inutile.

- La survenue d'un paraphimosis représente une urgence : malgré l'importance de l'œdème, la réintégration du gland en amont de l'anneau prépuce est toujours possible, le plus souvent sous simple prémédication et inhalation d'Entonox (mélange protoxyde d'azote et oxygène). Un geste chirurgical en urgence ne doit jamais être effectué.

- Cas particulier : celui du phimosis avec lichen scléro-atrophique : il survient chez des enfants qui avaient auparavant un prépuce normal, rétractable. Outre un anneau prépuce fibreux et blanchâtre, la muqueuse glandulaire est anormalement épaisse, blanchâtre, sclérosée, avec parfois une sténose du méat. La cure chirurgicale du phimosis est presque toujours inévitable, sous la forme d'une circoncision, seul geste qui met à l'abri d'une récurrence. Vu très précocement, une corticothérapie locale peut être efficace.

## 3 ANOMALIES ET MALFORMATIONS VULVAIRES

### 3.1 Coalescence des petites lèvres

Affection assez courante, constituée par l'adhérence des bords libres des petites lèvres, laissant seulement un petit pertuis antéro-supérieur juxta clitoridien permettant l'évacuation des urines. Le méat urinaire est ainsi masqué par la

coalescence. Elle est favorisée par une inflammation vulvaire (vulvite). Cette affection est rare à la naissance et semble se constituer progressivement. L'examen clinique montre une coalescence évidente. La mère s'en aperçoit au cours de la toilette.

Le traitement est simple. Séparation des petites lèvres avec une sonde cannelée. Le risque de récurrence est limité par l'application quotidienne d'une pommade à base de corps gras ou même d'oestrogènes durant 3 à 4 semaines.

### **3.2 Imperforation de l'hymen**

Malformation relativement rare, mais qu'il faut savoir diagnostiquer pour éviter des troubles graves notamment au moment de la puberté.

#### **3.2.1 Avant la puberté**

Le diagnostic peut être fait au cours d'un examen systématique de la région vulvaire.

Chez le nourrisson et surtout chez le nouveau-né, en période de crise génitale, l'imperforation peut entraîner la rétention d'une importante quantité de sécrétions vaginales, c'est l'hydrocolpos. La palpation du ventre retrouve parfois une masse bien limitée. Le vestibule vulvaire est bombé. Une petite incision de l'hymen donne lieu à l'écoulement d'une leucorrhée visqueuse abondante.

Si le diagnostic est ignoré, la masse abdominale peut se développer et comprimer les organes voisins notamment les uretères. On pourrait la confondre avec une tumeur abdominale et recourir à une laparotomie regrettable.

#### **3.2.2 A la puberté**

L'imperforation entraîne un **hématocolpos**, avec douleurs abdomino-pelviennes cycliques. La membrane hyménéale apparaît bombée et une courte incision amène la guérison.

**3.2.3 Outre ces anomalies vulvaires**, il peut y avoir des **malformations vulvaires** plus importantes qui peuvent poser le problème d'une ambiguïté sexuelle et qui vont donc exiger, non seulement un examen clinique, mais aussi des examens complémentaires et un bilan hormonal.

## Enurésie

### Définition

L'énurésie est une miction active, complète, de caractère involontaire, qui se manifeste ou persiste au-delà de l'âge où le contrôle physiologique du sphincter vésical est normalement acquis. On ne parle pas d'énurésie avant l'âge de 3-4 ans. C'est un trouble du comportement mictionnel, par défaillance du contrôle central de la contention des urines.

### Les aspects cliniques

Ils sont variés ; c'est un motif fréquent de consultation au sein d'une population infantine (10 à 15 % des enfants dont 65 % de garçons).

1 - Elle peut être :

- soit **primaire**, c'est un retard du contrôle sphinctérien,
- soit **secondaire**, elle réapparaît après un intervalle de propreté, l'énurésie primaire est la plus fréquente, 75 à 85 % selon les auteurs.

2 - Suivant le rythme, on différencie :

- l'énurésie **diurne**, isolée, la plus rare : 3 % des cas.
- l'énurésie **nocturne**, isolée, la plus fréquente : 65 % des cas.
- l'association énurésie nocturne + diurne étant retrouvée dans 1/3 des cas.

3 - Suivant la fréquence des mictions et d'après SOULE, on distingue :

- l'énurésie **totale** : l'enfant mouille chaque nuit,
- l'énurésie **clairsemée** : surtout après 8 ans, il existe parfois des corrélations entre les nuits humides et les événements de la journée.
- l'énurésie **intermittente** où les accidents ne surviennent qu'à certaines périodes.
- l'énurésie épisodique et **occasionnelle**.

### L'examen clinique de l'enfant énurétique

1 - précise le type de l'énurésie et ses circonstances de survenue,

2 - recherche les antécédents familiaux (fréquemment retrouvés, surtout en cas d'énurésie primaire).

3 - fait préciser :

- le mode d'éducation sphinctérienne,
- les réactions de l'enfant à son énurésie,
- l'attitude de la famille,
- les troubles associés éventuels chez l'enfant.

4 - contrôle l'absence d'atteinte somatique.

### Le diagnostic différentiel

C'est celui des principaux dysfonctionnement mictionnels : incontrôle des **pollakiuries** (infection urinaire, lithiase) d'autant qu'elles reconnaissent des facteurs émotionnels,

- **polyurie** :

- du diabète,
- des syndromes polyuro-polydipsiques neuro hypophysaires, ou rénaux.
- de la potomanie.

- **incontinence véritable** : trois catégories de malades peuvent faire hésiter :

- les obstacles du bas appareil (valvules, sténoses de l'urètre postérieur, maladie du col) ; ils provoquent une rétention chronique d'urine avec miction par regorgement. Le diagnostic repose sur l'U.I.V suivie, au besoin, de cystographie.
- l'épispadias facilement reconnu chez le petit garçon peut être ignoré chez la petite fille en l'absence d'un examen attentif de la vulve.
- l'abouchement ectopique de l'uretère, rare chez le garçon, se fait soit à la vulve, soit dans le vagin, et se signale par l'association de mictions d'apparence normale et d'accidents de culotte.

- miction automatique des vessies neurologiques et autres dysfonctionnements nerveux, identifiés sur l'association de troubles sensitifs objectifs, du tonus et des réflexes de sphincter anal, un syndrome de la queue de cheval.

L'exclusion d'une maladie organique comporte trois étapes :

- l'interrogatoire minutieux pour explorer la miction : sa qualité, son rythme nyctéméral et la défécation.
- l'examen physique complet avec exploration attentive des organes génitaux externes, recherche d'une anesthésie en selle, du réflexe anal (toucher rectal).
- l'examen cyto bactériologique et chimique des urines peut être pratiqué systématiquement s'il s'agit du premier examen.

C'est sur ces bases cliniques précises que sera décidée (rarement) l'opportunité d'exploration radiologique et urologique spécialisée.

### **Facteurs étiologiques**

Les facteurs psychologiques sont parmi les plus évidents dans la genèse de l'énurésie, sans que l'on puisse rejeter l'existence de facteurs constitutionnels favorisants.

Les "traumatismes psychiques", les discordes du milieu jouent un rôle au moins en tant que facteur aggravant ou déclenchant l'énurésie :

- une déception (la plus fréquente est l'arrivée d'un puiné),
- une séparation,
- l'éveil des intérêts sexuels,



- les découvertes sexuelles mal acceptées,
- les difficultés dans le milieu familial et scolaire.

Chez les parents, on retrouve parfois des habitudes inadéquates dans l'établissement de la propreté :

- attitude trop permissive empêchant l'organisation du contrôle mictionnel : eux-mêmes ont souvent été énurétiques,
- ailleurs, des exigences beaucoup trop précoces qui mettent l'enfant devant un obstacle insurmontable.

L'enfant : il est illusoire de vouloir tracer un profil de l'énurétique. Le plus souvent, il s'agit d'énurésie commune. Dans de nombreux cas, on retrouve une anxiété, des cauchemars, des terreurs nocturnes. Les garçons sont souvent passifs, en retrait, ayant un grand besoin de réassurance. Les filles ont un comportement plus proche de la normale ; elles se caractérisent par un besoin d'indépendance en compétition vis à vis des garçons.

Ailleurs, l'énurésie peut être un élément secondaire dans un tableau prévalent de troubles psychiques majeurs (déficience intellectuelle, psychose,...).

### **Le traitement**

Il est variable suivant le contexte psychologique : cependant il n'est jamais négligeable d'obtenir une disparition du symptôme source de conflits secondaires et maintenant l'enfant dans une attitude régressive, à condition de ne pas méconnaître et négliger les difficultés psychopathologiques sous-jacentes.

L'arsenal thérapeutique comporte :

1 - **La prophylaxie**, à savoir : éviter un apprentissage trop précoce de la propreté avant l'âge de la marche.

2 - **Des règles pratiques** : éviter l'absorption de diurétiques (thé, café, chocolat), la restriction liquidienne, prescrite le soir, est souvent contournée par l'enfant, plus ou moins consciemment ; par contre, il faut (et ce n'est pas facile, car c'est souvent caché par l'enfant comme par les parents) obtenir de l'entourage la suppression des mesures "anti-fuites" qui maintiennent l'enfant dans des positions régressives (couches, banbinette, etc...).

3 - **Les thérapeutiques médicamenteuses** : beaucoup ont été préconisées, seuls méritent d'être cités les antidépresseurs de la série des imipramines, qui ont un effet inhibiteur sur les muscles lisses, mais pas avant l'âge de 6 ans.

4 - **L'information anatomique et physiologique** : il est nécessaire de démystifier le symptôme de l'enfant et de lui faire abandonner l'idée qu'il est victime de quelque chose contre laquelle il ne peut rien faire. Pour cela, une information anatomique et physiologique sur le fonctionnement de son appareil urinaire est nécessaire. Il faut aussi rassurer l'enfant et ses parents sur l'absence d'anomalie organique toujours plus ou moins redoutée.

5 - **Le conditionnement** : on utilise des appareils placés entre le matelas et le drap : "pipi-stop", comportant un circuit électrique qui, en cas de miction, déclenche une sonnerie. Dès les premières gouttes, le contact est mis, une sonnerie provoque le réveil de l'enfant.

6 - Dans certains cas, une **psychothérapie** peut être proposée, sous diverses modalités, indication qui relève du spécialiste en psychiatrie infanto- juvénile.

## Approach to the child with nocturnal enuresis

### INTRODUCTION AND DEFINITIONS –

Urinary incontinence is a common problem in children. At 5 years of age, 15 percent of children remain incompletely continent of urine. Most of these children have isolated nocturnal enuresis (monosymptomatic nocturnal enuresis).

Monosymptomatic nocturnal enuresis usually is divided into primary and secondary forms. Children who have never achieved a satisfactory period of nighttime dryness have primary enuresis. An estimated 80 percent of children with nocturnal enuresis have this form. The remaining 20 percent have had a period of dryness, usually for at least six months, before the onset of wetting begins; these children have secondary enuresis. Secondary enuresis often is ascribed to an unusually stressful event (eg, parental divorce, birth of a sibling) at a time of vulnerability in a child's life. However, the exact cause of secondary enuresis remains unknown.

Approximately 20 percent of children who have nighttime wetting also have significant daytime symptoms. The daytime symptoms may be limited to urgency and frequency, but often include incontinence (diurnal enuresis). Urologic and neurologic disorders (eg, detrusor instability, recurrent urinary tract infection, spinal dysraphism) are more common among children with diurnal symptoms than those with isolated nocturnal enuresis; approximately 15 percent also have troublesome encopresis. Patients who have nocturnal enuresis with daytime symptoms are described as having complex or complicated enuresis (also called dysfunctional voiding), whereas those who have associated urinary and bowel symptoms often are described as having dysfunctional elimination syndrome.

An overview of the causes and evaluation of nocturnal enuresis in children will be presented here. The management of nocturnal enuresis is discussed separately.

**EPIDEMIOLOGY AND NATURAL HISTORY –** Monosymptomatic nocturnal enuresis is a common problem in children. The prevalence among children of various ages is as follows:

- 5 years: 16 percent
- 6 years: 13 percent
- 7 years: 10 percent
- 8 years: 7 percent
- 10 years: 5 percent
- 12 to 14 years: 2 to 3 percent
- ≥15 years: 1 to 2 percent

The disorder is twice as common among boys than girls, and resolves spontaneously at a rate of approximately 15 percent per year. The longer the enuresis persists, the lower the probability that it will spontaneously resolve.

## BLADDER MATURATION –

Normal bladder function entails a complex interrelationship between autonomic and somatic nerves, which are integrated at various sites in the spinal cord, brain stem, midbrain, and higher cortical centers. The complex coordination permits urine storage at low pressure with high outlet resistance and voiding with low outlet resistance and sustained detrusor contraction.

At birth, bladder function is thought to be coordinated through the lower spinal cord and/or primitive brain centers. Voiding at this stage is efficient but uncontrolled: uninhibited contraction is caused by progressive and sustained bladder filling. Voiding in the newborn also may be initiated by neurologically stimulating activities such as feeding, bathing, tickling, etc.

The newborn voids approximately 20 times per day. During the first three years of life, bladder capacity increases disproportionately relative to body surface area; by 3 years of age the number of voids per day decreases to approximately 11, while mean voided volume increases nearly fourfold. By 4 years of age, most children void five to six times per day.

Development of bladder control appears to follow a progressive maturation whereby the child first becomes aware of bladder filling, subsequently develops the ability to suppress detrusor contractions voluntarily, and finally learns to coordinate sphincter and detrusor function ([show figure 1](#)). These skills usually are achieved, at least during the day, by approximately 4 years of age. Nighttime bladder control is achieved months to years after daytime control, but is not expected until 5 to 7 years of age.

Incomplete development of bladder control results in more complex wetting problems that are almost always associated with diurnal enuresis. These include the uninhibited bladder of childhood, bladder sphincter dyssynergy, recurrent urinary tract infections, and some cases of vesicoureteral reflux.

**CAUSES** – Monosymptomatic nocturnal enuresis may result from one of several possible abnormalities; in any given child, several of these factors may occur simultaneously. The following factors are believed to contribute to nocturnal enuresis:

- Maturational delay
- Genetics
- Functional small bladder capacity
- Abnormal diurnal secretion of vasopressin (antidiuretic hormone, ADH)
- Nocturnal polyuria
- Detrusor instability
- Sleep disorders
- Psychological issues

### Maturational delay –

In almost all cases, monosymptomatic nocturnal enuresis resolves spontaneously. This observation suggests that delayed maturation of a normal developmental process plays a role. Some studies have demonstrated an increased incidence of delayed language and gross motor development and slowed motor performance among children with enuresis. The hypothesis that there is a difference in the central nervous system maturation in children with primary enuresis compared to controls is supported by neurophysiologic data.

**Genetics –** There is a genetic tendency toward nocturnal enuresis. The concordance among monozygotic twins is almost twice that among dizygotic twins (68 versus 36 percent). When one or both parents have a history of prolonged nighttime wetting, approximately one-half and three-quarters, respectively, of the offspring are affected. On the other hand, when neither parent has a history of nocturnal enuresis, only 15 percent of offspring are affected. An autosomal dominant form of primary nocturnal enuresis with a penetrance greater than 90 percent has been identified in Danish families and linked to a locus on chromosome 13q13-q14.3. Additional genetic loci for enuresis have been identified on chromosomes 12q and 22q11.

Parents who experienced nocturnal enuresis as children may derive some reassurance from the knowledge of the role of genetics in enuresis, which may help them to understand that their child's problem will resolve as their own did. However, data from genetic studies have not yet been helpful in the development of treatment strategies.

**Small bladder capacity –** At birth, bladder volume is approximately 60 mL; it increases with age at a relatively steady rate of approximately 30 mL per year. Normal bladder capacity (in ounces) can be estimated by adding 2 to the child's age in years, until 10 years of age. Children with nocturnal enuresis, even those who do not have daytime symptoms, have been noted to have a smaller bladder capacity than age-matched children who do not have nocturnal enuresis.

The reduced bladder capacity appears to be functional rather than anatomical. This was illustrated by a study in which bladder capacity was measured in the awake state as well as under general anesthesia in children with nocturnal enuresis, and compared to functional bladder capacity among controls [33]. Compared to control children, the average volume of urine voided by enuretic children in the awake state was reduced: 135 versus 180, 165 versus 240, and 180 versus 360 among children aged 4 to 6 years, 7 to 8 years, and 9 to 11 years respectively. However, the average bladder volume measured during general anesthesia in the enuretic children was 206 mL, 229 mL, and 283 mL, among those aged 4 to 6 years, 7 to 8 years, and 9 to 11 years respectively.

In another study, the maximal endurable bladder capacity during the daytime was similar between children with enuresis and controls. However, among children with enuresis, the maximal voided volume during the night was significantly smaller than the maximal daytime bladder capacity, suggesting that inability to hold urine during sleep plays a role in nocturnal enuresis.

### Nocturnal polyuria and ADH –

It has been suggested that increased nighttime urine output may play a role in nocturnal enuresis. In children who do not have enuresis, urine output decreases during the night because the secretion of antidiuretic hormone (ADH, vasopressin) and other regulatory hormones follows a circadian pattern, with increased secretion at night.

Various observations regarding ADH secretion in enuretic children have been used to explain nocturnal enuresis:

- Initial studies in enuretic children suggested that they had a blunted response to vasopressin compared to age-matched controls. It was postulated that this abnormality might permit urinary flow rates at night sufficiently high to exceed bladder capacity, resulting in enuresis. Subsequent studies failed to reproduce this observation.
- Other studies have indicated that children with nocturnal enuresis have decreased nocturnal secretion of ADH, which also would cause increased nocturnal urine output. One of the reasons may be small bladder capacity, since ADH secretion is thought to increase with bladder distension.

Neither of these observations (blunted response to ADH or decreased nocturnal secretion of ADH) explains why the children do not wake to void. However, the observations that the urine osmolality of enuretic and nonenuretic children is similar, and that early morning osmolality tends to increase with age, suggest that the ADH secretion response may be a maturational one .

The relationship between ADH secretion and nighttime urinary flow rates remains controversial. Abnormalities in ADH secretion appear to play a role in at least some patients with nocturnal enuresis. However, whether these abnormalities are primary or secondary (eg, to bladder capacity or maturational delay) is not clear.

### Detrusor instability –

Urodynamic testing in children who have diurnal incontinence demonstrates a variety of significant functional detrusor abnormalities. In contrast, no clear pattern of urodynamic abnormality has been demonstrated in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis. Nonetheless, bladder dysfunction should be considered in children who have refractory monosymptomatic primary nocturnal enuresis.

Most studies suggest that the incidence of uninhibited bladder activity in children with primary monosymptomatic nocturnal enuresis is similar to the incidence of uninhibited activity in normal children (between 3 and 5 percent). However, children with monosymptomatic nocturnal enuresis may have a defect in the circadian rhythm of detrusor inhibition.

When urodynamic studies are performed during sleep, the only difference between enuretic and nonenuretic children is the increased rate of bladder contractions that occur in association with the enuretic episode. In addition, urodynamic studies during sleep demonstrate a relationship between nocturnal enuresis and pelvic floor activity. When pelvic floor activity increased in association with detrusor

contractions, wetting was usually avoided, and the patient would often awaken subsequently to void. In contrast, when pelvic floor activity did not increase, the detrusor contraction usually was associated with a wetting episode [52,53] .

#### Sleep disorders –

Whether abnormally deep sleep contributes to enuresis is controversial. Parents often describe their children with enuresis as excessively deep sleepers. This may be a bias of observation, since parents rarely attempt to wake nonenuretic children. However, in one sleep laboratory study of 33 boys aged 7 to 12 years (15 with enuresis and 18 age-matched controls), attempts at arousal were more often successful in control subjects than in boys with enuresis (40 versus 9 percent). In addition, excessively deep sleep appears to contribute to nocturnal enuresis in adolescents and adults.

Sleep studies show that sleep patterns among children with and without enuresis are similar. These studies indicate that enuretic episodes may occur at random throughout the night, but primarily during nonrapid eye movement (non-REM) sleep . However, some children wet during phases of early awakening.

Enuretic episodes are associated with characteristic urodynamic and electroencephalographic (EEG) findings. Many children who have enuresis are noted to have progressive maturation of bladder stability in conjunction with EEG findings that suggest increased central nervous system recognition of bladder fullness and the ultimate ability to suppress the onset of bladder contraction [61] . These findings support the hypothesis that delayed maturation of bladder control plays a role in monosymptomatic nocturnal enuresis.

#### Psychological –

Although psychologic abnormalities have been considered to play a role in nocturnal enuresis, this relationship has not been proven. Further, children whose enuresis has resolved do not develop substitute symptoms, which would be expected if there was ongoing psychopathology. In addition, perceived adjustment problems tend to improve after resolution of enuresis, suggesting that the behavioral abnormalities are a result, rather than a cause, of the enuresis.

**DIFFERENTIAL DIAGNOSIS** – Other causes of nocturnal enuresis that should be considered in children because they may require additional evaluation and or treatment include:

- Unrecognized underlying medical disorders (eg, sickle cell disease, seizures, diabetes mellitus, diabetes insipidus, hyperthyroidism)
- Encopresis or constipation
- Dysfunctional voiding (usually associated with daytime symptoms)
- Urinary tract infection
- Chronic renal failure
- Spinal dysraphism

- Upper airway obstruction
- Pinworms (See "Enterobiasis and trichuriasis")
- Psychogenic polydipsia

#### EVALUATION –

The evaluation of the child with monosymptomatic nocturnal enuresis includes a careful history, physical examination, and urinalysis.

History – Important issues to be considered in the history include:

- Presence of daytime wetting or symptoms
- Any prolonged period of dryness
- Family history of nocturnal enuresis
- Frequency and trend of nocturnal enuresis (eg, number of wet nights per week or month, number of episodes per night, time of episodes, approximate volume of each episode)
- Fluid intake diary
- Voiding diary (eg, number of daytime voids, usual volume of voided urine [to estimate bladder capacity], maximum length of time between voids, difficulty starting or stopping stream, dribbling, sensation of incomplete emptying)
- Stooling diary (to determine whether there is associated constipation or encopresis), an important cause of secondary enuresis (See "Constipation in children: Etiology and diagnosis")
- Medical history (eg, sleep apnea, diabetes, sickle cell disease or trait, urinary tract infection, gait or neurologic abnormalities)
- Social history (particularly important in secondary enuresis)
- Assessment of how the problem has affected the child and family
- Determination of which interventions the family has tried

Physical examination – The physical examination of the child with primary monosymptomatic nocturnal enuresis usually is normal. Aspects of the physical examination that may indicate an underlying medical etiology for enuresis include:

- Detection of wetness in the undergarments is a sign of diurnal enuresis.
- Palpation of stool in the abdomen suggests constipation or encopresis.
- Perianal excoriation or vulvovaginitis may indicate pinworm infection.
- Poor growth and/or hypertension may indicate renal disease.



- Presence of abnormalities of the lower lumbosacral spine (eg, abnormal tuft of hair or an abnormality in the gluteal fold) and/or abnormalities on neurologic examination of the perineum and lower extremities may indicate occult spinal cord abnormalities.
- Detection of incomplete bladder emptying by percussion and/or palpation, slow urinary stream, dribbling, or intermittent stream may indicate urologic abnormalities (eg, posterior urethral valves, ectopic ureter). Undescended testicles, underdeveloped scrotum, and abnormal location or characteristics of the urethral meatus also may indicate urologic abnormalities.

#### Urinalysis –

The urinalysis (including specific gravity) is obtained as a screen for diabetic ketoacidosis, diabetes insipidus, water intoxication, and/or occult urinary tract infection. Urine culture is not necessary unless indicated by the presence of white blood cells or nitrites on urinalysis. (See appropriate topic reviews).

Imaging – Urologic imaging (renal sonogram and voiding cystourethrogram) is reserved for children who have significant daytime complaints, a history of urinary tract infection(s) not previously evaluated, and/or signs and symptoms of structural urologic abnormalities.

Neurologic imaging (usually an MRI of the spine) is indicated in children who are noted to have abnormalities of the lower lumbosacral spine on neurologic examination of the perineum and lower extremities.

Referral – Children who have clinical or radiographic findings suggestive of renal/urologic abnormality or bladder instability should be referred to a pediatric nephrologist/urologist for further evaluation.

Referral to a pediatric neurosurgeon may be warranted for those with clinical or radiographic findings suggestive of occult spinal dysraphism.

#### SUMMARY AND RECOMMENDATIONS –

Monosymptomatic nocturnal enuresis is a common pediatric disorder with a high spontaneous resolution rate. Delayed bladder maturation, small functional bladder capacity, diminished vasopressin release, and poor arousal from sleep (alone or in combination) may contribute to nocturnal enuresis in a given child.

The evaluation of children with nocturnal enuresis should include a complete history, physical examination, and urinalysis. The main purpose of the evaluation is to determine whether the child has complex enuresis or enuresis as a manifestation of an underlying medical problem (eg, posterior urethral valves or other anatomic abnormality, spinal dysraphism, diabetes, etc). Additional evaluation may be necessary to exclude these disorders.

## Management of nocturnal enuresis in children

### INTRODUCTION –

Urinary incontinence is a common problem in children. At 5 years of age, 15 percent of children remain incompletely continent of urine. Most of these children have isolated, or monosymptomatic, nocturnal enuresis.

Monosymptomatic nocturnal enuresis is usually divided into primary and secondary forms:

- Children who have never achieved a satisfactory period of nighttime dryness have primary enuresis.
- Children who have had a period of dryness, usually for at least six months, before the onset of wetting begins have secondary enuresis.

Primary monosymptomatic nocturnal enuresis has a high rate of spontaneous resolution (approximately 15 percent per year), and is thought to be related to one or a combination of the following: delayed bladder maturation; small functional bladder capacity; diminished vasopressin release; and poor arousal from sleep.

Secondary nocturnal enuresis often is thought to be caused by a period of unusual stress (eg, parental divorce, birth of a sibling) at a time of vulnerability for developmental of bladder control in the child's life. However, the exact cause of secondary enuresis remains unknown. The management of secondary nocturnal enuresis involves addressing the underlying stressor if one can be identified, although most children with secondary enuresis have no identifiable cause and are treated in the same manner as those who have primary enuresis.

The management of children with primary nocturnal enuresis will be presented here. The causes and evaluation of nocturnal enuresis in children are discussed separately.

### GENERAL PRINCIPLES –

The age at which enuresis is considered to be a "problem" varies depending upon the family. If both parents wet the bed until late childhood, they may not be concerned that their seven-year-old wets the bed. In contrast, parents may be concerned about a four-year-old who wets if he has a three-year-old sibling who is already dry. For the child, nocturnal enuresis usually becomes significant only when it interferes with his or her ability to socialize with peers. As a general rule, children younger than 7 years of age may be managed expectantly, including reassuring parents that monosymptomatic nocturnal enuresis will resolve spontaneously in the majority of these children.

When necessary, treatment of primary nocturnal enuresis is empiric; it is based upon many years of observations, and attempts to address the factors that are thought to play a role in the etiology. Before beginning therapy, the pediatric healthcare provider should carefully define the expectations of the parents. Some

parents may simply want assurance that the enuresis is not caused by a physical abnormality, but are not interested in initiating a long-term treatment program.

Parents must clearly understand that nocturnal wetting episodes are completely involuntary on the part of the child. Between one-fourth and one-third of parents punish their child for wetting the bed, and sometimes this punishment is physically abusive. The video "Bedwetting: Jasper to the Rescue" is an excellent tool in helping parents and patients to understand enuresis. It is available from Disney Educational Productions (800-295-5010) in a number of languages.

The pediatric healthcare provider should stress to the parents and child that a carefully constructed enuresis treatment program usually involves several methods of treatment (eg, motivational therapy, fluid restriction, enuresis alarm). The treatment may be prolonged, often is associated with relapses, and may fail in the short term. The parents must be willing to participate, and the family environment must be supportive. Therapy should be goal-oriented, and follow-up should be consistent. The frequency of follow-up varies, but is usually approximately every four months.

It is important to determine whether the child is mature enough to assume responsibility for treatment. Treatment probably should be delayed if it seems that the parents are more interested in treatment than is the child, and the child is unwilling or unable to assume some responsibility for the treatment program. The child must be highly motivated to participate in a treatment program that may take months to achieve successful results.

Overview of treatment – Treatment may involve one or a combination of the following nonpharmacologic and pharmacologic modalities:

- Motivational therapy
- Bladder training
- Fluid management
- Behavioral alarms
- Pharmacological agents

As described above, treatment of nocturnal enuresis is rarely indicated in a child younger than 7 years of age. When the parents and child are interested and motivated to work toward long-term management, nonpharmacologic therapies (eg, motivational therapy, bladder retention exercises, fluid management) are usually tried for three to six months. More active intervention (eg, arousal alarm systems, pharmacotherapy) should be considered as the child gets older, social pressures increase, and self-esteem is affected. Pharmacologic agents can be effective in the short-term (eg, for sleepovers or camp attendance), but enuresis alarms are the most effective long-term therapy.

## NONPHARMACOLOGIC THERAPY

Motivational therapy – Once the child agrees to accept responsibility, he or she can be motivated by keeping a record of progress. Successively larger rewards, agreed upon in advance, are given for longer periods of dryness (eg, a sticker on a calendar for each dry night, a book for seven consecutive dry nights).

Motivational therapy leads to significant improvement (decrease in enuretic events by  $\geq 80$  percent) in more than 70 percent of patients. It is estimated to be successful (14 consecutive dry nights) in 25 percent. The relapse rate (more than two wet nights in two weeks) is approximately 5 percent.

Motivational therapy is a good first line of therapy for primary nocturnal enuresis, particularly in younger children. In a systematic review of simple behavioral interventions for nocturnal enuresis, reward systems (eg, star charts), were associated with significantly fewer wet nights, higher cure rates, and lower relapse rates compared to those of controls. However, these results were based on single small trials. If motivational therapy fails to lead to improvement after three to six months, other methods should be tried.

Bladder training – Most children with nocturnal enuresis have a functionally small bladder capacity. Bladder retention training exercises may be undertaken to increase bladder capacity in these patients (eg, those whose usual voided urine volume is less than the bladder capacity expected for age). Bladder capacity in ounces (one ounce = 30 mL) can be estimated in children by adding 2 to the child's age (in years) until 10 years of age. Bladder training requires a highly motivated child and is a common component of multimodal therapy programs.

Bladder retention training involves asking the child to hold his or her urine for successively longer intervals ("as long as possible") after first sensing the urge to void. The volume of voided urine should be recorded once per week in a follow-up diary to evaluate success. The target volume is based upon the calculated bladder capacity for age.

Bladder training is effective in increasing bladder capacity. However, it is not clear that increasing bladder capacity affects nocturnal enuresis or response to treatment with an enuresis alarm. In some review articles, bladder training therapy has been reported to lead to significant improvement (decrease in enuretic events by  $\geq 80$  percent) in as many as 60 percent of patients, and has been estimated to successfully curb nocturnal enuresis (defined as 14 consecutive dry nights) in 35 percent. However, subsequent randomized trials have found that increased bladder capacity was not related to treatment response (defined as  $\leq 1$  wet night in previous 28 days), nor to improved response rate to subsequent treatment with an enuresis alarm. A systematic review of simple behavioral and physical interventions for nocturnal enuresis in children found there was not enough evidence to evaluate bladder retention used either in isolation or in addition to other interventions.

Nonetheless, a trial of bladder training exercises is recommended before alarms and pharmacologic agents are tried, because the latter methods may be more demanding and have adverse effects.

### Fluid management –

Asking the parents to record a fluid intake diary can help to assess the balance of fluid intake throughout the day. For those patients who are found to consume a disproportionate amount of fluid in the evening hours, a different schedule can be recommended. Some authors recommend that their enuretic patients drink 40 percent of their total daily fluid in the morning (7 AM to 12 PM), 40 percent in the afternoon (12 PM to 5 PM), and only 20 percent in the evening (after 5 PM); beverages consumed in the evening should be caffeine-free.

This fluid maintenance program differs from isolated fluid restriction in the evening hours, which is often attempted by parents to control enuresis. Isolated nighttime fluid restriction, without compensatory increase in daytime fluid consumption, may prevent the child from meeting his or her daily fluid requirement, and is usually unsuccessful. In contrast, the fluid management program described above permits the child to drink as much as he or she wants throughout the day. Ample consumption of fluid in the morning and afternoon reduces the need for significant intake later in the day. In addition, it increases daytime urinary flow and may assist in bladder training to increase functional bladder capacity

### Enuresis alarms –

Conditioning therapy using an enuresis alarm is the most effective means of controlling nocturnal enuresis. Enuresis alarms are activated when a sensor, placed in the undergarments or on a bed pad, detects moisture; the arousal device is usually an auditory alarm and/or a vibrating belt or pager.

The alarm works through conditioning: the patient learns to wake or inhibit bladder contraction in response to the neurologic conditions present before wetting. At the initiation of therapy, the child may occasionally fail to awaken; this can be ameliorated if the parents wake the child when the alarm sounds.

The family should be instructed that the child is in charge of the alarm. Each night before he or she goes to sleep, the child should test the alarm; with the sound (or vibration) in mind, the child should imagine in detail, for one to two minutes, the sequence of events that occur when the alarm sounds (or vibrates) during sleep. The sequence is as follows:

- The child turns off the alarm, gets up, and finishes voiding in the toilet (only the child should turn off the alarm).
- The child returns to the bedroom.
- The child changes the bedding and underwear.
- The child wipes down the sensor with a wet cloth and then a dry cloth (or replaces the sensor if it is disposable)
- The child resets the alarm and returns to sleep.

Changes of linen and clothing should be kept near the bed. The parents may need to help the child wake to the alarm and should supervise the changing of bed linens. A diary should be kept of wet and dry nights. Positive reinforcement should

be provided for dry nights as well as successful completion of the above sequence of events.

The alarm should be used continuously until the child has had between 21 and 28 consecutive dry nights. This usually takes between 12 and 16 weeks with a range of 5 to 24. The child should be seen in follow-up one to two weeks after starting the alarm and then at the end of an eight-week trial. Therapy with the alarm can be reinitiated for relapse (more than two wet nights in two weeks).

Approximately 30 percent of patients discontinue the alarm for various reasons including skin irritation, disturbance of other family members, and/or failure to wake the child.

In a systematic review, compared to no treatment, approximately two thirds of children became dry for 14 consecutive nights during alarm use (RR for failure 0.38, 95% CI 0.33-0.45). Nearly one-half of children who continued to use the alarm remained dry after treatment, compared to almost none in the no treatment group (45 versus 1 percent). Alarms appeared to be less immediately effective than desmopressin, but more effective in preventing relapse. Alarms were more effective than tricyclic antidepressants during and after treatment. Treatment with desmopressin and tricyclic antidepressants is discussed below.

Relapse can occur after the alarm unit is discontinued. However, the relapse rate after discontinuation of therapy is much lower with alarms than with desmopressin (RR 0.11, 95% CI, 0.02-0.78).

Children who relapse after discontinuation of the alarm usually can achieve a rapid secondary response due to preconditioning as a result of the first treatment program.

#### Alarm clocks –

It also may be possible to condition some children to wake to void by using an alarm clock. In one study, 125 children with primary nocturnal enuresis were enrolled into two treatment groups and treated for four months. Group I children were awakened to void when the bladder was full, but they remained dry (the waking time was determined individually during a one- to three-week trial period); Group II children were awakened after two to three hours of sleep (whether they were wet or dry). One-third of the patients stopped using the alarm within one month. Among those who continued, initial success (14 consecutive dry nights) was obtained in both groups (77 percent in group I and 62 percent in group II). The relapse rate six months after stopping therapy was 24 percent for group I and 15 percent for group II. The authors concluded that an ordinary alarm clock is a safe, effective, noncontact treatment strategy for enuresis that does not require an episode of bedwetting to initiate a conditioning response.

#### PHARMACOLOGIC THERAPY –

Two pharmacological agents have been shown to be effective in the treatment of nocturnal enuresis: desmopressin acetate (DDAVP) and tricyclic antidepressants (TCAs). Indomethacin may be beneficial.

## Desmopressin –

The suggestion that many children with nocturnal enuresis have an abnormal circadian rhythm of vasopressin release led to the introduction of desmopressin acetate (DDAVP) as a treatment option for nocturnal enuresis. The mechanism of action for DDAVP in nocturnal enuresis is unclear. Successful DDAVP therapy in a boy with nephrogenic diabetes insipidus and a mutation in the vasopressin 2 receptor suggests that DDAVP acts on a different receptor, possibly the vasopressin 1b receptor in the brain.

Desmopressin is administered in the late evening to reduce urine production during sleep. The drug is given orally (the intranasal formulation is associated with increased risk hyponatremic seizures and is no longer indicated for the treatment of enuresis). Compared to other modes of therapy, desmopressin is relatively expensive. A normal functional bladder capacity is necessary for response to desmopressin. Desmopressin should not be used in children with hyponatremia or a history of hyponatremia.

The dose of oral desmopressin is usually titrated to best effect, increasing the dose every 10 days to the maximum recommended dose; the process usually takes a total of 30 days [3] . The oral formulation is administered at 0.2 mg initially (one tablet) and may be increased to 0.6 mg (three tablets) as needed over a two-week trial period. A "trial run" of desmopressin is recommended if the child plans to use it for overnight camp; the trial should take place at least 6 weeks before camp in order to adequately titrate the dose and make sure that it will be effective. Certain precautions should be taken to prevent dilutional hyponatremia.

Twenty-five percent of patients achieve total dryness using desmopressin, with perhaps another 50 percent exhibiting a significant decrease in nighttime wetting [3,32] . However, similar to TCAs, discontinuation of the medication is associated with high rates of relapse (60 to 70 percent). A systematic review of 41 randomized trials involving 2760 children comparing desmopressin to other drugs or alarms in the treatment of nocturnal enuresis was performed. The findings were as follows:

- Compared with placebo, desmopressin reduced bedwetting by 1.34 nights per week (95% CI 1.11-1.57).
- Compared with placebo, children treated with desmopressin were more likely to become dry (ie, no episodes for 14 nights) (RR 1.19, 95% CI 1.10-1.27).
- In contrast to arousal alarms, treatment effects were not sustained after discontinuation of therapy.
- Comparison between oral and nasal desmopressin could not be performed because of insufficient data.
- Desmopressin and TCA appear to be equally effective.

**Adverse effects –** Adverse effects of desmopressin therapy are uncommon. The most serious adverse effect is dilutional hyponatremia, which occurs when excess fluids are taken in the evening hours.

In December, 2007, the U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA) issued an

alert that the intranasal formulation of desmopressin is no longer indicated for the treatment of enuresis. The alert was prompted by review of 61 cases of hyponatremic seizures associated with desmopressin; two cases resulted in death. Thirty-six of the cases occurred with intranasal formulations; 25 of these occurred in children with enuresis being the most common indication.

To prevent dilutional hyponatremia with oral desmopressin, it is recommended that fluid intake be limited to eight ounces (240 mL) on any evening that desmopressin is to be administered. Fluid intake should be limited from one hour before to eight hours after administration of desmopressin. Treatment with desmopressin should be interrupted during episodes of fluid and/or electrolyte imbalance (eg, fever, recurrent vomiting or diarrhea, vigorous exercise, or other conditions associated with increased water consumption).

Tricyclic antidepressants –

The tricyclic antidepressants (eg, imipramine, amitriptyline, and desipramine) have been recognized as a useful adjunct in the treatment of enuresis since 1960. Although imipramine is the drug most often used, other TCAs are also effective. TCAs decrease the amount of time spent in REM sleep, stimulate vasopressin secretion, and relax the detrusor muscle.

The dose of imipramine is 0.9 to 1.5 mg/kg per day, administered at bedtime. On average, the bedtime dose is 25 mg for children 5 to 8 years of age and 50 mg for older children. The dose should not exceed 50 mg in children between 6 and 12 years of age and 75 mg in children  $\geq 12$  years of age. The therapeutic effect of imipramine is quick if the dose is adequate. Imipramine should be discontinued if there is no improvement after a three-week trial (at an adequate dose); it may be discontinued abruptly. A "trial run" of imipramine is recommended if the child plans to use it for overnight camp; the trial should take place at least 6 weeks before camp in order to adequately titrate the dose and make sure that it will be effective.

Adverse effects of TCA therapy are relatively uncommon. Approximately 5 percent of children treated with TCAs develop neurologic symptoms including nervousness, personality change, and disordered sleep. Imipramine, amitriptyline, and other TCAs are required by the United States Food and Drug Administration to carry a black box warning regarding the possibility of increased suicidality, particularly in individuals with preexisting depressive symptoms. The most serious adverse effects of TCAs, however, involve the cardiovascular system, including the risk of cardiac conduction disturbances and myocardial depression, particularly in cases of overdose .

The success rate of therapy with TCAs varies considerably. In a systematic review, compared with placebo, treatment with tricyclic or related drugs was associated with a reduction of approximately one wet night per week, and approximately one-fifth of children became dry (14 consecutive nights) during therapy. TCAs and desmopressin were similarly effective during therapy. However, the treatment effect was not sustained after discontinuation of either of these drugs. Approximately 75 percent of children treated with TCAs relapsed when therapy was discontinued.



### Indomethacin –

Although rarely used, one small randomized controlled trial found that indomethacin suppository versus placebo significantly increased the number of dry nights in children older than six years with primary nocturnal enuresis who were treated for three weeks (9 versus 4 dry nights). No adverse effects were reported. Possible mechanisms of action include removal of the normal inhibitory effect of prostaglandins on the response to vasopressin and improvement in bladder function

### Other drugs –

Anticholinergic drugs, such as oxybutynin, are not effective in treating monosymptomatic nocturnal enuresis. However, these agents may be useful in children who also present with significant daytime urgency. The combination of anticholinergic therapy and desmopressin may be used in these children in an attempt to increase bladder capacity during sleep.

Other drugs, including phenmetrazine, amphetamine sulfate, ephedrine, atropine, furosemide, diclofenac, and chlorprotixine have been tried. A systematic review of randomized trials of drugs other than TCA and desmopressin in the treatment of nocturnal enuresis found that although indomethacin and diclofenac were better than placebo, none of the drugs was better than desmopressin.

### COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE THERAPIES –

A review of complementary approaches such as hypnosis, psychotherapy, and acupuncture finds limited evidence to support the use of such modalities for the treatment of nocturnal enuresis.

### SUMMARY –

Monosymptomatic nocturnal enuresis is a common pediatric disorder with a high spontaneous resolution rate. Most treatment is delayed until the child is at least 7 years of age.

Multiple treatment options are available and no single treatment option is highly effective in all cases (reflecting the multifactorial pathogenesis). All treatment must begin with the child's willingness to actively participate and the parents' understanding that the episodes are completely involuntary on the part of the child. Treatment should be tailored so its potential adverse risks do not outweigh its benefits.

Simple behavioral methods (eg, motivational therapy, bladder retention exercises) are usually tried first, but more active intervention should be considered as the child gets older, social pressures increase, and self esteem is affected. Arousal alarm systems are the most effective long-term therapy. Fluid management and bladder training may be helpful adjuncts. Pharmacological agents can be effective in the short term, allowing the child to plan age-specific social activities, such as camp attendance or sleepovers with friends.

## RECOMMENDATIONS –

The following recommendations are made regarding the management of children who have primary monosymptomatic nocturnal enuresis:

- Among children younger than 7 years of age, who may not be mature enough to play an active role in treatment, therapy should consist primarily of reassurance that spontaneous resolution is likely.
- Once the child is able to be partially responsible for treatment, motivation and simple behavior therapies are recommended. These include reinforcement for dry nights (eg, a sticker calendar), bladder training exercises, and fluid management, as described above. A combination of these therapies may be useful.
- Enuresis alarms or pharmacologic therapy should be considered in children who have failed to improve after three to six months of behavioral interventions. Enuresis alarms are preferred to pharmacologic therapy because their effects are sustained after discontinuation and because they are associated with fewer adverse effects.
- Oral desmopressin is an effective short-term alternative to the enuresis alarm in patients who are unresponsive to the alarm. It may also be used as an adjunct to the alarm and as a short-term solution for camp attendance or sleepovers. Fluid intake should be limited from one hour before to eight hours after desmopressin is administered.
- Similar to desmopressin, TCA are an effective short-term therapy for nocturnal enuresis. However, their high relapse rate and potentially severe adverse effects make them less appealing than alarm or desmopressin therapy.
- Nocturnal enuresis can usually be managed effectively by the primary care provider. However, children with refractory nocturnal enuresis may benefit from referral to a pediatric urologist.