



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



## THESE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**FEUGIER Bertrand**

le 18 Mai 2001

## COMPLICATIONS DU TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

## DU REFLUX VESICO-RENAL

## CHEZ L'ENFANT

## ANALYSE DE LA LITTERATURE

Examineurs de la thèse :

Monsieur M. SCHMITT	Professeur	Président
Monsieur P. MONIN	Professeur	} Juge
Monsieur J. HUBERT	Professeur	} Juge
Monsieur J.L. LEMELLE	Docteur	} Juge
Monsieur C. ZIX	Docteur	} Juge

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184970 7





**THESE**

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

**FEUGIER Bertrand**

le 18 Mai 2001

**COMPLICATIONS DU TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE**

**DU REFLUX VESICO-RENAL**

**CHEZ L'ENFANT**

**ANALYSE DE LA LITTERATURE**

Examineurs de la thèse :

Monsieur M. SCHMITT	Professeur	Président
Monsieur P. MONIN	Professeur	} Juge
Monsieur J. HUBERT	Professeur	} Juge
Monsieur J.L. LEMELLE	Docteur	} Juge
Monsieur C. ZIX	Docteur	} Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Assesseurs**

du 1er Cycle :  
du 2ème Cycle :  
du 3ème Cycle :  
de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**  
**Mme le Professeur Michèle KESSLER**  
**Mr le Professeur Jacques POUREL**  
**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX  
Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES  
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ - Jacques LECLERE - Francine NABET - Jacques BORRELLY

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----  
**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1ère sous-section : (Anatomie)**

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

**2ème sous-section : (Cytologie et histologie)**

Professeur Bernard FOLIGUET

**3ème sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

-----  
**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1ère sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

**2ème sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1ère sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS  
Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2ème sous-section : (Physiologie)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE  
Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

**3ème sous-section : (Biologie cellulaire)**

Professeur Claude BURLET

**4ème sous-section : (Nutrition)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1ère sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LE FAOU

**2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Professeur Bernard FORTIER

**3ème sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Philippe CANTON - Professeur Thierry MAY

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1ère sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

**2ème sous-section : (Médecine et santé au travail)**

Professeur Guy PETIET

**3ème sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)**

Professeur Henry COUDANE

**4ème sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

-----

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1ère sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN - Professeur Jean-François STOLTZ

**2ème sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3ème sous-section : (Immunologie)**

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

**4ème sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1ère sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)**

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

**2ème sous-section : (Réanimation médicale)**

Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME - Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

**3ème sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)**

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

**4ème sous-section : (Thérapeutique)**

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ - Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

-----

**51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

1ère sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

-----

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

-----

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN  
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

-----

**55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

-----

**27ème section : INFORMATIQUE**

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

**64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Daniel BURNEL

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ**

**Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie**

Docteur RESTREPO

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

-----

**43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1ère sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

-----

**44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK  
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

-----

**45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

1ère sous-section : (*Bactériologie - Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX - Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

-----

**47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

1ère sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

**54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5ème sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN .

-----

**32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**

Monsieur Alain DURAND

-----

**64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD

Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**

Madame Nadine MUSSE

-----

**68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**

Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Michel MANCIAUX

Professeur Jean-Pierre GRILLIAT - Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER

Professeur Michel BOULANGE - Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC

Professeur Michel WAYOFF - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Claude HURIET

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur René-Jean ROYER

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)

*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*

Professeur Paul MICHIELSEN (1979)

*Université Catholique, Louvain (Belgique)*

Professeur Charles A. BERRY (1982)

*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

*Brown University, Providence (U.S.A)*

Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)

*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*

Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)

*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*

Professeur Harry J. BUNCKE (1989)

*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*

Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)

*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

*Université d'Helsinki (FINLANDE)*

Professeur James STEICHEN (1997)

*Université d'Indianapolis (U.S.A)*

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des*

*Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur SCHMITT M.  
Professeur de chirurgie infantile à Nancy.  
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en  
acceptant la présidence de cette thèse.  
Que ce travail soit l'expression de notre admiration et de notre gratitude.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur MONIN P.  
Professeur de pédiatrie à Nancy.

Nous sommes sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant  
de juger cette thèse.  
Nous vous assurons de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur HUBERT J.  
Professeur d'urologie à Nancy.

Nous vous remercions de votre accueil et de l'honneur que vous nous  
faites en ayant accepté d'être notre juge.  
Recevez le témoignage de notre profonde gratitude.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Docteur LEMELLE J.L.

Vous nous avez confié ce travail. Nous vous remercions de votre aide  
et de vos précieux conseils lors de son élaboration.  
Soyez assuré de notre profonde reconnaissance.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Docteur ZIX C.

Nous vous remercions d'accepter de juger ce travail.  
Vous avez su nous transmettre votre passion pour soigner les enfants et  
avons apprécié l'écoute que vous nous avez accordée à tout moment.  
Recevez notre reconnaissance.

Je dédie cette thèse :

A mes parents .

Ils ont toujours cru en moi, et m'ont soutenu jusqu'au dernier moment même pendant les périodes les plus difficiles. Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre affection.

A Patrick.

Frère aîné, nous avons tous suivi ta trace et avons partagé des joies communes qui resteront gravées dans nos mémoires. Nous avons été tous les deux attirés par l'exercice de la médecine, que celle-ci nous rapproche.

A Régis.

De nombreux instants passés ensemble qui nous font oublier certaines divergences. Les souvenirs heureux restent et ne meurent jamais. Comme un frère tu resteras à mes yeux avec toute mon estime.

A Laurent.

Une moitié que nous ne pouvons oublier. L'hétérozygote que nous sommes ne diffère réellement que sur la formule chromosomique, car une complicité et des points communs innombrables nous réunissent. Toutes ces joies, ces moments passés ensemble figurent déjà dans le livre d'or. J'espère que le fil qui le relie, ne cessera de s'accroître et ce malgré les kilomètres qui nous séparent.

A la mémoire de mes grands-parents.

Ils auraient été tous fiers de voir leurs petit- fils reprendre le témoin et ainsi perpétuer la tradition familiale.

A mon oncle et ma tante.

Les ordinateurs ont dû l'inventé ou plutôt il a inventé les ordinateurs. Toutes les heures passées ensemble m'ont permis de m'initier dans le domaine qu'est le vôtre et de partager des instants inoubliables.

A Nathalie, Brigitte qui font partie intégrante de notre famille.

A mes neveux et nièce Guillaume, Adrien et Amandine

Ils seront les prochains relayeurs d'une course très longue.

A tous mes amis à travers les cinq continents qui me donnent de l'énergie et de l'espoir, particulièrement aux Australiens, modèles en tous genres. The seven cross will be shine in my heart forever.

A Philippe, David et les autres.....

## SERMEN

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Recu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

# **TABLE DES MATIERES**



<b>TABLE DES MATIERES</b> .....	<b>15</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>19</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LE REFLUX VESICO-RENAL</b>	
<b>Chapitre I : Généralités</b> .....	<b>22</b>
I.1. Définition.....	22
I.2. Epidémiologie .....	22
I.3. Anatomie descriptive .....	23
I.3.1. L'uretère terminal .....	23
I.3.2. Le trigone .....	24
I.4. Physiologie du système antireflux .....	26
I.5. Etiologie .....	28
I.5.1 Reflux primitif .....	28
I.5.2 Reflux secondaire .....	29
<b>Chapitre II : Diagnostic du reflux</b> .....	<b>31</b>
II.1. Examen clinique .....	31
II.1.1. L'interrogatoire .....	31
II.1.2. Circonstances de découverte .....	31
II.2. Examens complémentaires .....	32
II.2.1. La cystographie rétrograde .....	32
II.2.2. L'échographie rénale .....	33
II.2.3. L'urographie intraveineuse .....	33
II.2.4. La cystoscopie .....	34
II.2.5. La scintigraphie rénale au DMSA .....	34
II.3. Classification du reflux .....	35
II.4. Conséquences du reflux.....	41
II.4.1. Conséquences mécaniques.....	41
II.4.2. Reflux et infection urinaire.....	41
II.4.3. Reflux et croissance rénale.....	41
II.4.4. Reflux et néphropathie.....	42
<b>Chapitre III : Traitements habituels du reflux vésico-rénal</b> .....	<b>44</b>
III.1. Traitement médical.....	44
III.1.1. Traitement anti-infectieux préventif.....	44
III.1.2. Traitement des troubles fonctionnels mictionnels.....	46
III.2. Traitement chirurgical conventionnel .....	46

III.2.1. Les réimplantations supra-hiatales.....	47
III.2.1.1 Technique de Politano-Leadbetter.....	47
III.2.1.2. Technique de Lich-Grégoir.....	47
III.2.2. Les réimplantations infra-hiatales.....	47
III.2.2.1. Technique de Glenn-Anderson.....	47
III.2.2.2. Technique de Cohen.....	47
III.2.2.3. Technique de Gil-Vernet.....	48
III.2.2.4. Technique laparoscopique.....	48
III.2.3. Complications des techniques chirurgicales .....	49

## **Chapitre IV : Principes du traitement endoscopique .....** 53

IV.1. Historique de la méthode.....	53
IV.2. Technique opératoire.....	55
IV.2.1. Principe.....	55
IV.2.2. Matériel.....	55
IV.2.3. Techniques d'injection.....	55
IV.3. Intérêt du traitement endoscopique.....	59
IV.4. Principaux biomatériaux.....	60
IV.4.1. Définitions , réglementations.....	60
IV.4.2. Téflon.....	61
IV.4.2.1. Historique.....	62
IV.4.2.2. Caractéristiques physico-chimiques.....	62
IV.4.2.3. Applications médicales.....	63
a. Sous forme d'implants.....	63
b. Sous forme injectable.....	63
IV.4.3. Le collagène.....	64
IV.4.4. Le Macroplastique.....	65
a. Composition du Macroplastique.....	66
b. Propriétés physico-chimiques.....	69
IV.4.5. Autres dispositifs hétérologues.....	69
IV.4.5.1. Le bioglass.....	69
IV.4.5.2. Le système DEFLUX.....	70
IV.4.5.3. Les micro-ballonnets.....	70
IV.4.5.4. L'alcool de polyvinyl.....	71
IV.4.5.5. Les micro billes de verre.....	71
IV.4.6. Les biomatériaux autologues.....	71
A. La graisse.....	71
B. Chondrocytes- alginate.....	72
C. Le sang.....	72
D. Les cellules musculaires vésicales.....	72

# DEUXIEME PARTIE : COMPLICATIONS DU TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE DU REFLUX VESICO- RENAL



<b>Chapitre I : Complications liées à la technique ou aux indications</b>	<b>74</b>
I.1. Le reflux résiduel	74
I.1.1. Echec à court terme	74
a) Fautes techniques	74
b) Mauvaises indications	75
c) Difficultés techniques	76
d) Anatomie défavorable	76
I.1.2. Echec à moyen terme	76
a) Lié au collagène	76
b) Lié au téflon	77
c) Lié au Macroplastique	77
I.2. La sténose urétérale	78
I.3. Résultats de la littérature	78
 <b>Chapitre II : Complications liées au biomatériau utilisé</b>	 <b>82</b>
II.1. Le collagène	82
II.2. Le téflon	83
II.3. Le Macroplastique	86
II.3.1. Données de l'expérimentation animale	86
II.3.1. Utilisation en pratique humaine	87
 <b>Chapitre III : Complications systémiques</b>	 <b>90</b>
III.1. Le risque de migration	90
III.1.1. Le téflon	90
III.1.2. Le macroplastique	93
III.2. Le risque cancérigène	95
III.3. Le risque immunologique	96
III.4. Autre complication	98
 <b>Chapitre IV : Observation clinique</b>	 <b>101</b>
 <b>CONCLUSION</b>	 <b>105</b>
 <b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	 <b>106</b>

## INTRODUCTION

Le reflux vésico-rénal est une affection fréquente chez l'enfant, découvert le plus souvent à l'occasion d'un bilan d'infection urinaire.

Son traitement a connu une évolution. Traditionnellement le traitement du reflux fait appel à une réimplantation urétéro-vésicale chirurgicale. Une méthode endoscopique, dénommée STING a été développée au cours des deux dernières décennies ;

Elle suscite encore de la part de la communauté des urologues une grande controverse sur ses avantages, sur le type de biomatériaux à utiliser et les conséquences éventuelles.

La survenue potentielle de complications à court et long terme, suscite des interrogations sur l'intérêt d'un tel traitement.

Notre étude porte sur une analyse rétrospective de l'ensemble des complications spécifiques du traitement endoscopique recensées aujourd'hui dans la littérature.

Nous rappèlerons dans un premier temps les données physiopathologiques du reflux vésico-rénal. Puis après une description des différents traitements conventionnels, nous envisagerons de manière plus précise la méthode endoscopique et les différents biomatériaux qui ont été proposés à ce jour.

Dans une seconde partie nous analyserons les différentes complications publiées dans la littérature. Celles-ci peuvent soit directement être liées à la technique ou aux indications posées, ou être en relation avec le type de biomatériau injecté.

Nous illustrerons notre étude par une observation clinique recueillie dans le service de chirurgie infantile du Professeur M. Schmitt de Nancy qui reflète toute la difficulté du traitement endoscopique.



## **PREMIERE PARTIE**

### **LE REFLUX VESICO-RENAL**

## CHAPITRE I

# GENERALITES

### I.1. DEFINITION

Le reflux vésico-urétéral est un phénomène pathologique défini par le passage de l'urine à contre courant de la vessie vers les cavités urétéro-pyélo-calicielles, mais surtout le parenchyme rénal, ce qui en fait toute sa gravité.

Son diagnostic est effectué exclusivement grâce aux données radiologiques de la cystographie rétrograde qui permettent de visualiser le passage rétrograde du produit de contraste, de la vessie vers le haut appareil urinaire.

### I.2. EPIDEMIOLOGIE

Le reflux est une uropathie dont la fréquence est difficile à chiffrer (22). Selon Bailey son incidence est estimée à 0.4% des enfants normaux (10).

Lors du bilan urologique d'une infection urinaire chez l'enfant, le reflux vésico-urétéral est retrouvé dans 29 à 50% des cas (78).

L'échographie anténatale, devenue systématique, révèle 38 % de reflux, tous grades confondus chez les nouveau-nés et très jeunes enfants (158) présentant une anomalie urologique prénatale. Elle permet ainsi une prise en charge diagnostique et thérapeutique précoce et limite les risques ultérieurs de complications.

La prévalence du reflux varie en fonction de deux paramètres que sont l'âge et le sexe. Fréquent entre la naissance et l'âge de 3 à 5 ans, il tend à disparaître avec la croissance (tableau 1) suite à la maturation de la jonction vésico-urétérale.

Avant l'âge de 1 an, la majorité des reflux sont rencontrés chez le garçon. Ils sont souvent de haut grade lorsqu'ils sont symptomatiques puis au delà de 2 ans les proportions s'inversent avec une très nette prédominance féminine. Le sex-ratio vers 5 ans est de 5/1 entre les filles et les garçons (17).

Par ailleurs le caractère familial et héréditaire du reflux apparaît indiscutable (115) avec un mode probable de transmission de type autosomique dominant à pénétrance variable (33).

Enfin il semblerait que le reflux soit plus fréquent chez les personnes de race noire (7),(38).

AGE	INCIDENCE
< 1 an	60 - 70 %
1- 4 ans	25 - 30 %
4- 12 ans	10 - 15 %
12 ans -Adultes	5 - 5,2 %

**Tableau n°1** :Distribution des % de reflux en fonction de l'âge (16)

### I.3. ANATOMIE DESCRIPTIVE

La compréhension anatomique de la jonction urétéro-vésicale est apportée par les travaux de Hutch (77), de Lich et coll.(93) et de Gil-Vernet (68). Ces travaux sont à la base des modifications progressives des techniques chirurgicales ultérieures (106).

#### I.3.1.L'uretère terminal :

L'uretère terminal se délimite en 3 parties :

#### L'uretère extravésical

L'uretère terminal pénètre dans la vessie par sa face postéro-latérale, obliquement de haut en bas et de dehors en dedans avec une obliquité intramurale longue. Ses rapports diffèrent chez l'homme et la femme.

#### *Chez l'homme*

L'uretère extravésical sous-croise le canal déférent, traverse les lames sacro-recto-génito-pubiennes puis les branches du plexus nerveux hypogastrique. Ses rapports sont :

- en avant, la partie externe de la base vésicale
- en arrière, le fond de la vésicule séminale
- en haut, l'artère vésiculo-déférentielle et l'artère vésico-prostatique qui sur-croisent l'uretère.

### *Chez la femme*

L'uretère extravésical coupe transversalement l'utérus, sous-croise l'artère utérine et traverse le plexus nerveux hypogastrique. Il est croisé par les vaisseaux vésico-vaginaux. Ses rapports sont :

- en avant, la partie externe de la base vésicale
- en dedans, la cloison vésico-vaginale
- en arrière, le cul de sac antérieur du vagin
- en haut, le cul de sac péritonéal vésico-utérin

### L'uretère intramural

L'uretère pénètre dans la vessie à 20mm environ en dehors de la ligne médiane.

D'une longueur d'environ 8 à 15 mm, le trajet intramural a une direction oblique en bas, en dedans et en avant. Pour Paquin le rapport normal entre la longueur de l'uretère intramural et son diamètre est de 4 à 5 pour 1 (114).

Les fibres musculaires de l'uretère terminal prennent une orientation longitudinale au niveau du trajet intramural. Une partie de ces fibres se poursuit au-delà de l'orifice urétéral en direction de l'orifice controlatéral pour former la barre interurétérale et en direction du col vésical pour former le trigone superficiel (40) ( Figure 2).

L'uretère traverse le muscle vésical entouré par une gaine. Décrite en 1892 par Waldeyer (150), cette gaine péri-urétérale, formée de deux couches de fibres musculaires longitudinales, constitue un espace de glissement pour la portion intramurale de l'uretère terminal. Sa terminaison participe à la formation du trigone moyen.

### L'uretère sous-muqueux

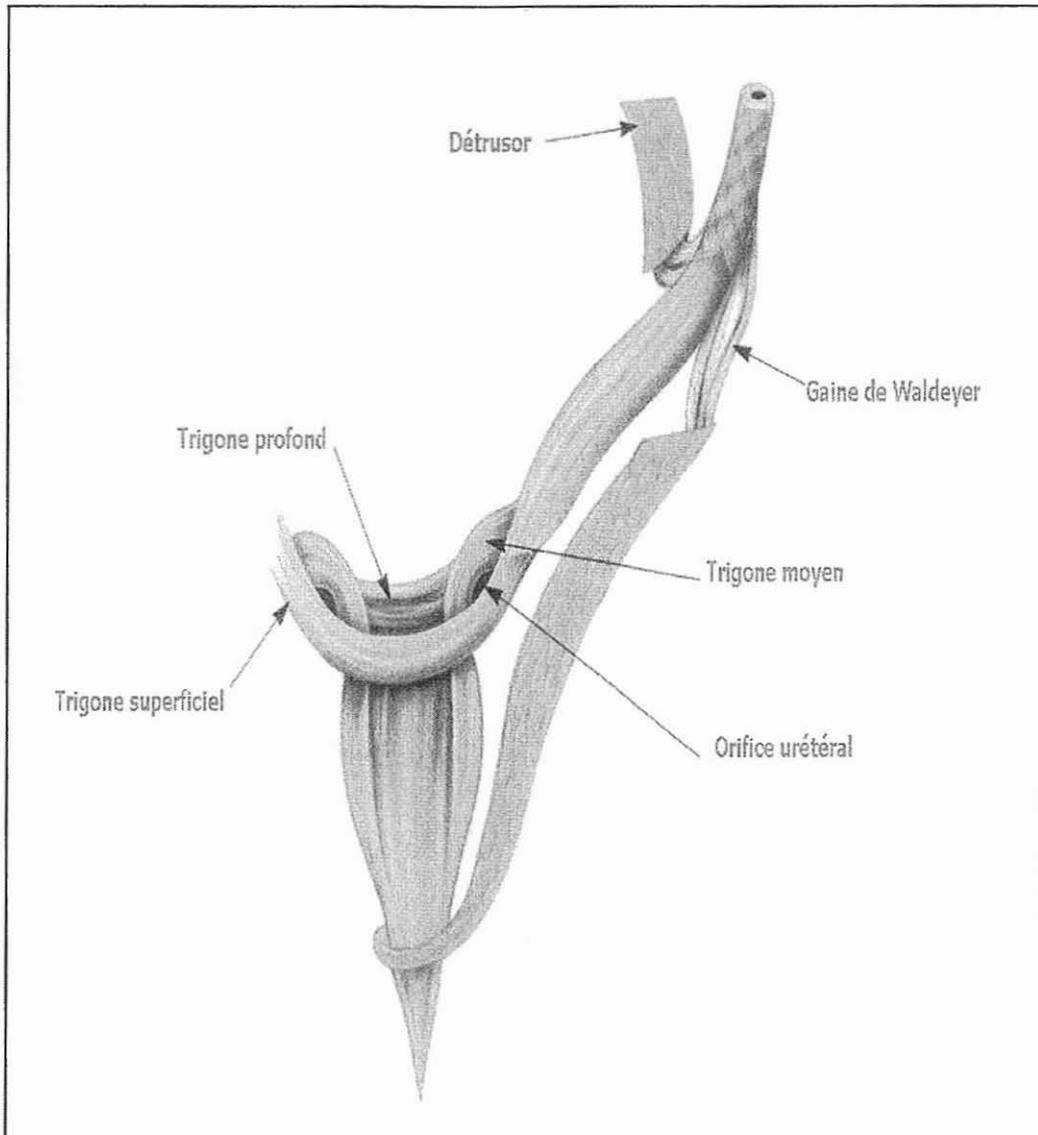
L'uretère présente un trajet sous-muqueux intravésical reposant en arrière sur le muscle vésical. La longueur moyenne du trajet sous-muqueux, est de l'ordre de 5 à 8 mm chez l'adolescent (156),(119).

Hutch a montré qu'il y a une croissance de sa longueur qui représente chez le nouveau-né un tiers de la longueur définitive, acquise vers l'âge de douze ans (77).

Les orifices urétéraux ont normalement l'aspect d'une fente oblique en bas, en avant et en dedans de 2 à 5mm de long.

### I.3.2. Le trigone

Le trigone forme la partie antérieure de la base vésicale qui constitue la partie fixe et peu extensible de la vessie.



**Figure 1** : Aspect anatomique du trigone

De forme triangulaire à base supérieure, le trigone est limité :

- en arrière par les deux orifices urétéraux,
- en bas et en avant le col vésical.

Selon Tanagho et Coll.(142), le trigone est constitué de trois plans :

#### Le trigone superficiel

Il est formé par le prolongement en éventail des fibres musculaires urétérales qui rejoignent les fibres contralatérales au niveau de la barre interurétérale d'une part et du veru montanum d'autre part.

#### Le trigone moyen

Ce plan est constitué par la terminaison des éléments fibromusculaires de la gaine de Waldeyer qui vont s'insérer au niveau du col vésical.

#### Le trigone profond

Le plan profond est constitué par le muscle vésical.

### **I.4. PHYSIOLOGIE DU SYSTEME ANTIREFLUX**

La jonction urétéro-vésicale s'oppose à la remontée d'urines de la vessie vers les uretères, aussi bien pendant la phase de réplétion vésicale que pendant la miction par un système de valve antireflux complexe.

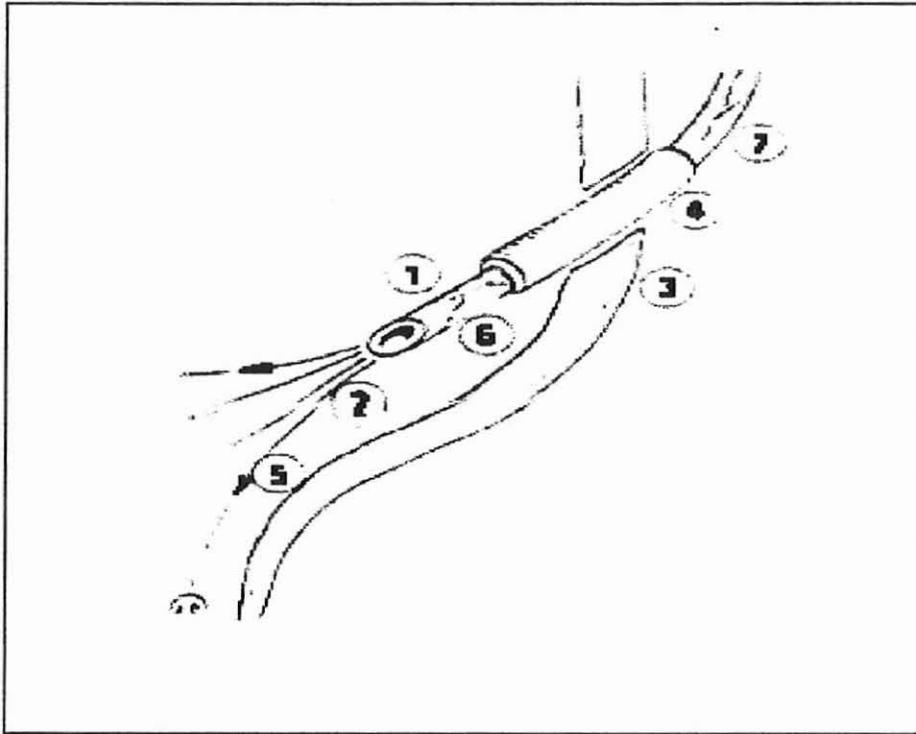
Plusieurs mécanismes passifs et actifs, participent au rôle antireflux de la jonction urétéro-vésicale (Figure 1 ).

- Pendant la phase de remplissage vésical :

L'arrivée d'un bolus urétéral au niveau du hiatus provoque la contraction de la musculature vésicale ce qui attire l'orifice méatique vers le haut et raccourcit la longueur intramurale de l'uretère permettant ainsi le passage de l'urine.

A l'arrêt des contractions urétérales, le conduit et le trajet sous-muqueux reprennent leur position initiale.

C'est à ce moment que le mécanisme passif anti-reflux est assuré par la compression de l'uretère contre le mur postérieur vésical .



**Figure 2 :** Mécanismes antireflux de la jonction urétéro-vésicale  
( Faure et coll.(59) )

*Unité anatomique et fonctionnelle antireflux*

1. long trajet sous-muqueux, uretère souple.
2. Amarrage solide de l'uretère au trigone.
3. Mur postérieur vésical .
4. Espace de glissement de Waldeyer.
5. Contraction du trigone.
6. Occlusion de l'uretère terminal.
7. Péristaltisme urétéral.

- Pendant la phase de miction :

La contraction active du trigone, nécessaire à l'ouverture du col vésical, ainsi que celle de la musculature longitudinale de l'unité urétéro-vésicale permettent l'occlusion du méat de même que la pression endovésicale comprime l'uretère sous-muqueux.

- En fin de miction :

Lorsque la pression vésicale chute, le toit muqueux recouvre l'uretère en attendant l'arrivée de nouveaux bolus urétéraux (82),(107).

La présence d'un reflux vésico-rénal fait suite à des anomalies pouvant porter sur quatre principaux éléments anatomiques qui participent normalement au système antireflux (105) :

- Longueur du trajet sous muqueux.
- Solidité du mur vésical postérieur.
- Amarrage de l'uretère terminal.
- Conformité du hiatus urétéral.

C'est en corrigeant ces anomalies anatomiques, plus particulièrement en rétablissant une longueur de trajet sous-muqueux optimale, que se base le principe même du traitement du reflux qu'il soit chirurgical ou endoscopique.

## I.5. ETIOLOGIE

Le reflux vésico-rénal peut être classé en deux catégories, d'une part le reflux primitif idiopathique et d'autre part le reflux secondaire.

### I.5.1. Le reflux primitif

Le reflux vésico-rénal primitif correspond à une incompétence du système anti-reflux liée à une anomalie *congénitale* de la jonction urétéro-vésicale et représente environ 95% des reflux (18).

Plusieurs anomalies anatomiques peuvent s'observer. Elles coexistent souvent et sont en général proportionnelles :

- La brièveté du trajet sous muqueux de l'uretère, qui compromet le plus, le dispositif anti-reflux.
- L'ectopie du méat urétéral, déterminé par le point de pénétration et l'obliquité de l'uretère intra-mural.
- La laxité du trigone, qui réduit voire empêche l'occlusion de la jonction, lors de

la phase de réplétion.

- la forme et l'aspect des méats urétéraux par déficience des fibres musculaires de l'uretère terminal.

L'anomalie orificielle peut être isolée ou entrée dans le cadre d'une ou plusieurs autres malformations de la voie excrétrice :

- duplicité ou bifidité pyélo urétérale
- diverticule para-urétéral dit de Hutch.

### I.5.2. Le reflux secondaire

Le reflux vésico-rénal secondaire est une incompétence *acquise* du système anti-reflux de la jonction urétéro-vésicale.

Il peut être lié à différents comportements vésicaux, acquis lors de l'apprentissage de la miction, par dysfonction vésico-sphinctérienne.

En effet le comportement dyssynergique de la vessie et du sphincter strié, provoque en raison d'une hyperpression chronique, une dégradation progressive de la fonction et de l'anatomie vésicale (trabéculations, diverticules para-urétéraux ..), qui conduit ainsi au reflux.

#### I.5.2.1. Hyperpression intravésicale

Le principal mécanisme à l'origine d'un reflux secondaire est l'hyperpression intravésicale qui peut être en rapport avec :

- un obstacle anatomique sous-vésical :
  - valve de l'urètre postérieur
  - maladie du col vésical
  - sténose de l'urètre
- une vessie neurologique neurogène :
  - spina bifida ou atteinte médullaire de toute nature
  - malformation ano-rectale
- une dysfonction vésicale non neurogène :
  - immaturité vésicale
  - syndrome de Hinman ou vessie neurologique non neurogène

#### I.5.2.2. Infection urinaire

L'infection urinaire, en modifiant le comportement vésical, semble être un cofacteur qui favorise le reflux chez l'enfant dont l'orifice n'est pas encore « mature ». Elle participe

probablement à l'entretien du reflux lorsque l'orifice est déjà refluant, retarde sa maturation et empêche la disparition spontanée du reflux. L'infection urinaire ne semble pas pouvoir provoquer un reflux durable sur un orifice normal mature.

#### I.5.2.3. Reflux post-chirurgical

Iatrogène, le reflux apparaît à la suite d'un geste chirurgical sur la jonction urétéro-vésicale :

- réimplantation d'un mega uretère
- incision endoscopique d'urétérocèle

## CHAPITRE II

# DIAGNOSTIC DU REFLUX

### II.1 EXAMEN CLINIQUE

#### II.1.1. L'interrogatoire

Il permet de préciser ou de rechercher :

- Les *antécédents* personnels et familiaux d'uropathie.
- Les *circonstances de découverte*,
- La notion d'*infection urinaire* récente, fébrile ou non , ou de fièvres inexpliquées
- Des signes d'*immaturité vésicale* : impériosités, fuites urinaires diurnes, énurésie, pollakiurie diurne ou nocturne,
- D'autres *signes fonctionnels* : constipation, encoprésie, dysurie, douleur lombaire hors infection.

#### II.1.2. Circonstances de découverte

Les circonstances de découverte du reflux chez l'enfant sont variées et peuvent être résumées par ces différentes situations cliniques .

- a) douleur lombaire à irradiation ascendante per ou postmictionnelle, considérée comme caractéristique, rarement présent chez l'enfant.
- b) découvert à l'occasion d'un bilan radiologique réalisé pour un symptôme urologique sans infection urinaire ( hématurie, lithiase, énurésie ...) ou dans le cadre de situations cliniques particulières ( hypospadias, rein unique, dysplasie multikystique ...).
- c) Dans l'immense majorité des cas le reflux est révélé lors de l'exploration d'une pyélonéphrite.  
Typiquement cela peut se traduire par un véritable tableau de pyélonéphrite aigue voire un syndrome septicémique, mais souvent ces manifestations cliniques apparaissent peu spécifiques et donc trompeuses, surtout chez le nourrisson ( troubles digestifs, fièvre

isolée inexplicée, retard de croissance, état général médiocre ).

- d) La pratique de l'échographie fœtale, systématique durant la grossesse, a considérablement modifié l'approche des malformations qui, autrefois, n'étaient découvertes qu'après la naissance ou chez un fœtus mort in utero.

Dans une série de 1292 uro-néphropathies dépistées chez le fœtus en 18 ans en Lorraine (tableau 2), Didier (144) retrouve 13% de reflux vésico-rénal. Pour Bouachrine (28) le reflux découvert par le dépistage anténatal, concerne essentiellement le garçon et disparaît dans 65% des cas à 2 ans.

- e) Plus tardivement, le reflux est diagnostiqué à l'occasion d'un bilan d'insuffisance rénale chronique et/ou devant une hypertension artérielle, une protéinurie qui constituent les conséquences tardives de la néphropathie de reflux. Toutefois la relation de causalité ne peut être affirmée avec certitude sauf en cas de pyélonéphrites aiguës à répétition.

VARIETES D'URO-NEPHROPATHIES	NOMBRE	%
Uropathies obstructives	517	40
Uro-néphropathies graves, incurables	178	14
Reflux	166	13
Uropathies « mineurs » et diverses	153	12
Reins dysplasiques (unilatéraux)	130	10
Systèmes doubles	131	10
Anomalies de la vessie	17	1

**Tableau 2** : Uro-néphropathies de diagnostic anténatal. Répartition par diagnostic (144).

## II.2. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

### II.2.1 La cystographie rétrograde

Le diagnostic positif du reflux reposera exclusivement sur les investigations radiologiques.

Parmi les nombreuses techniques d'imagerie, la cystographie mictionnelle reste l'examen de référence pour le diagnostic positif du reflux. Fiable et reproductible, elle consiste après stérilisation des urines, à injecter un produit iodé soit par cathétérisme urétral ( uréthro-cystographie rétrograde ) soit par ponction sus-pubienne, et à reproduire le cycle remplissage-vidange de la vessie.

L'examen est réalisé chez un enfant éveillé, normalement hydraté, en décubitus dorsal. Le remplissage s'effectue passivement et s'interrompt lorsque la capacité vésicale est atteinte, l'enfant vide alors sa vessie naturellement.

Des clichés sont par la suite réalisés en début de remplissage, en réplétion complète, lors de la miction et après celle-ci.

A noter que l'urétrographie mictionnelle apparaît trop souvent négligée en particulier chez le garçon.

La sensibilité de l'examen est améliorée par la réalisation de trois remplissages vésicaux successifs (42) (69). Ainsi Jequier (81) a montré que le grade du reflux était modifié dans 12% des cas si l'on faisait un deuxième remplissage et dans 20% au troisième remplissage.

Le reflux est alors détecté et évalué selon sa sévérité.

### II.2.2. L'échographie rénale

Elle permet le dépistage du reflux en visualisant une dilatation pyélo-calicielle et urétérale. Une fois le diagnostic posé, l'échographie rénale apprécie l'aspect morphologique du rein refluant. Elle recherche des images de cicatrices rénales qui se manifestent par une diminution de l'épaisseur parenchymateuse en regard d'un calice déformé, et détecte des anomalies d'échostructure comme une diminution de la différenciation cortico-médullaire. Enfin l'échographie rénale permet de suivre l'évolution de la croissance rénale en comparant le diamètre longitudinal du rein à la valeur théorique selon l'âge.

Cependant une échographie rénale normale n'élimine en aucune manière un reflux de faible comme de haut grade. En effet des reflux de grade IV et V ont pu être diagnostiqués par la cystographie rétrograde alors que l'échographie s'avérait tout à fait normale (157), (75), (26).

### II.2.3.L'urographie intraveineuse

Elle permet d'apprécier le retentissement du reflux sur la voie excrétrice supérieure et sur le parenchyme rénal et de rechercher d'éventuelles malformations associées.

#### Retentissement sur la voie excrétrice supérieure

L'urographie intraveineuse recherche :

- Une dilatation de la voie excrétrice supérieure, pouvant aller d'un uretère trop bien opacifié sur tous les clichés, à une dilatation avec déformations calicielles.
- Une pyélite ou urétérite striée sous forme d'images de fines striations du bassinot ou de l'uretère.

#### Retentissement sur le parenchyme rénal

L'urographie intraveineuse recherche :

- Des citatrices rénales sous forme d'encoches du contour rénal avec diminution localisée de la distance cortico-papillaire.
- Une diminution du volume rénal, qui s'accompagne ou non d'une déformation des cavités calicielles contrastant avec le rein controlatéral de volume normal ou en hypertrophie compensatrice.

#### Anomalies pouvant comporter un reflux

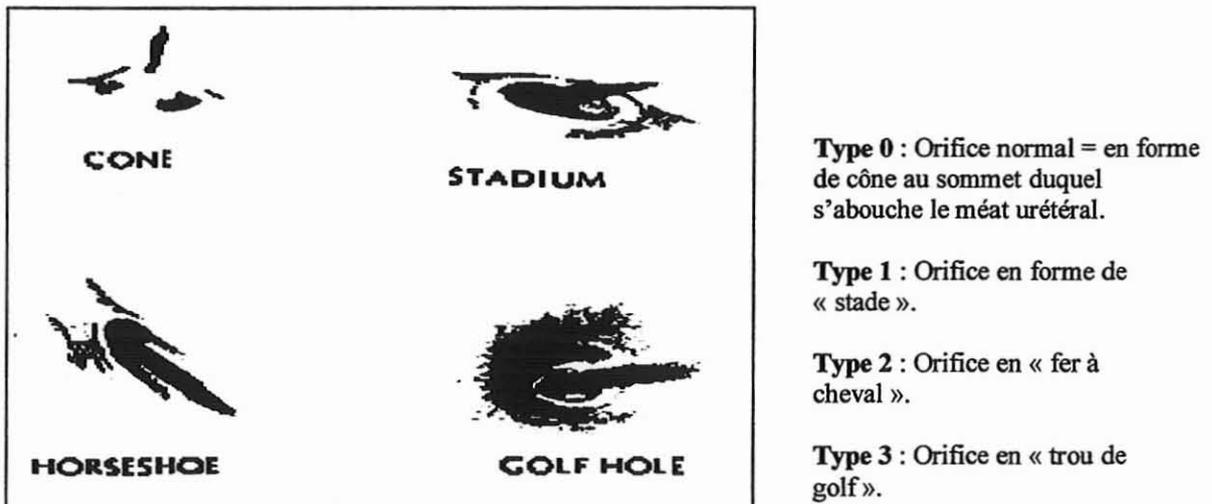
- Duplication de la voie excrétrice.
- Méga-uretère.
- Urétérocèle.
- Hydronéphrose.

#### II.2.4. La cystoscopie

L'urétrocystoscopie, réalisée sous anesthésie générale, apprécie à la fois la situation et l'aspect des orifices urétéraux et la longueur du trajet sous-muqueux. Elle recherche également des anomalies associées ( trabéculations, diverticules vésicaux ).

Une classification de l'aspect endoscopique des orifices, proposé par Lyon et coll. (97) distingue 4 types d'orifices urétéraux par ordre pathologique croissant (Figure 3).

Cependant cette appréciation de l'aspect endoscopique reste subjective et varie probablement d'un opérateur à l'autre.



**Figure 3** : Classification de l'aspect endoscopique des orifices urétéraux (Lyon et coll. ).

#### II.2.5. La scintigraphie rénale au DMSA

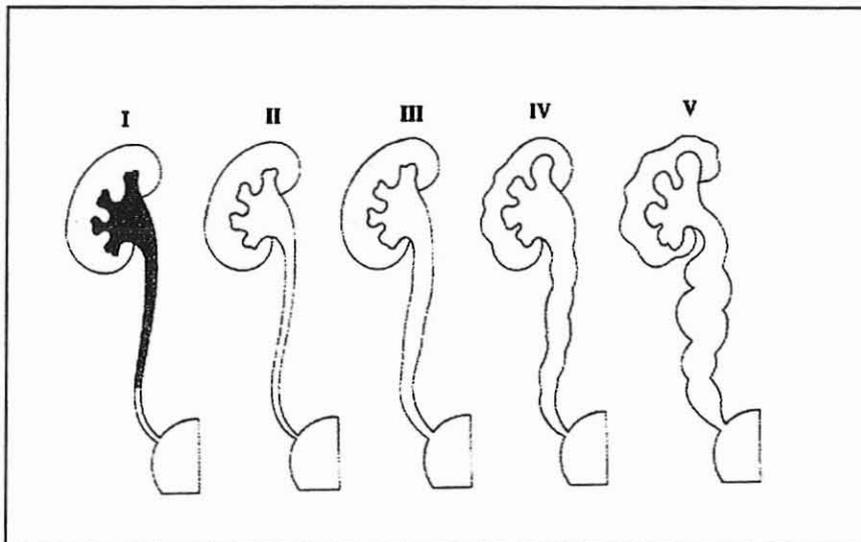
La scintigraphie rénale a le double intérêt de diagnostiquer des lésions rénales non visualisées à l'UIV et de mesurer la valeur fonctionnelle de chaque rein.

Elle intervient dans l'évaluation initiale et la surveillance de l'uropathie refluyente, afin de vérifier l'existence ou l'apparition d'une éventuelle néphropathie de reflux.

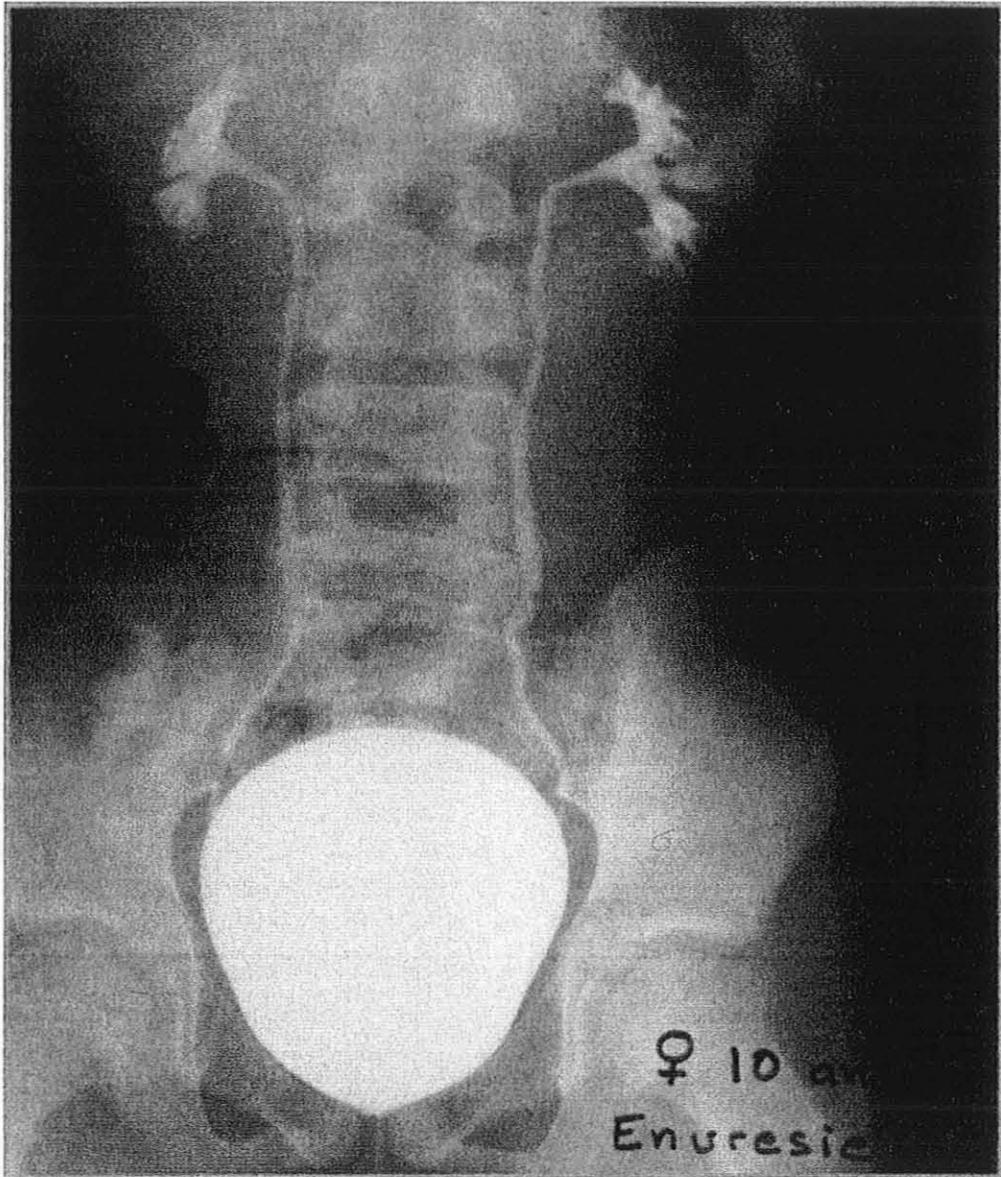
### II.3. CLASSIFICATION DU REFLUX

De nombreuses classifications ont été proposées pour caractériser le reflux (36), (53), (72), nous retiendrons la classification internationale, la plus utilisée, qui distingue cinq catégories de reflux selon sa gravité ( Figure 4 ) :

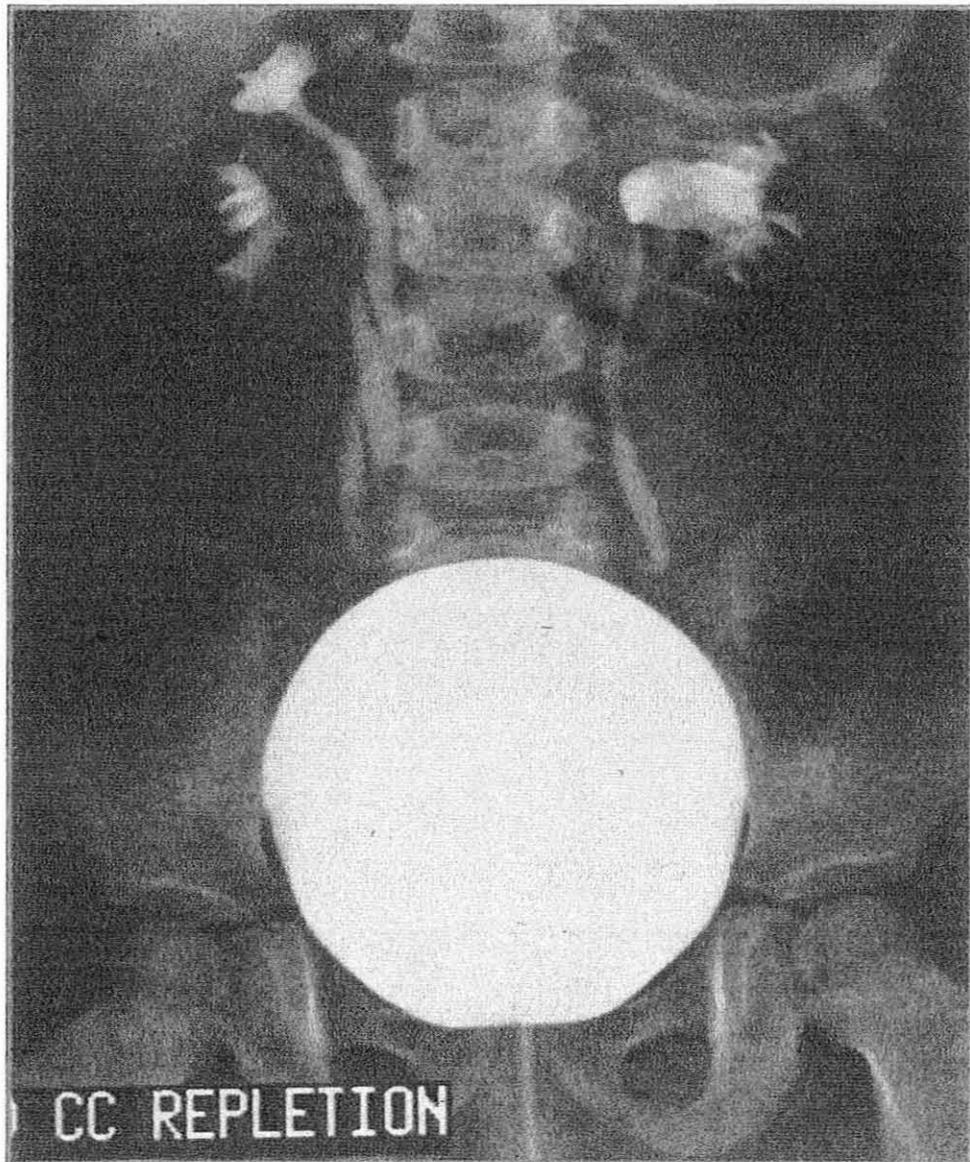
- a) Grade I : reflux partiel n'opacifiant que l'uretère.
- b) Grade II : reflux opacifiant l'uretère, le bassinet, les calices sans dilation ou déformation de fornix.
- c) Grade III : reflux total, avec dilatation moyenne ou modérée de l'uretère et du bassinet, calices peu ou pas émoussés.
- d) Grade IV : dilatation modérée de l'uretère et du bassinet, disparition complète de l'angle aigu des fornix mais persistance d'une impression papillaire.
- e) Grade V : dilatation importante de l'uretère, bassinet et calices, disparition des impressions papillaires sur la majorité des calices.



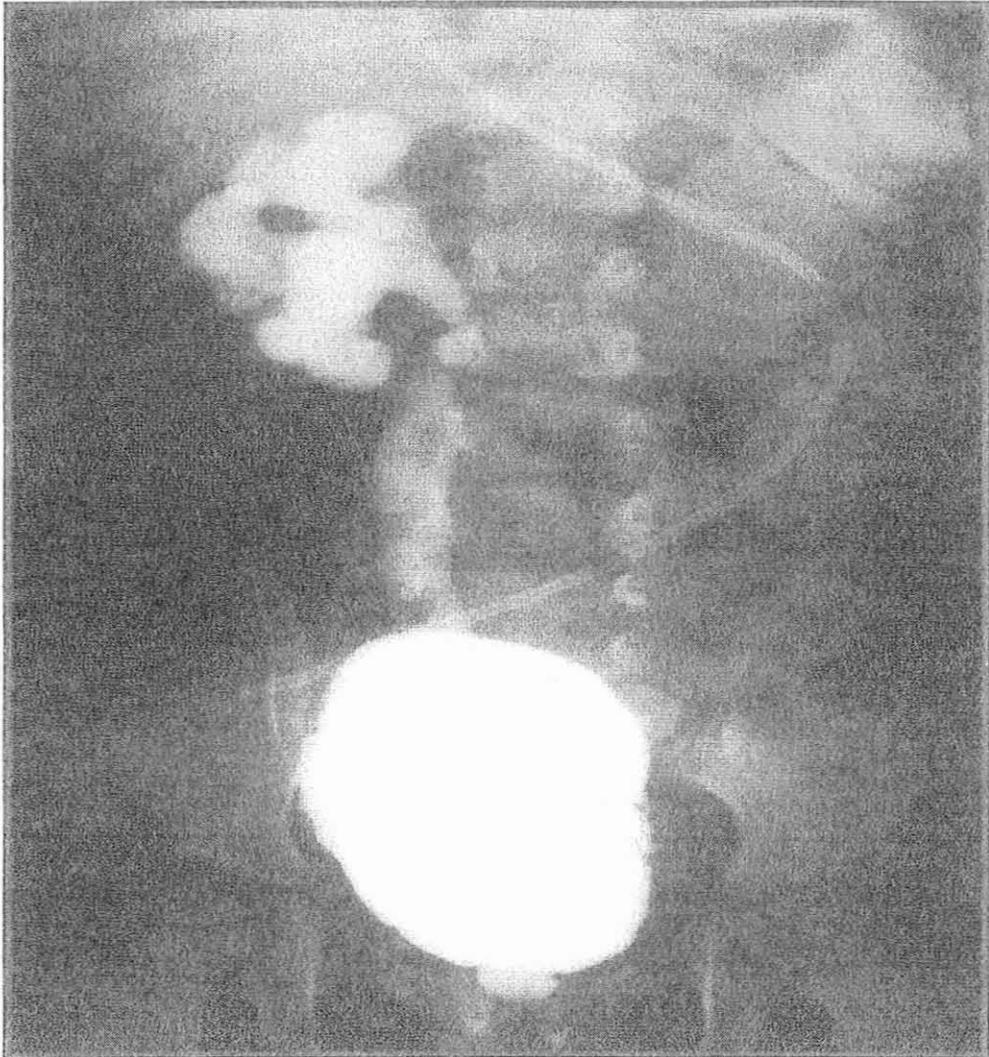
**Figure 4** : Gradation du reflux selon la classification internationale.



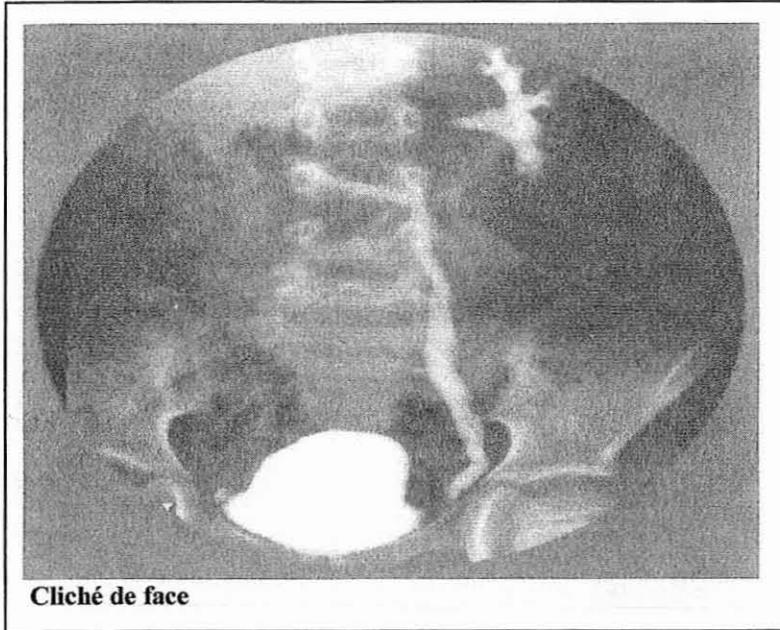
**ILLUSTRATION 1 :** Reflux bilatéral chez une fille de 10 ans, découvert au cours d'un bilan d'énurésie.



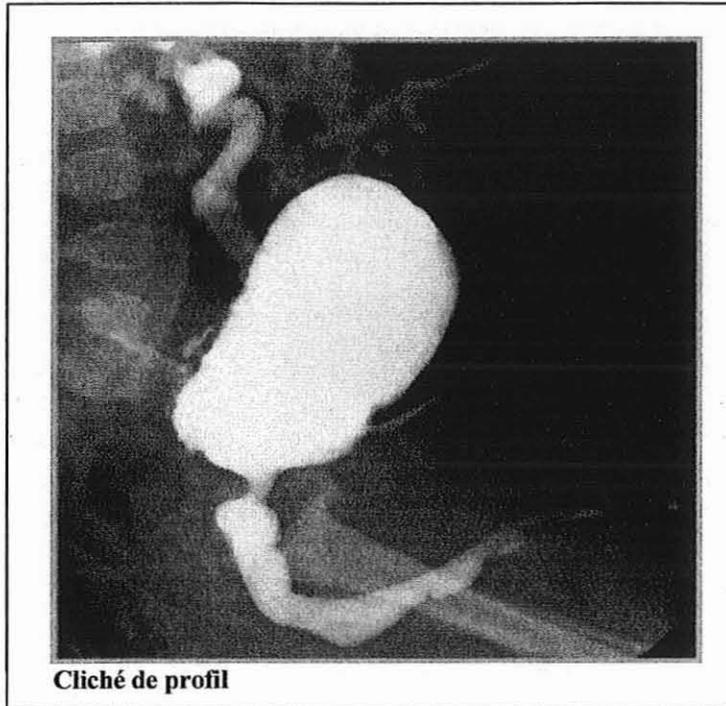
**ILLUSTRATION 2 :** Cystographie rétrograde montrant un reflux bilatéral sur duplicité gauche et bifidité longue droite.



**ILLUSTRATION 3 :** Reflux unilatéral gauche sur vessie neurologique ( spina bifida ) avec visualisation du cathéter ventriculo-péritonéal.



**ILLUSTRATION 4 :** Cystographie retrograde chez un garçon de 5 ans montrant un reflux vésico-rénal gauche sur diverticule para-urétéral.



**ILLUSTRATION 5 :** Cystographie rétrograde chez un nourrisson agé de 3 mois. Pseudo-valve de l'urètre antérieur responsable d'une vessie de lutte avec reflux vésico-rénal secondaire.

## II.4. CONSEQUENCES DU REFLUX

### II.4.1. Conséquences mécaniques

Le reflux entraîne une hyperpression rétrograde dans la voie excrétrice supérieure. Les uretères grâce à leur élasticité, peuvent garder un calibre fin, même en présence d'un reflux primitif massif. Une dilatation transitoire peut s'effectuer au moment de pics de pression élevée (125).

Pour Angel et coll.(5) cette hyperpression rétrograde peut modifier le fonctionnement de la voie excrétrice supérieure en augmentant le calibre et la longueur de l'uretère.

Selon Oesterlink et coll<sup>23</sup> le reflux permet la transmission des pressions intravésicales au bassinot et aux calices, quel que soit le diamètre de l'uretère fin ou dilaté, et peut induire des pressions intra-pyéliques importantes.

Pour Edelman (54) les mesures de pression intra-pyéliques effectuées en présence d'un reflux, sont nettement supérieures à la normale (12 cm d'eau). Lors de la miction, les pics de pression peuvent atteindre jusqu'à 52 cm d'eau. Le parenchyme rénal se trouve alors directement menacé par la modification du débit vasculaire intrarénal.

### II.4.2 Reflux et infection urinaire

L'infection urinaire, est présente chez la majorité des enfants porteurs d'un reflux et constitue souvent son mode de révélation (15),(20). Il la favorise et la pérennise en provoquant un résidu postmictionnel qui correspond à la colonne d'urine refluee (74).

Chez l'enfant, c'est l'association des effets mécaniques du reflux et de l'infection urinaire qui aboutit fréquemment aux épisodes de pyélonéphrites aiguës qui évolueront secondairement vers de véritables cicatrices rénales.

L'infection reste un facteur capital de retentissement sur le parenchyme rénal par le biais du reflux qui la véhicule.

### II.4.3. Reflux et croissance rénale

L'atteinte parenchymateuse induite par le reflux, est responsable d'une diminution de la croissance rénale, appréciée par la mesure échographique du diamètre longitudinal et antéro-postérieur du rein.

L'appréciation urographique de la croissance rénale repose sur la mesure du diamètre bipolaire du rein que l'on compare à la hauteur vertébrale L1-L3 sur des abaques qui ont été

établis par l'école de Eklof et Ringertz (56). Cette technique reste la plus utilisée car elle est facile, rapide, comparative d'un examen à l'autre et indépendante de l'équipement utilisé et de l'opérateur.

Aussi, ces lésions acquises, sont parfois associées à des anomalies congénitales de type hypoplasie voire dysplasie, liées à un mauvais développement rénal *in utero*, qui à elles seules peuvent expliquer également le retard de croissance.

#### II.4.4. Reflux et néphropathie

Toute la gravité du reflux vésico-rénal est dominée par sa contribution au développement de lésions rénales parenchymateuses appelées cicatrices, dont l'évolution risque d'aboutir à ce que l'on appelle la néphropathie « de reflux ».

Elle constitue l'une des causes les plus importantes d'insuffisances rénales terminales chez l'enfant (environ 20 à 25%) et doit toujours être recherchée lorsqu'une uropathie refluyente a été démontrée.

La néphropathie de reflux se définit classiquement par une diminution du volume rénal, et par la présence de cicatrices parenchymateuses de distribution irrégulière (24).

Les lésions se situent aussi bien au niveau glomérulaire que tubulaire pour former un tableau de néphrite tubulo-interstitielle chronique.

L'importance du reflux est parallèle aux lésions rénales observées, mais le reflux à lui seul ne peut être tenu responsable de toutes les cicatrices rénales. En effet des lésions de dysplasie et d'hypoplasie peuvent être visualisées dans la néphropathie de reflux. Elles forment plus une association au reflux que la conséquence de ce dernier.

Dans les petits reins, non fonctionnels, Risdon et coll (124) ont récemment montré que la dysplasie rénale était la lésion principale chez 62% des enfants ayant un reflux quand le diagnostic avait été fait *in utero* notamment chez les garçons.

D'ailleurs Smellie a classé les cicatrices rénales en trois catégories :

- cicatrices préexistantes correspondent à des lésions qui peuvent être très antérieures à la présence ou la découverte d'un reflux (136).
- cicatrices progressives.
- nouvelles cicatrices (137).

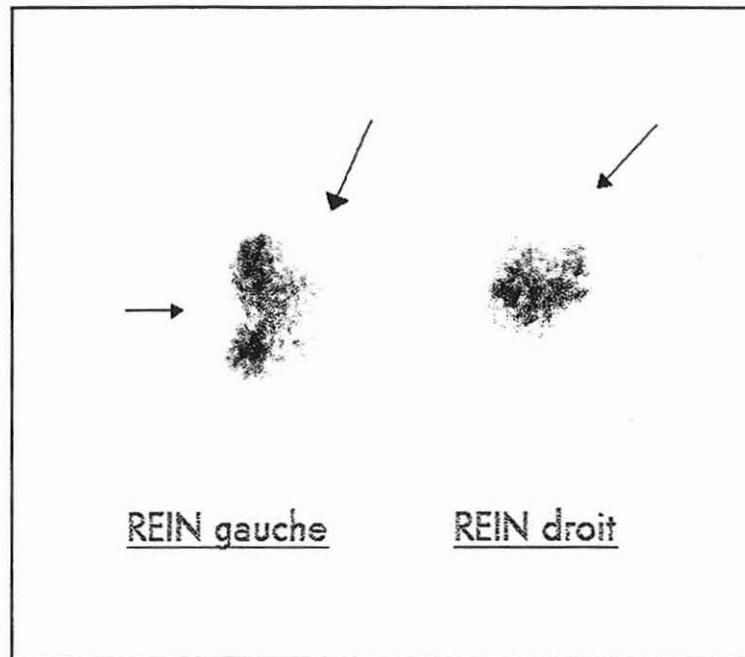
Ainsi on ne peut pas établir de façon formelle, une relation directe de cause à effet liée au reflux en cas de coexistence de lésions parenchymateuses de type dysplasique et néphritique.

Le risque évolutif de la néphropathie est la survenue d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale chronique terminale.

La présence d'une néphropathie diminue nettement les chances de disparition

spontanée du reflux. Smellie (55),(110),(135) a en effet montré que le taux de disparition des reflux sur rein présentant des cicatrices était de l'ordre de 50% contre 80% en l'absence de cicatrice.

Aussi, il ne faut pas perdre d'esprit que le reflux vésico-rénal peut disparaître spontanément. Dans la surveillance de la fratrie d'enfants porteurs de reflux, Connolly (37) constate un taux annuel de disparition de l'ordre de 30% avec une médiane à 24 mois.



**ILLUSTRATION 6 :** Scintigraphie rénale au DMSA. Trous de fixation matérialisés par les flèches.

## CHAPITRE III

# TRAITEMENTS HABITUELS DU REFLUX VESICO-RENAL

### III.1. TRAITEMENT MEDICAL

#### III.1.1. le traitement anti-infectieux préventif des infections urinaires

L'antibioprophylaxie, proposée depuis 1975 par Smellie, n'a pas pour vocation première d'agir directement sur le reflux, mais a pour but essentiel d'éviter les complications infectieuses et leurs conséquences éventuelles sur le parenchyme rénal et ce jusqu'à la disparition spontanée ou la plastie anti-reflux.

Ce traitement est basé sur une désinfection permanente et stable des urines, obtenue par la prise continue d'un antibiotique, à forte élimination urinaire.

Ces thérapeutiques doivent être adaptées à l'enfant, bien supportées et dépourvues d'inconvénient à long terme. La durée du traitement peut être poursuivie jusqu'à l'âge de 5 ans selon l'espoir d'une disparition spontanée.

Parmi les antibiotiques disponibles, trois sont utilisés préférentiellement en raison de leur tolérance et de leur spectre d'action. Leurs caractéristiques sont résumées dans le tableau 3.

En association à l'antibioprophylaxie, des mesures diététiques et une éducation mictionnelle de l'enfant, de l'entourage familial et scolaire seront mises en place (boissons en quantité normale, mictions régulières, fréquentes et complètes, lutte contre la constipation).

La mise en route d'un tel traitement pose deux sortes de problèmes, qu'il convient de ne pas négliger.

La durée du traitement peut s'étaler sur plusieurs mois voire années. La nécessité de pratiquer des examens radiologiques et bactériologiques de contrôle, reste souvent mal acceptée aussi bien par les enfants que par les parents et peut ainsi entraver le pronostic final.

	Principales contre indications	Effets indésirables les plus fréquents	Posologie en prophylaxie
Acide Nalidixique ( negram )	Avant 3 mois. Allergie aux quinolones.	Troubles digestifs. Manifestations neuro-sensorielles réversibles. Risque de photosensibilisation.	30mg/kg/24h
Cotrimoxazole ( bactrim )	Prématuré et nouveau-né avant 6 semaines.	Troubles digestifs. Eruptions cutanées.	30mg/kg/24h
Amoxicilline ( clamoxyl )	Allergie aux pénicillines	Réaction allergique. Troubles digestifs.	20 à 50mg/kg/j

**Tableau 3** : L'antibioprophylaxie proposée pour la prévention du R.V.R. (19).

Cependant l'observance au traitement peut être améliorée par l'utilisation de bandelettes urinaires et l'éducation des parents à la surveillance des signes urinaires (153), mais aussi par la prescription d'antibiotiques permettant une prise unique quotidienne à 50% de la dose thérapeutique.

Les résultats restent très disparates d'un auteur à l'autre mais toutes les études prospectives réalisées jusqu'à ce jour ont montré que l'antibioprophylaxie réduisait sans éviter l'apparition d'infections urinaires ( 30 % d'infections intercurrentes dont 21 % de pyélonéphrites aiguës sur une période de 5 ans chez 155 enfants traités médicalement soit par nitrofurantoïne soit par triméthoprime dans la branche européenne de l'IRSC (112) ).

Le traitement médical du reflux sera indiqué pour les reflux de grade I , II , et III et en cas de reflux associé à une dysfonction vésico-sphinctérienne.

Le germe le plus souvent retrouvé est l'Escherichia Coli (17) dans plus de 90% des cas d'infection urinaire aussi bien chez la fillette que chez le garçon.

Dans tous les autres cas c'est le geste chirurgical qui sera privilégié et permettra d'obtenir la disparition du reflux.

### III.1.2. Le traitement des troubles fonctionnels mictionnels

Il repose souvent sur l'association d'une éducation mictionnelle, d'un traitement anticholinergique et d'agents anti-infectieux.

Allen (4) observe 75 % de disparition du reflux après normalisation de la fonction vésico-sphinctérienne. Koff (86) a démontré, sur une étude prospective non randomisée comparative, que les chances de disparition d'un reflux sont doublées lors du traitement de l'immaturation vésicale ( 44% contre 18% pour l'ensemble ) et ce quel que soit le grade du reflux.

La découverte d'un reflux compliquant un dysfonctionnement vésico-sphinctérien, reste parfaitement accessible au traitement médical et peut éviter le recours à l'intervention chirurgicale.

C'est pourquoi, la prise en charge d'un reflux doit faire rechercher systématiquement l'existence d'un dysfonctionnement vésico-sphinctérien.

## III.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL CONVENTIONNEL

Depuis cinquante ans, ont été décrites de nombreuses techniques chirurgicales de traitement du reflux vésico-rénal. La plupart restent toujours d'actualité et sont largement pratiquées.

Elles ont pour but essentiel de reconstituer un tunnel sous-muqueux suffisamment long, avec un uretère terminal bien amarré au trigone.

Plus précisément, l'ensemble de ces techniques de réimplantations doit respecter les principes suivants pour limiter les complications :

- a) dissection suffisante de l'uretère en respectant sa vascularisation.
- b) implantation urétérale sans torsion ni tension.
- c) longueur du trajet sous-muqueux d'au moins 4 fois le diamètre de l'uretère réimplanté.
- d) mur postérieur solide.
- e) Amarrage efficace de la portion terminale de l'uretère.

f) Méat urétéral le plus proche du trigone pour éviter l'étirement à vessie pleine.

Nous ne reviendrons pas sur toutes les techniques qui se sont succédées jusqu'à ce jour, et retiendrons uniquement celles actuellement pratiquées, plus spécialement l'intervention de Cohen dont la grande fiabilité en a fait la référence.

Cette technique est pratiquée depuis maintenant plus de vingt ans dans le service de chirurgie infantile du Professeur M. Schmitt à Nancy.

Deux types de plasties anti-reflux doivent être distingués :

### III.2.1 Les réimplantations supra-hiatales

#### III.2.1.1 Technique de Politano-Leadbetter :

Elle consiste à disséquer l'uretère terminal par voie extra-vésicale puis à le réimplanter par voie endo-vésicale en créant un orifice d'entrée plus haut et plus médian que celui d'origine.

La portion sous-muqueuse est reconstituée au travers d'un tunnel puis l'uretère est réinséré au niveau de son ancien méat ( figure 9 ).

Sa principale complication reste la sténose ( 8.7 % ) même si elle peut être évitée en décroisant préalablement l'uretère de l'artère ombilicale. Selon les auteurs le taux de succès varie entre 94 % et 98 %.

#### III.2.1.2. Technique de Lich-Grégoir

Par un abord extra vésical strict, elle consiste à disséquer l'uretère jusqu'à son méat qui sera conservé, puis à créer un trajet sous-muqueux en incisant le détrusor à l'aplomb du trajet naturel pour y coucher l'uretère ( figure 6 ).

Cette technique donne lieu également à des complications et offre un taux de succès de l'ordre de 91 %.

### III.2.2. Les réimplantations infra-hiatales

L'abord de l'uretère se fait par voie purement endo-vésicale et on conserve le point d'entrée normal de l'uretère dans la vessie.

Les deux techniques décrites dans cette catégorie sont celles de Glenn-Anderson et de Cohen.

#### III.2.2.1 Technique de Glenn- Anderson

Son principe consiste à disséquer l'uretère puis à le réimplanter par avancement trigonal sous-muqueux dans son axe, ce qui impose un trigone suffisamment développé et donc ne pourra être proposé que chez le grand enfant ( figure 8 ).

Surtout pratiquée aux Etats-Unis, elle offre en moyenne 95 % de succès.

### III.2.2.2. Technique de Cohen

A l'heure actuelle, la plus utilisée en France parmi les réimplantations chirurgicales, cette technique a été décrite dès 1971 par Samuel Cohen dont le mérite fut de démontrer que l'implantation du méat urétéral pouvait se faire en un endroit quelconque du plancher vésical.

Par un abord vésical antérieur ( incision de Pfannenstiel ), le méat urétéral est repéré, cathétérisé puis l'uretère est disséqué minutieusement dans le plan de glissement de la gaine de Waldeyer sur environ 5 cm.

A partir du méat un tunnel strictement sous-muqueux est créé, parallèlement à la barre inter-urétérale puis l'uretère est amené sans traction à travers le tunnel jusqu'au dessus du méat controlatéral ( Figure 5 ).

La fiabilité à long terme de cette technique en fait actuellement la méthode de référence dans les centres de chirurgie pédiatrique par comparaison à tous les autres procédés antireflux même les plus récents (52), (111).

Bisignani et coll. ont rapporté sur une série de 5008 uretères réimplantés, un taux de succès de 99%, tous grades confondus (25).

### III .2.2.3 Technique de Gil-Vernet

Son principe consiste à utiliser l'espace de glissement pour rapprocher l'uretère en situation ectopique vers la ligne médiane où il est fixé à son homologue controlatéral par des points résorbables ou non.

Ayant l'avantage d'épargner certaines structures anatomiques, cette technique a comme inconvénient majeur d'être limitée à 50% des cas, l'ectopie méatique devant être supérieur ou égale à 2.5cm.

### III .2.2.4 Techniques laparoscopiques

Récemment, sont apparues des techniques laparoscopiques en urologie pédiatrique, développées par certaines équipes pour le traitement du reflux primitif de l'enfant.

Elles consistent à reproduire par voie endoscopique des techniques chirurgicales dont la plus facile à réaliser est celle de Gil-Vernet (13),(79),(80) ( figure 7 ).

Cette méthode peu invasive, offre des suites post-opératoires simples. La durée opératoire est en règle deux fois plus longue que celle de la chirurgie conventionnelle même dans les mains de personnes entraînées (57).

Le taux de succès reste trop modeste avec 63% de disparition du reflux, revu à la baisse à 53% quelques mois plus tard (66).

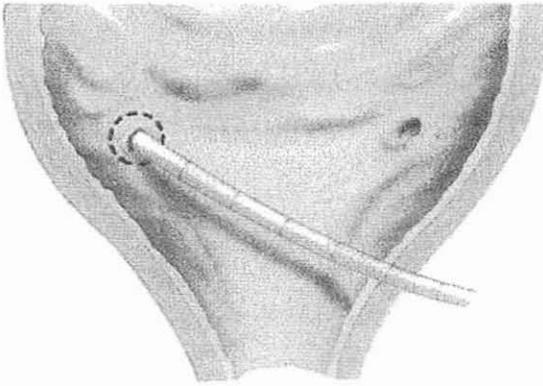
Les modifications à venir de cette technique, pourraient changer l'approche thérapeutique du reflux vésico-rénal chez l'enfant mais pour l'instant avec des résultats aussi aléatoires, elle ne peut rivaliser avec les techniques conventionnelles.

### III.2.3. Complications des techniques chirurgicales

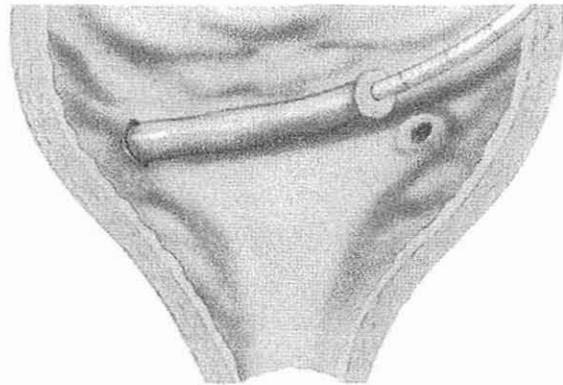
Deux types de complications dominent ces interventions, d'une part la persistance d'un reflux résiduel et d'autre part la sténose que l'on retrouve respectivement à des taux de 1% et 1.2 % (148) dans l'intervention de Cohen.

La sténose, plus fréquemment rencontrée dans les interventions supra-hiatales peut survenir précocement ou tardivement. Elle constitue indéniablement la complication la plus grave par son retentissement sur le rein. Une réintervention s'impose soit par méatotomie dans les sténoses très distales, soit par une nouvelle réimplantation de Cohen dans les sténoses plus étendues.

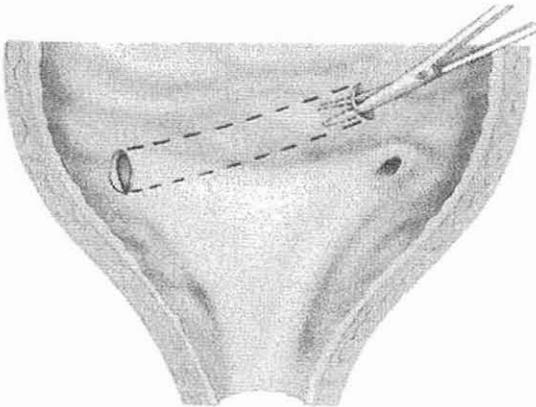
D'autres complications plus rarement citées dans la littérature peuvent se rencontrer dans les suites de ces interventions comme les diverticules vésicaux.



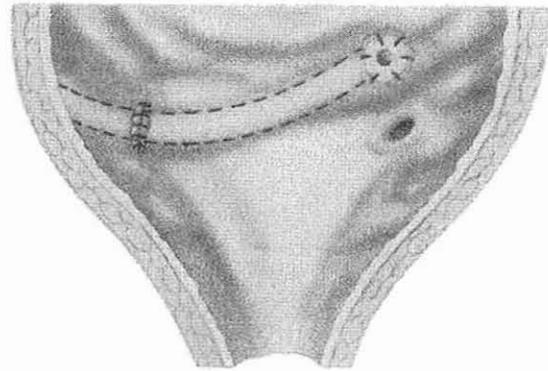
a) Incision de la muqueuse périmeatique.



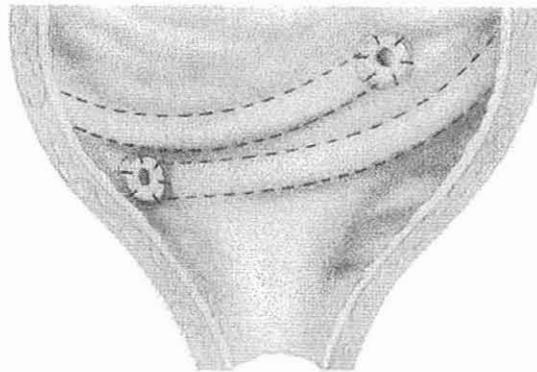
b) Dissection urétérale par voie endos-vésicale pure



c) Tunnelisation sous muqueuse



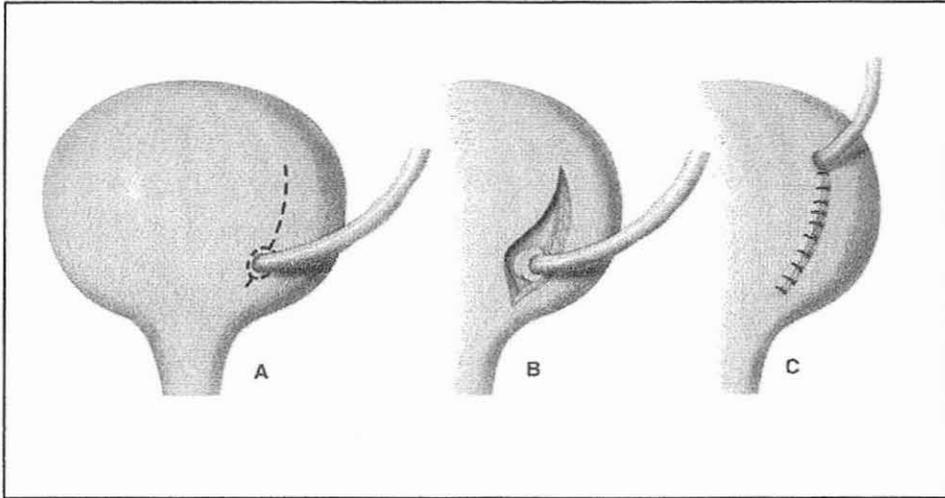
d) Anastomose urétéro vésicale



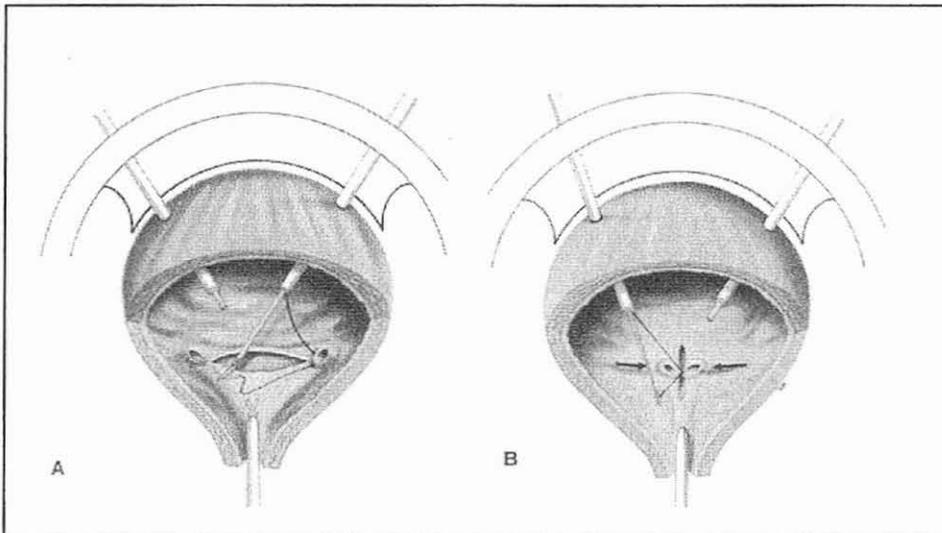
e) Anastomose bilatérale croisée

### Intervention de Cohen

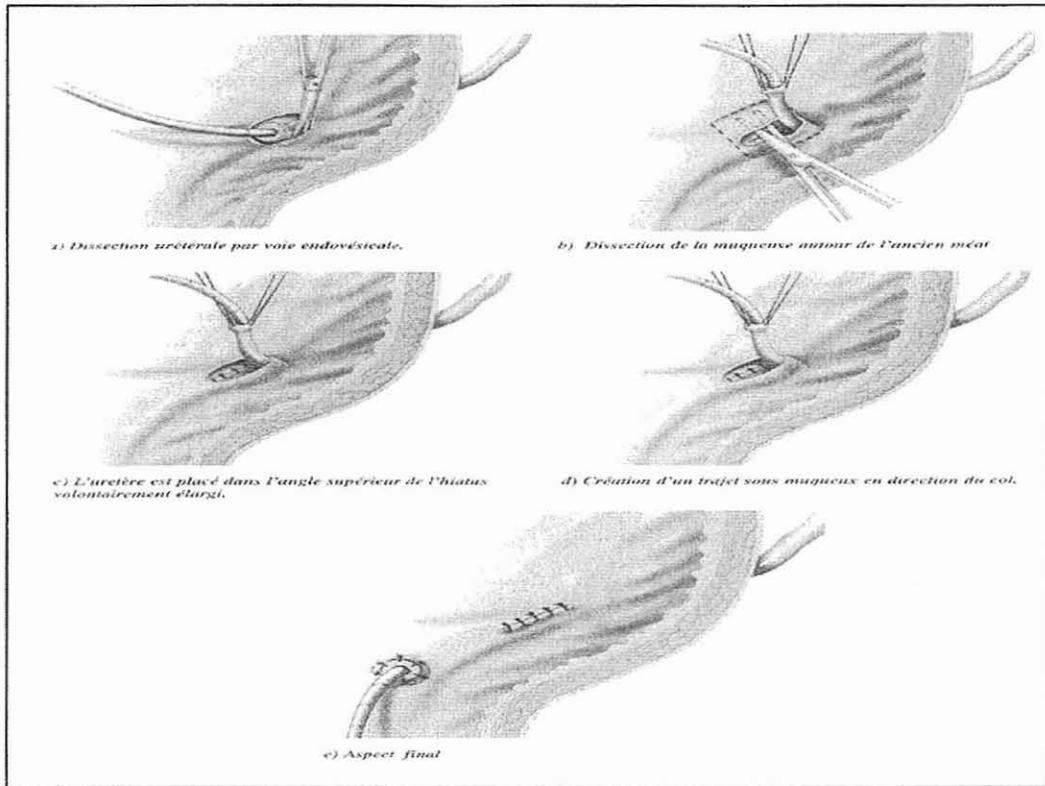
Figure 5



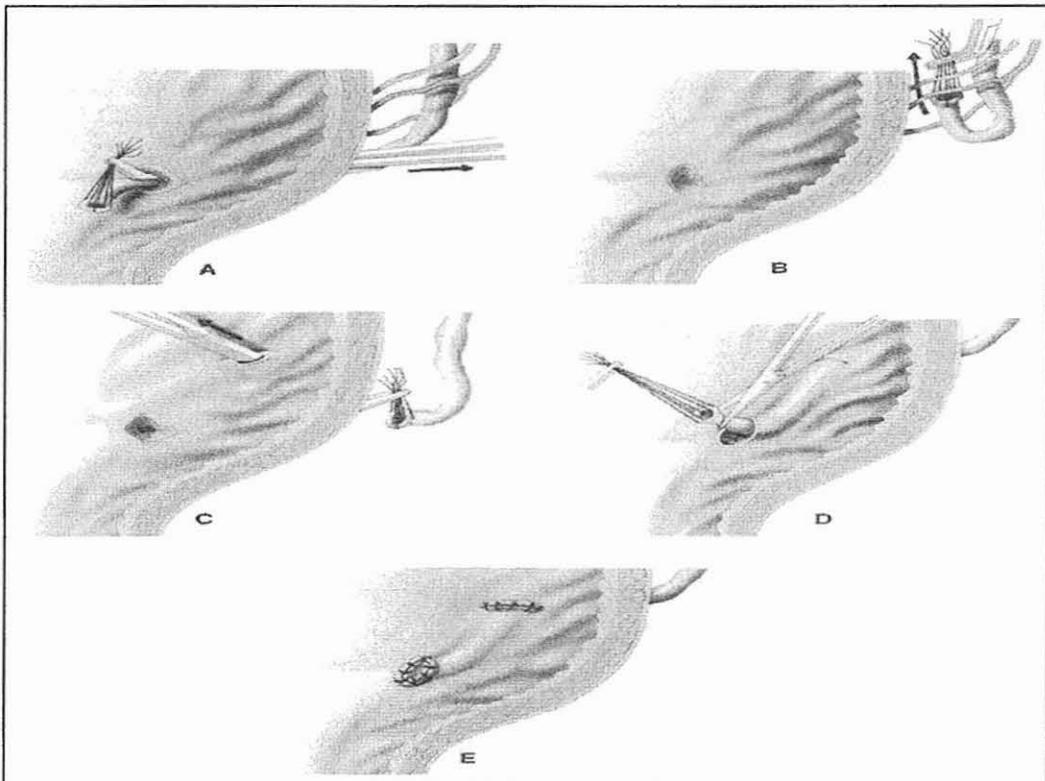
**Figure 6 :** Intervention de Lich-Grégoir



**Figure 7 :** Intervention de Gil-Vernet en coeliochirurgie



**Figure 8 :** Intervention de Glenn-Anderson.



**Figure 9 :** Intervention de Politano-Leadbetter.

## CHAPITRE IV

# PRINCIPES DU TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE

### IV.1. HISTORIQUE DE LA METHODE

Au début des années 1980, Matouschek (100), urologue allemand, avait eu l'idée de procéder chez l'adulte à une injection par voie endoscopique d'une substance pâteuse à base de téflon sous l'ostium béant d'uretères reflnants.

A la suite de l'injection d'une petite quantité de ce produit sous le méat urétéral ( implant entre l'uretère distal intramural et le détrusor ), le trajet sous-muqueux est allongé, fixé au trigone, et le méat acquiert une forme semi-lunaire.

Ceci aboutit à la constitution du mécanisme anti-reflux : le concept du traitement endoscopique du reflux avait vu le jour.

Cette méthode prit son véritable essor sous l'impulsion de Puri et O'donnell en 1984 avec leurs travaux expérimentaux chez le porc puis son extension clinique au traitement du reflux vésico-urétéral chez l'enfant (111), (123).

L'expérimentation animale consistait à créer chez 8 porcs, 14 reflux qui reçurent à vessie ouverte une instillation péri-méatique de 0.5 à 1 ml en moyenne de pâte de téflon. Sur les 14 reflux créés 13 ont disparu lors du contrôle post-opératoire, et une sténose urétérale fut constatée.

Secondairement les mêmes auteurs traitèrent 18 uretères reflnants par voie endoscopique chez l'enfant.

Les résultats de cette série de 13 enfants montraient la disparition complète du reflux pour 17 uretères dont 3 après une deuxième injection. Un seul reflux résiduel a été enregistré, passant d'un grade IV à un grade II. Aucune obstruction n'a été constatée à l'urographie intraveineuse de contrôle.

Le traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral venait d'être inventé. Son appellation STING ( Sub-Ureteric Teflon Injection ) fut donnée par ces auteurs.

En 1985 Mocellini (104) traite également avec succès 7 patients adultes porteurs d'un reflux vésico-urétéral.

En 1986 Schulman (132) traite à son tour des reflux de tous types chez 22 enfants; Seul un cas de reflux récidivant observé sur la cystographie de contrôle trois mois plus tard a

nécessité une deuxième injection de téflon qui a corrigé le reflux avec succès. Aucune obstruction urétérale ou autre complication significative n'a été retrouvée.

En France Dodat (48) en 1987 décrit l'utilisation de cette technique chez l'enfant tandis que Gelet (67) fait état de son expérience chez l'adulte.

Cependant, aux Etats-Unis, l'utilisation du téflon pour le traitement endoscopique du reflux a reçu un accueil beaucoup plus réservé ; plusieurs publications ont décrit la présence de téflon après injection endoscopique dans les vaisseaux sanguins, le tissu lymphatique proche du site d'injection, les ganglions lymphatiques régionaux et même les poumons et le cerveau. Nous y reviendrons plus largement dans la deuxième partie de notre exposé.

Devant ces observations, des études expérimentales ont été réalisées par Malizia et coll. (98) et Aaronson et coll.(1).

Ils démontrèrent le caractère inopportun de la substance téflon en attirant l'attention sur deux de ses inconvénients majeurs : sa migration locale et systémique et sa capacité à induire des réactions inflammatoires.

Ces auteurs ont en effet constaté à court et long terme, après injection chez l'animal d'une pâte de téflon autour de l'urèthre selon les critères et les méthodes décrits par Politano(118), (120), la présence de particules de téflon non seulement dans les ganglions lymphatiques mais également dans les poumons, les reins, la rate et le cerveau.

Très vite contesté par ces deux auteurs, le STING fut toutefois largement utilisé comme méthode du traitement endoscopique du reflux.

Actuellement, la technique endoscopique reste toujours d'actualité même si le téflon a été remplacé par d'autres biomatériaux qui permettent non seulement de limiter les complications mais aussi d'accroître le taux de succès.

D'ailleurs, certains auteurs comme Valla (146) ont rassemblé les propriétés requises pour la conception d'un produit idéal :

- Un produit suffisamment solide pour obtenir l'effet thérapeutique désiré.
- Un produit biocompatible n'entraînant ni réaction inflammatoire ni risque carcinogénétique à court et à long terme.
- Un produit non résorbable.
- Un produit dont la taille permettrait d'exclure le risque de migration.
- Un produit stérilisable et si possible de coût modéré.

Si les avantages de la voie endoscopique pour la correction du reflux vésico-rénal ne sont plus à démontrer, c'est le matériau utilisé qui, chez l'enfant, est source de grandes controverses.

## IV.2. TECHNIQUE OPERATOIRE

### IV.2.1. Principe

L'injection sous-muqueuse sous-méatique d'un biomatériau, a pour objectif de recréer un système de valve continente au niveau de l'uretère terminal, qui permet le passage de l'urine vers la vessie sans obstruction et sans reflux.

L'installation d'une masse solide et inerte dans la zone infra méatique et en position sous muqueuse confère à l'uretère un appui postérieur contre lequel s'exerce la pression intra vésicale. Elle modifie la morphologie de l'orifice urétéral en diminuant sa béance et amarre l'uretère au trigone, en évitant son déplacement vers le haut et en dehors lors du remplissage et de la miction ( figure 6).

Ce renflement permanent de volume et de forme variable suivant les quantités injectées, va modifier l'anatomie autour du site d'injection, et ainsi provoquer un mécanisme obstructif suffisant pour corriger le reflux vésico-urétéral.

Ce phénomène pallie ainsi les anomalies de longueur et/ou d'obliquité urétérale rencontrées dans le reflux primitif.

### IV.2.2. Matériels ( illustration 4 )

- a) Un cystoscope dont le diamètre externe est en général de 14 CH, permettant le passage d'une aiguille de 5 CH.
- b) Une source lumineuse adaptable : optique de 0-12° ou 30°.
- c) Un cathéter Williams 5 CH ou 7 CH endoscopique avec aiguille biseautée.
- d) Un pistolet avec piston métallique.
- e) Une seringue plastique contenant le bio-matériau.

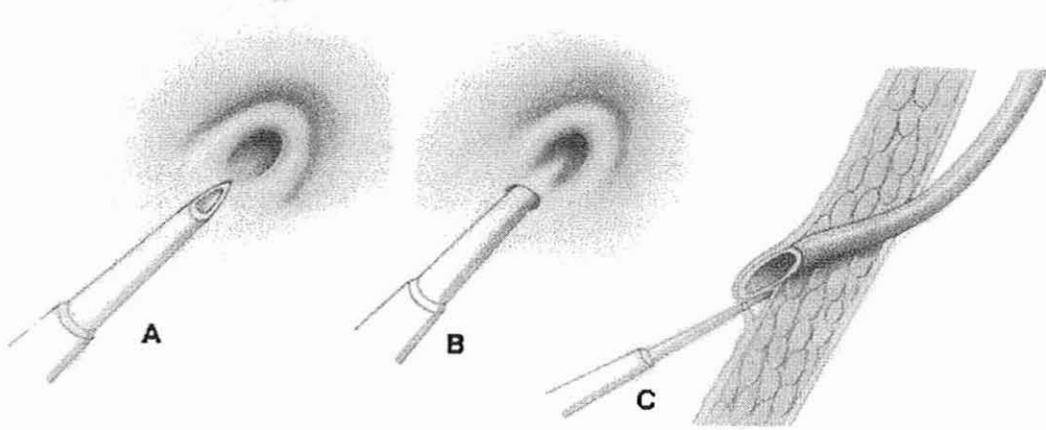
### IV.2.3. Technique d'injection

Le geste peut être réalisé sous anesthésie générale ou caudale après s'être assuré de la stérilité des urines. Une antibioprophyllaxie est recommandée avant l'intervention et poursuivie trois jours après.

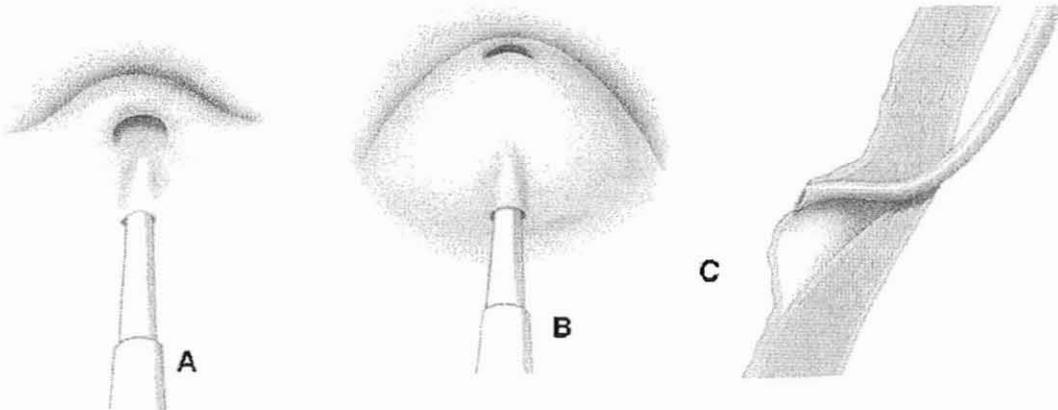
Le patient est installé en décubitus dorsal, jambes écartées. L'injection se fait sur une vessie à moitié vide à l'aide d'un cathéter raccordé à une seringue avec piston.

Avant de procéder à l'injection, l'orientation du trajet sous-muqueux sera repérée par l'introduction d'une sonde urétérale et on s'assurera d'une bonne exposition du trigone et des méats urétéraux.

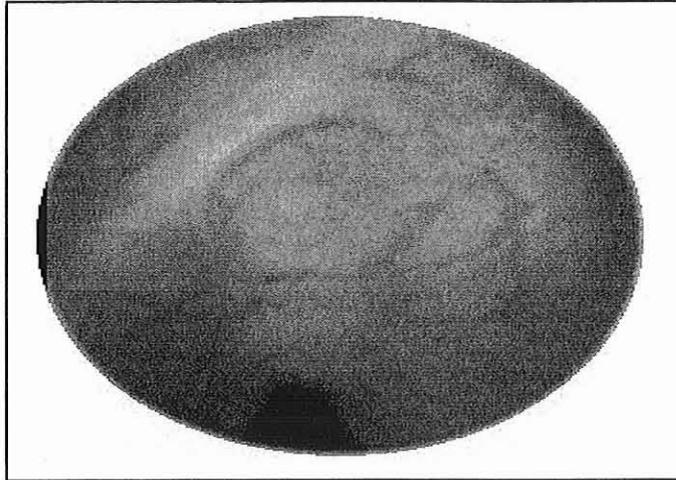
AVANT INJECTION



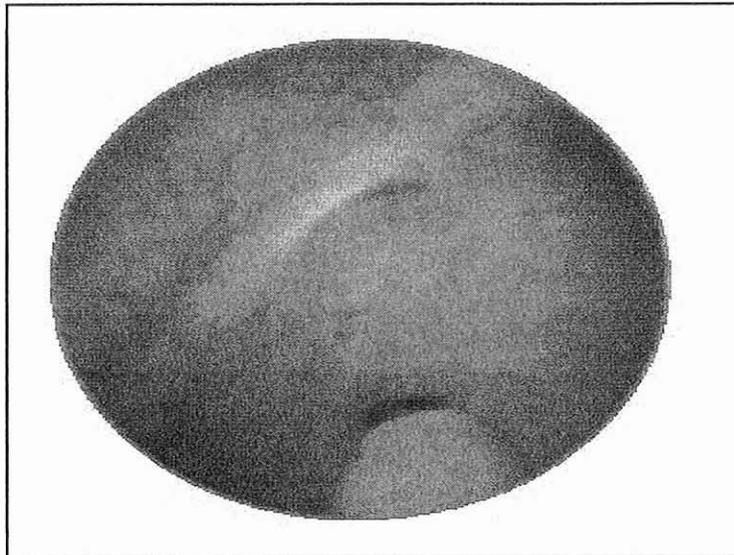
APRES INJECTION



**Figure 6 :** Représentation schématique des différentes étapes de la ponction sous-urétrale (Avant injection) et de l'injection de l'implant (Après injection).

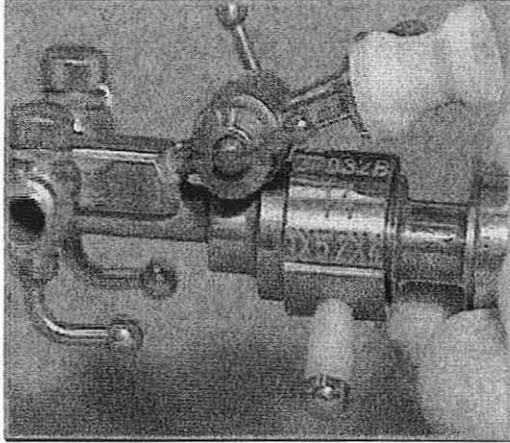


**AVANT INJECTION**

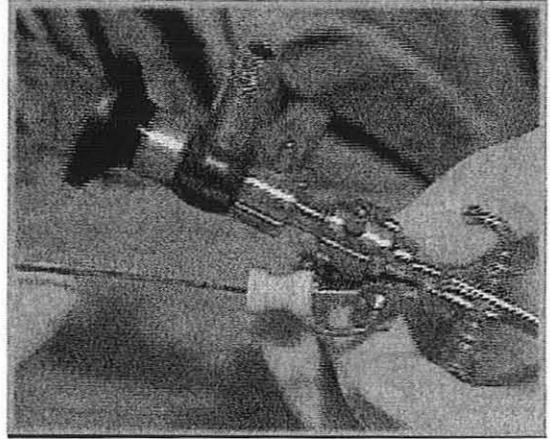


**APRES INJECTION**

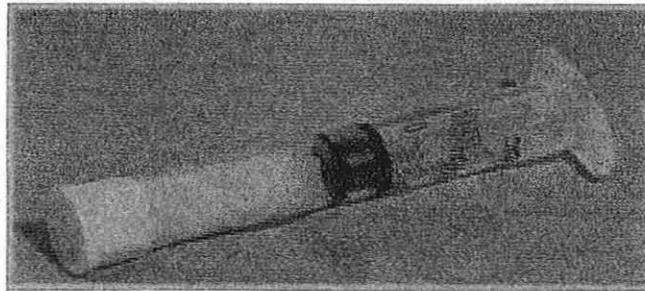
**ILLUSTRATION 7 :** Image cystoscopique visualisant l'orifice urétéral avant et après l'injection du biomatériau.



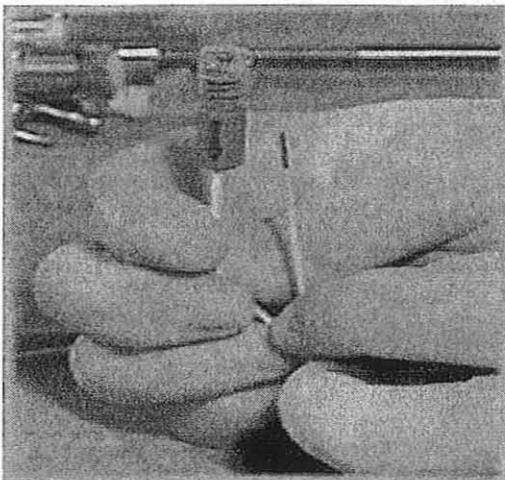
**a) cystoscope de 14 CH**



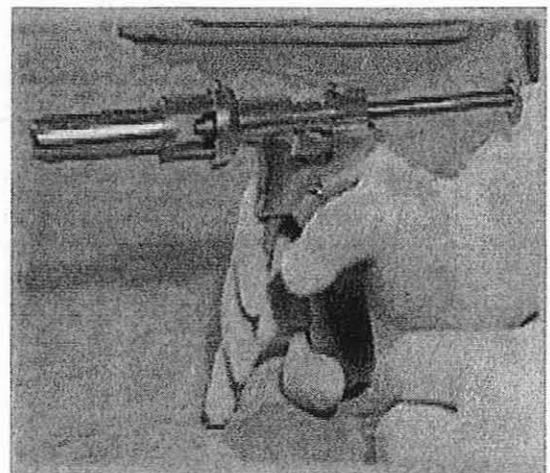
**b) optique de 30°**



**c) seringue de Macroplastique**



**d) aiguille souple de 5 CH**



**e) pistolet avec piston métallique**

**ILLUSTRATION 8 : Matériels employés pour le traitement endoscopique**

La ponction est réalisée à 6 heures par rapport au méat refluant ; l'extrémité de l'aiguille est enfoncée de 4 à 5 mm dans la lamina propria de la portion sous-muqueuse de l'uretère parallèlement à l'axe du trajet sous-muqueux, son biseau regardant vers le haut.

L'injection est contrôlée par l'aspect visuel endoscopique et la pression exercée sur le piston de la seringue.

On constate après une injection correcte, la formation progressive d'un monticule au-dessous du méat, lequel se modifie, passant de l'aspect d'un ostium souvent béant à une configuration semi-lunaire en fente.

Lorsque l'excroissance sous-muqueuse est désirée, l'aiguille sera maintenue en place sans bouger puis retirée très progressivement en marquant 1 ou 2 temps d'arrêt pour ne pas laisser échapper l'implant du point de ponction sous l'effet aspiratif.

En aucun cas l'implant ne devra traverser le detrusor, ou ressortir par le méat urétéral, sa situation anatomique devant être exclusivement sous -muqueuse.

La quantité de produit injecté dépend d'une part du type de méat urétéral et de son aspect final contrôlé mais également et surtout du type d'implant utilisé.

En effet les volumes injectés n'excèdent pas 1 ml pour le téflon, 1.5 ml en moyenne pour le collagène et entre 0.20 ml et 0.80 ml pour le macroplastique.

Pour certains opérateurs, un contrôle cystographique est pratiqué sur table afin de vérifier la disparition du reflux et permettre de compléter l'injection en cas de reflux résiduel ou d'apparition d'un reflux contro-latéral.

#### **IV.3. INTERET DU TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE**

Les avantages de la technique endoscopique sont nombreux et appréciables. Il faut d'abord souligner le caractère faiblement invasif de la méthode qui a séduit une grande majorité des urologues et constitue son principal point fort.

En effet la réimplantation urétéro-vésicale chirurgicale, quel que soit le type de technique pratiquée, est responsable de douleur post-opératoire, traumatisante pour l'enfant, liée à la plaie elle-même mais surtout aux spasmes vésicaux créés par la cystotomie et entretenus par la sonde uréthrale ou le cathéter sus-pubien.

Un avantage, non négligeable, de la méthode endoscopique, réside sur le fait que le geste en lui même est court, de l'ordre de 15 à 30mn en fonction de l'opérateur.

De ce fait la technique endoscopique offre une durée d'hospitalisation réduite avec un maximum de 24 heures et le coût final reste bien inférieur à celui d'une réimplantation chirurgicale et ce malgré le prix élevé des nouveaux biomatériaux.

A titre d'exemple, un reflux bilatéral traité par macroplastique représente un coût global ( produit et hospitalisation de jour ) de 5600 F, contre environ 30000F pour une réimplantation urétérale.

La méthode endoscopique présente également comme autre intérêt, la possibilité d'être reproductible, c'est-à-dire d'injecter à plusieurs reprises des doses de biomatériau en cas de reflux persistant, et de pouvoir toujours ré-intervenir chirurgicalement par des moyens plus conventionnels.

Si les avantages de la voie endoscopique pour la correction du reflux vésico-rénal chez l'enfant n'est plus à démontrer, c'est le matériau utilisé qui est source d'une grande discussion.

Actuellement le biomatériau idéal, n'existe toujours pas, bien que l'on s'en rapproche avec un taux de succès de 93.3% obtenu dans les meilleurs cas après une injection.

L'engouement pour cette technique ces dernières années, ne doit pas faire oublier la place toujours essentielle de la chirurgie dont la fiabilité permet la disparition définitive du reflux dans plus de 99 %.

#### **IV.4. PRINCIPAUX BIOMATERIAUX UTILISES**

Depuis les années 50, de nombreux biomatériaux ont été utilisés en pratique médicale humaine tant hétérologues qu'autologues, les plus représentatifs étant cependant à base de silicone.

##### **IV.4.1. Définitions - Réglementations**

C'est un matériau, faisant partie du cadre plus général des « dispositifs médicaux », conçu pour inter-agir avec des systèmes biologiques.

Les dispositifs médicaux sont définis par le code de la santé publique à l'article L 665-3 comme « tout instrument, appareil équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine.... Destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques, immunologiques, ni par métabolisme mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens .... ».

Son utilisation en pratique humaine impose obligatoirement la notion de bio-compatibilité.

La bio-compatibilité d'un matériau se définit comme « sa capacité à être utilisée avec une réponse de l'hôte appropriée dans une application spécifique. Elle est la résultante d'interactions multiples et complexes qui siègent à l'interface du matériau et des tissus de l'hôte et qui idéalement aboutissent à l'intégration de l'implant ».

Cette bio-compatibilité ne peut être évoquée uniquement que lorsque l'on a prouvé l'absence d'effet délétère et accumulé les données prédictives du comportement du dispositif in vivo et de ses chances de parfaite intégration aux tissus de l'hôte.

Ces données concernent les risques génétiques, tératogènes, carcinogènes, mutagènes, pyrogènes, et immunologiques.

Le marquage C.E d'un bio-matériau représente son autorisation de mise sur le marché, au sein de la communauté européenne. C'est l'équivalent de l'A.M.M pour un médicament.

Ce marquage C.E précise pour chaque dispositif des indications engageant la responsabilité du fabricant. Il garantit en fait que le fabricant « observe pour la fabrication de ces dispositifs médicaux, un système de qualité, approuvé par un organisme habilité et qu'il se soumette, dans la mise en œuvre de ce système, à la surveillance de cet organisme »...( Décret N°95-292 du 19 mars 1995, J.O. du 16-03-1995 ).

L'article R 665-33 précise que le marquage C.E. « ne peut être apposé que si tel dispositif médical répond aux exigences essentielles concernant la sécurité et la santé des patients, des utilisateurs et des tiers et a fait l'objet de procédures de certification qui lui sont applicables ».

En pratique, si le marquage C.E. apporte à l'utilisateur les garanties d'un produit conforme aux exigences de sa mise sur le marché, cela ne constitue en aucun cas une assurance formelle sur son devenir à plus ou moins long terme et donc sa responsabilité dans la survenue d'effets indésirables.

Idéalement le biomatériau devra en matière de traitement du reflux vésico-rénal rester en place sans diminution de masse dans le temps, ne pas migrer et ne pas induire le moindre phénomène délétère, local et général, aussi bien à court ou à long terme.

#### IV.4.2. Le Téflon

##### IV.4.2.1. Historique

Le téflon ou PTFE ( polytétrafluoroéthylène ) est une matière plastique fluorée qui se distingue par ses caractéristiques dont les principales sont :

- a) sa stabilité à la chaleur.
- b) sa résistance aux produits chimiques.
- c) ses excellentes propriétés d'isolation thermique.

En 1938, le chercheur R.J Plunkett de la société Dupont de Nemours, isola fortuitement le polytétrafluoroéthylène alors qu'il étudiait un échantillon comprimé et congelé de tétrafluoroéthylène à l'état gazeux (143).

La polymérisation se réalisa de façon spontanée, le gaz s'était transformé en un solide blanc et crayeux.

Grâce à ses nombreuses propriétés, le téflon a tout d'abord été utilisé dans les années 50 à des fins militaires, commercialisé sous le nom d'hostafon puis étendu à d'autres domaines industriels.

En 1977, la FDA ( Food and Drug Administration ) permit son utilisation dans le secteur alimentaire. En France c'est par le conseil d'hygiène publique que le téflon a pu être utilisé à des fins commerciales.

Nous ne ferons que citer à titre anecdotique sa présence au fond des poêles qui le fit connaître du grand public, et comme film anticorrosif sur la statue de la liberté.

Son utilisation industrielle prend alors une place prépondérante par rapport à son usage médical alors que ses indications deviennent dans ce domaine de plus en plus variées.

L'histoire médicale du téflon commence réellement en 1949, par diverses expérimentations animales essayant de prouver sa bio-compatibilité (88).

Leveen et Barbario (91) comparent à cette période différents polymères après implantation chirurgicale dans la cavité péritonéale chez un chien.

Le PTFE fut considéré comme le produit induisant le moins de réactions tissulaires.

En 1959 Oppenheimer et Russell (113) rapportent des sarcomes apparus après implantation de PTFE dans le tissu sous-cutané de la souris.

Cette étude eut des avis controversés, Alexander et Horning (2) attribuant l'effet carcinogène du téflon, à la nature de l'enveloppe et non pas à la nature chimique de la poudre de téflon implantée.

Puis son application médicale fut rapidement étendue à l'homme notamment en pathologie ORL par le biais d'Arnold (8) en 1962 dans le traitement de la paralysie des cordes vocales.

En urologie sa première utilisation a été rapportée par Berg (23) en 1973, puis s'est largement répandue autour de l'expérience publiée par Politano en 1974 et Kaufman (83) en 1984 dans le traitement de l'incontinence urinaire par injection périurétrale.

#### IV.4.2.2. Caractéristiques physico-chimiques

Obtenu à partir d'un monomère, le tétrafluoroéthylène ou C<sub>2</sub>-F<sub>4</sub> provenant lui-même de la pyrolyse du difluorochlorométhane à des températures de 590 à 800 C°, le téflon (PTFE) est un polymère constitué d'une répétition de tétrafluoroéthylène dont la formule chimique est (C<sub>2</sub>-F<sub>4</sub>)<sub>n</sub> avec n compris entre 10000 et 70000.

Cette polymérisation peut être obtenue entre autre à l'aide d'un arc électrique (procédé de Mac Cane en 1970).

Cette molécule présente des caractéristiques uniques grâce à sa structure chimique, où les atomes de carbone se trouvent complètement protégés, enrobés d'atomes de fluor.

L'énergie de liaison entre les atomes C et F est considérable, de plus les groupements CF<sub>2</sub> sont disposés en hélice autour d'un axe moléculaire.

De ces diverses caractéristiques moléculaires découlent les propriétés physico-chimiques suivantes :

- Une grande inertie chimique liée à la solidité de la liaison C-F .Aucun produit chimique ne peut rompre cette liaison hormis le fluor élémentaire ou les métaux alcalins.

- Un coefficient de friction très faible lié à la forte énergie de liaison C-F et du caractère faiblement polaire des atomes de fluor externes. Le téflon détient le coefficient de friction le plus bas, équivalent à deux glaçons se frottant l'un contre l'autre.

- Une grande stabilité thermique jusqu'à des températures voisines de 300°C. A partir de 400°C, le polymère commence à se dégrader, d'où sa possibilité de stérilisation à haute température.

- Une grande résistance à l'usure et à l'abrasion grâce à la dureté de la surface d'une bille de téflon. Par contre le PTFE est moyennement résistant aux radiations ionisantes par dissociation de liaison C-F.

En diminuant son poids moléculaire, les radiations induisent une diminution de sa viscosité, et une augmentation de sa masse volumétrique et de sa conductibilité thermique.

#### IV.4.2.3. Applications médicales

Elles concernent une très faible quantité du téflon fabriqué, puisque sa principale utilisation est industrielle ( 5000 kg de téflon furent consommés en Europe et aux Etats-unis dans le domaine médicale en 1975 ).

##### a) Sous forme d'implants

- En chirurgie ORL et maxillo-faciale : prothèses auriculaires, implants maxillaires, orbitaires.
- En chirurgie orthopédique : prothèses articulaires.
- En chirurgie cardio-vasculaire : valves cardiaques, prothèses valvulaires, pace makers.
- En neurochirurgie : prothèses dure-mériennes, valves de dérivation.

##### b) Sous forme injectable

Commercialisé sous le nom de pâte de téflon par le laboratoire Ethnor sa composition correspond à une suspension de 50% de particules de PTFE dans de la glycérine et du polysorbate.

Plus de 90% des particules de la pâte de téflon injectable varient entre 4 et 40 micromètres de diamètre, taille rendant possible sa phagocytose par des macrophages et le transport dans des ganglions lymphatiques régionaux (85).

Nous y reviendrons plus longuement dans notre exposé, la migration du téflon constituant en effet l'une des complications qui a conduit son remplacement par de nouveaux biomatériaux.

#### IV.4.3. Le collagène

Parmi les biomatériaux proposés et utilisés dans le traitement endoscopique du RVR chez l'enfant, le collagène bovin a semblé se rapprocher du produit idéal.

Le collagène représente 30% des protéines du corps humain; il en existe cinq types chez l'homme, 80 à 99% étant représentés par le type I, localisé dans les fibres et fibrilles épaisses extra-cellulaires.

Le collagène bovin a été depuis de longue date utilisé en pratique médicale dans le domaine chirurgical ( plastique, cardiovasculaire, ORL, orthopédiques...) et plus récemment introduit par Frey dans le traitement endoscopique du reflux.

Ses premières indications urologiques ont d'abord été décrites par Shortliffe (133) dans le traitement de l'incontinence urinaire par injection para-urétrale puis étendu secondairement au reflux vésico-rénal.

Par analogie au STING, la technique endoscopique fut appelée le SCIN ( subureteric collagene injection ) et développée par certains auteurs qui ont trouvé en ce biomatériau naturel une réponse satisfaisante avec des effets généraux limités.

La technique est identique à celle du téflon. Toujours rigoureuse et précise, elle ne demande cependant pas autant de matériel spécifique en raison de la plus grande fluidité de l'implant de collagène.

Le volume de collagène injecté reste souvent supérieur à celui du téflon et varie de 0.15 à 2.75 ml avec une moyenne inférieure à 1 ml.

Les implants successivement utilisés ont été par ordre chronologique :

- Le ZYDERM I, suspension saline à 35 mg /ml de collagène dermique bovine, purifiée et additionnée de lidocaïne à 0.3%.

Il provient du collagène chorionique hautement purifié, traité par une enzyme, la pepsine et dissous dans l'acide acétique. Après ultracentrifugation et chromatographie sur échangeurs d'ions, la solution est neutralisée et le collagène est recueilli dans une solution salée normale.

- Le ZYDERM II, suspension identique mais avec une concentration de 65 mg /ml obtenue grâce à des procédures de centrifugation hautement sophistiquées.

- Le ZYPLAST ou GAX 35 est analogue au ZYDERM I mais il en diffère par la fixation de glutaraldéhyde purifié à une concentration de 0.0075% pour un croisement moléculaire avec les fibres de collagène.

Cette procédure stabilise les molécules, diminue l'antigénicité du collagène ainsi que la décomposition ultérieure des implants de collagène par des collagénases.

- Le CONTINGEN, implant récent, distribué par Bard et Ltd bénéficie de ces caractéristiques mais est dépourvu de lidocaïne, source potentielle de réactions allergiques .

C'est sous cette forme fixée à la glutaraldehyde, que l'implant a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration (F.D.A.) aux Etats- unis pour son utilisation chez l'homme.

La température de conservation de ces préparations est de 2 à 8°C, le collagène se dénaturant dès qu'il est exposé à des températures plus élevées et devenant impropre à l'injection .

Ainsi après injection, la température corporelle, le pH et la concentration en ions du milieu receveur modifient la pâte injectée en un gel élastique et ferme, de consistance augmentée.

La particularité du collagène injectable sous forme de pâte, est sa biodégradabilité et son remplacement progressif par du tissu conjonctif propre à l'hôte.

Frey décrit le devenir de cet implant, en montrant la colonisation du site par des fibroblastes qui, en produisant le collagène endogène de type I et III, substitue le collagène bovin injecté. Ceci permettant théoriquement d'exclure tout risque de migration systémique ou local à moyen ou long terme.

Cependant les différentes études comparatives menées jusqu'à maintenant par rapport aux autres bio-matériaux ( Téflon et macropastique ) restent assez décevantes, le taux de succès après une injection étant de l'ordre de 60% voire moins selon les auteurs (47).

Aussi l'existence d'effets généraux non négligeables et les récentes données sur les maladies à PRIONS avec le risque de transmission à l'homme de l'encéphalopathie spongiforme bovine, imposent une très grande prudence quant à son utilisation dans le traitement du reflux.

De ce fait les adeptes du collagène bovin constituent une très faible minorité et ce matériau ne figure actuellement plus parmi ceux préconisés pour le traitement endoscopique du reflux.

#### IV.4.4. Le Macropastique

Introduit en Europe en 1991, ce nouveau biomatériau a été conçu afin de palier les deux inconvénients majeurs du téflon : sa tendance à induire des réactions inflammatoires locales et surtout à migrer dans les tissus.

Le Macropastique est indiqué depuis plus de six ans dans le traitement de l'incontinence urinaire et celui du reflux vésico-rénal pour lequel il a obtenu le marquage CE. Son utilisation se fait également couramment en ORL dans les paralysies laryngées et en chirurgie plastique pour la correction du nez et du menton.

Diversément appelé dans la littérature ( uroplastique, bioplastique et actuellement Macropastique), distribué par Uroplasty Inc, cet implant a su progressivement s'imposer dans la plupart des pays européens mais aussi en Australie, Nouvelle Zélande, Afrique du sud, Brésil et plusieurs pays d'Asie.

Plus de 10000 patients ont déjà été traités avec macropastique dont la moitié dans le cadre d'un reflux vésico-rénal.

Cet implant est constitué de microparticules solides, hétérogènes, d'élastomère de silicone ( polydiméthylsiloxane ou PDMS ), vulcanisées et texturées en suspension dans un gel vecteur de polyvinylpyrrolidone ( PVD , hydrogel non-silicone ) de faible poids moléculaire, qui sera résorbé par le système réticulo endothélial , éliminé par voie urinaire, au profit d'une production de collagène endogène avec création d'une capsule limitant bien les particules au site d'injection.

La taille des particules de PDMS varie entre 100 et 450  $\mu\text{m}$  (tableau 4 ). Ces micro particules ont une taille alors nettement supérieure à celle du téflon, et dans tous les cas, supérieure à la taille critique susceptible de migrer, estimée à 60  $\mu\text{m}$  ( diamètre des vaisseaux sanguins et lymphatiques de la paroi vésicale ) dans la littérature<sup>62</sup>.

Le macroplastique serait alors à l'abri des risques de migration tant décriés avec le téflon.

Taille des particules	Fréquence(%)
< 80 $\mu\text{m}$	5.4
80-450 $\mu\text{m}$	90.9
> 450 $\mu\text{m}$	3.7

**Tableau 4 :** Fréquence en pourcentage des particules de PDMS en fonction de leurs taille.

#### a) Composition de Macroplastique

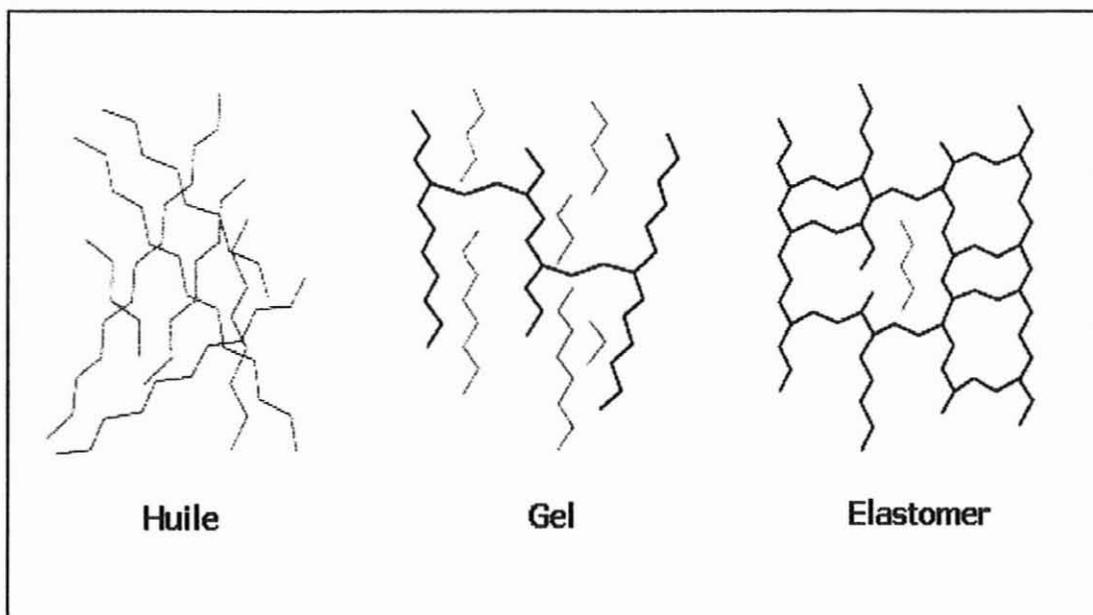
Composé d'élastomère de silicone en suspension dans un hydrogel, cet implant est conditionné dans une seringue de polypropylène de 3.0 ml, elle même emballée à chaud afin de réduire les risques de contamination biologique.

#### ▪ Polydiméthylsiloxane élastomère :

Il existe trois différentes formes de silicones organiques utilisées en milieu médical : l'huile, le gel et l'élastomère. Les huiles de silicone correspondent à des chaînes linéaires de molécules de polydiméthylsiloxane.

Ces huiles sont généralement très visqueuses et stables. L'établissement de ponts entre une partie de ces chaînes, par des agents chimiques, rigidifie la structure et transforme l'huile de silicone en un gel semi-solide (figure 7).

C'est en augmentant le nombre de connexions entre chacune de ces chaînes, que l'on obtient finalement un produit solide, appelé élastomère.



**Figure 7 :** Structure chimique des différentes formes de Silicone.

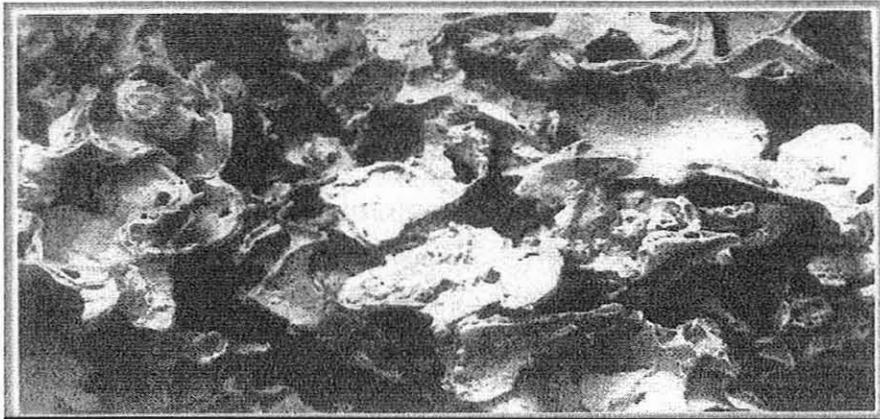
Malheureusement une mauvaise réputation s'est forgée autour des produits à base de silicone y compris celle de l'élastomère depuis que le gel de silicone, utilisé dans les prothèses mammaires a été rendu responsable de réactions inflammatoires et rhumatismales. Dernièrement, un article innocentement rapporte le gel de silicone dans la survenue des maladies de système rapportées (126).

Les applications médicales de l'élastomère de silicone, sont multiples, on le retrouve comme par exemple dans l'isolation des fils de pacemaker, les cathéters et dérivation hydrocéphalique.

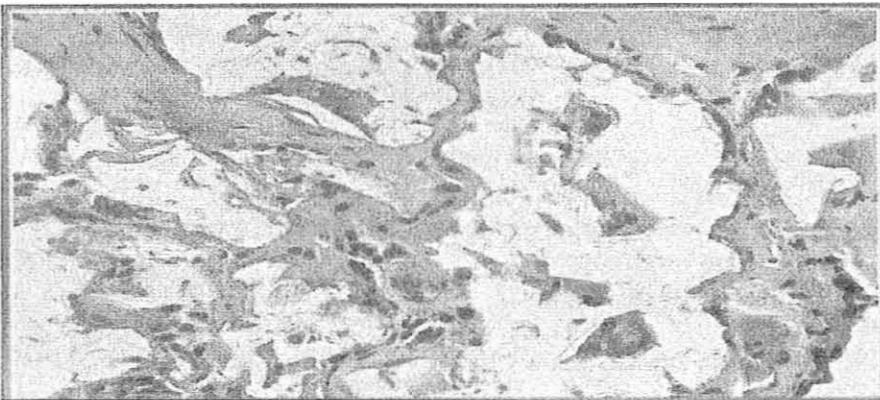
▪ **Polyvinylpyrrolidone :**

PVP a été dans un premier temps développé et utilisé comme un substitut du plasma sanguin. Le succès de son utilisation médicale repose dans sa biocompatibilité, sa faible toxicité, son comportement relativement inerte à l'égard des sels et acides et une résistance à la dégradation thermique en solution.

Ses propriétés lubrifiantes permettent à l'implant d'être plus facilement expulsé de l'aiguille. Une fois en place, il se trouve rapidement dispersé, remanié par le système réticulo endothélial puis éliminé par voie urinaire.



**ILLUSTRATION 9 :** Particules de PDMS ( Document UROPLASTY )



**ILLUSTRATION 10 :** Particules de PDMS à fort grossissement (G x 400)  
( Document M. AVEROUS- P. BALDET )

## b) Propriétés physico-chimiques

La technique d'injection endoscopique est totalement similaire à celle précédemment décrite, seul le type de matériel utilisé diffère réellement.

L'implantation est réalisée par voie endoscopique, sous forme d'une injection sous-muqueuse sous-méatique au travers d'une aiguille préalablement lubrifiée à l'aide du gel EZ-GEL.

Cette injection, rendue plus difficile, en raison de la consistance même du produit, reste cependant facilement réalisable grâce au matériel parfaitement adapté et spécifiquement créé.

De plus, sa plus grande viscosité limite l'élimination du produit au point de ponction. Le volume moyen injecté de macroplastique pour le traitement du reflux est de 0.25 ml contre 0.35 ml pour le téflon.

## IV.4.5. Autres dispositifs hétérologues

### IV.4.5.1. Le bioglass

Le bioglass est une céramique bio-active composée d'oxyde de silicone, d'oxyde de calcium, de sodium et de silicone.

Ses propriétés à se lier à des tissus avec une réaction inflammatoire minimale ainsi que sa bio-compatibilité ont été étudiées par Wilson (154).

Une suspension équilibrée de hyaluronate de sodium et de bioglass, dont les particules mesurent de 120 à 355 $\mu$ m a été obtenue après plusieurs études expérimentales in vitro pour permettre son passage à travers une aiguille 16 gauges.

Le hyaluronate de sodium est un polysaccharide visqueux, retrouvé naturellement dans l'organisme, présent dans de nombreuses applications chirurgicales ( par exemple son injection intraarticulaire dans le traitement de l'ostéoarthrite du genou (96) ) et qui engendre une réponse tissulaire minimale après injection.

Une étude menée par Walker (149) sur des lapins et des cochons a permis de démontrer l'absence de réaction inflammatoire et de migration des particules de bioglass.

Une autre étude expérimentale, conduit par Balasz (151), a révélé chez le porc un taux important d'échec en grande partie lié aux difficultés à injecter le biomatériau au travers d'une aiguille de petite taille.

Les études, concernant cette substance, se poursuivent en attente de modifications et de résultats plus prometteurs.

#### IV.4.5.2. Le système DEFLUX

A la recherche de nouvelles substances, biocompatibles et biodégradables, devant les risques de voir apparaître à plus ou moins long terme des réactions à corps étranger de l'organisme, les chercheurs ont mis au point ces dernières années des matériaux toujours plus innovants.

C'est ainsi, que deux Suédois, Stenberg et Lackgreen (140) ont imaginé dans les années 1995 un nouveau type d'implant appelé « système DEFLUX » qui repose sur la combinaison de microsphères de dextranome, un polysaccharide, mélangé en quantité égale avec du hyaluronate de sodium à 1%, à haut poids moléculaire.

Mesurant entre 80 et 120  $\mu\text{m}$ , les microsphères induisent après injection un dépôt de fibroblastes et de collagène endogène.

Au bout d'une semaine, elles finissent par disparaître, laissant en place les fibroblastes et le néo-collagène, stables au niveau du site d'injection.

Ce principe thérapeutique a fait l'objet d'une application clinique dans le traitement de 75 patients porteurs de 101 reflux de grade III et IV. Dans 88 %, une réponse immédiate satisfaisante a pu être constatée pour les reflux de grade III, et de 62 % pour les reflux de grade IV.

Son innocuité et des premiers résultats encourageants conduisent ce nouveau biomatériau à être de plus en plus prisé dans le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal.

#### IV.4.5.3. Les micro-ballonnets

Atala et coll (14) ont imaginé un véritable ballon de silicone qui se referme hermétiquement autour d'un polymère hydrophile, biocompatible, non biodégradable : L'hydroxy-éthyl-méthyl-acrylate (HEMA). Il se solidifie au bout d'une à deux heures après l'adjonction d'une solution de sulfate de fer.

Déjà utilisée en radiologie interventionnelle dans le traitement des anévrismes cérébraux par embolisation, cette technique a été étendue dans celui du traitement endoscopique du reflux.

Tout le mérite du travail d'Atala a été de diminuer la taille de ces implants de manière à pouvoir les injecter au travers d'une aiguille.

Une expérimentation animale sur 6 porcelets chez lesquels un reflux vésico-rénal avait été créé, a montré un taux de succès proche de 100 %.

Après 4 semaines, aucune obstruction urétérale, aucune migration de particules, réaction inflammatoire ou granulomateuse n'ont pu être mises en évidence, procurant à cette technique un avenir très prometteur.

D'ailleurs ce système de lâcher de ballons vient de recevoir l'accord de la F.D.A. pour des essais cliniques dans le traitement de l'incontinence urinaire.

Pour l'instant aucun résultat n'a été jusqu'à ce jour publié et un recul suffisamment long devra être nécessaire avant d'en voir une réelle application.

#### IV.4.5.4. L'alcool de polyvinyl

Depuis plusieurs décennies, l'alcool de polyvinyl est utilisé comme biomatériau dans les suites de pneumonectomies, en chirurgie cardiaque, pour la couverture cutanée des brûlés et pour des embolisations en radiologie interventionnelle.

Plus récemment, Mergurian (101) l'a utilisé expérimentalement chez le lapin dans le cadre du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal. La taille de ses particules varie de 150 à 250 $\mu$ m.

Les propriétés uniques de l'alcool de polyvinyl, commercialisé sous le nom de IVALON, ont eu des effets intéressants sur la prolifération fibroblastique au sein du site d'injection, mais l'apparition d'une tumeur sarcomateuse et fibromateuse a provoqué son abandon pur et simple pour une éventuelle application clinique.

#### IV.4.5.5. Les micro billes de verre

Toujours dans le cadre de la recherche, Simsek (134), un autrichien, a très récemment proposé l'utilisation de micro billes de verre de 200 $\mu$ m de diamètre mélangées à de la gelée d'AGAR.

Une expérimentation conduite sur des lapins insiste sur le faible coût de l'implant, le caractère modéré de la réaction locale et du risque de migration.

#### IV.4.5.2. Les biomatériaux autologues

Dans le but de limiter les réactions d'ordre immunologiques théoriquement obligatoires dès lors qu'un corps étranger, se comportant comme un antigène, est introduit dans l'organisme, de nombreux auteurs ont utilisé différents types de tissus propres à l'individu.

##### A) La graisse

Utilisée depuis plus de 30 ans en chirurgie plastique, la graisse autologue a été proposée pour la première fois chez l'homme par Santiago-Gonzalez (127) dans le traitement de l'incontinence urinaire.

Toujours en quête du produit idéal, elle a été indiquée ponctuellement pour le reflux vésico-rénal mais aucune série consécutive n'a été réellement publiée. Obtenue par micro liposuction de la région pubienne, 5 à 10 ml de graisse autologue est injectée au niveau de l'orifice urétéral selon la méthode endoscopique précédemment décrite.

## B ) Chondrocytes – alginate

Prélevés dans les cartilages auriculaires de porcelets et cultivés in vivo pendant 5 à 8 semaines dans un milieu spécifique, les chondrocytes sont mélangés avec une solution d'alginate de sodium, polymère biodégradable pour former une suspension de l'ordre de 20 millions de cellules par ml.

La suspension de chondrocytes alginates ainsi créé, est conservée dans de la glace jusqu'à son injection. L'addition de 0.2mg/ml de sulfate de calcium lui permet de retrouver un état liquide pour une durée approximative de 40 minutes.

Atala (12) a montré des résultats encourageants chez 4 animaux après l'injection endoscopique de cette suspension dans le cadre d'un reflux.

L'implant semble en effet conserver son volume, n'induit pas de réaction antigénique, ne migre pas et retient de ce fait l'attention pour des essais cliniques plus poussés, approuvés d'ailleurs par la F.D.A.

## C ) Le sang

En 1996 une équipe japonaise (84) proposa l'injection du propre sang du patient pour la correction endoscopique du reflux.

D'abord expérimentée chez le chien (87), la technique fut secondairement réalisée auprès de 10 patients.

Celle-ci consiste en l'injection sous- muqueuse de sang hépariné à 1cm en dessous de l'orifice urétéral jusqu'à son soulèvement suffisant.

Avant de retirer l'aiguille, une faible quantité de thrombine et protamine est injectée, l'aiguille devant être maintenue en position pendant quelques minutes afin d'éviter la libération du sang de son site.

Le volume de sang injecté est de 20 à 50 ml contre 1/3 pour celui de la thrombine et protamine.

Les résultats immédiats montrent la disparition de 61% d'uretère refluant après une injection. L'absence de complication constatée jusqu'à présent, la simplicité et le caractère non invasif de la technique, rendent attrayant l'emploi de ce type de biomatériau.

Mais il ne faut pas oublier que cette méthode ne peut pas être proposée pour les reflux de haut grade. Ces indications sont limitées à des reflux de grade I et II.

Le caractère biodégradable de ce matériau et le manque de suivi à long terme sont autant d'éléments qui l'écartent de cette indication.

## D ) Les cellules musculaires vésicales

Dans la même logique de raisonnement, Atala (11) utilise des cellules musculaires vésicales.

Les résultats préliminaires expérimentaux chez des porcelets (34) sont très encourageants, la disparition du reflux étant obtenu dans 100 % des cas. L'avenir de ces nouveaux biomatériaux reste à démontrer.

## **DEUXIEME PARTIE**

### **COMPLICATIONS DU TRAITEMENT**

#### **ENDOSCOPIQUE**

#### **DU REFLUX VESICO-RENAL**

## CHAPITRE I

# COMPLICATIONS LIEES A LA TECHNIQUE OU AUX INDICATIONS

Les complications iatrogènes du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal sont de deux types : la sténose urétérale ou la persistance voire la récurrence du reflux.

### I.1. Le reflux résiduel

Le reflux résiduel, qui conditionne le taux de succès de la technique, constitue la principale complication rencontrée. On distingue des reflux résiduels survenant immédiatement après le geste endoscopique le plus souvent liés à des fautes techniques ou d'indication et ceux révélés à distance au cours des contrôles radiologiques attribués au biomatériau lui-même.

#### I.1 Echec à court terme

Les échecs immédiats sont surtout d'ordre technique et anatomique(140) et bien des auteurs insistent sur des points très précis à respecter au moment du geste endoscopique.

##### a) Fautes techniques

Si le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal chez l'enfant est intéressant pour son apparente simplicité, il n'en demeure pas moins un geste qui nécessite une grande précision dans sa réalisation.

Les impératifs techniques doivent tenir compte :

- du point et de l'axe d'injection :

L'injection doit être effectuée ni trop près, ni trop loin du méat, dans un trajet parallèle à l'uretère pour éviter de le ponctionner et d'injecter dans sa lumière la plus grande partie de l'implant. La latéralisation de l'injection pourra être évitée, en repérant préalablement à l'aide d'une sonde urétérale l'orientation du trajet sous-muqueux.

- de la profondeur de l'injection :

Une injection trop superficielle ou trop profonde ne remplit pas les conditions requises pour rétablir le mécanisme anti-reflux. En effet en cas d'injection trop superficielle ou proximale, une partie du biomatériau peut s'évacuer dans la lumière urétérale et donc être insuffisante pour refouler le trajet sous-muqueux.

A l'inverse, elle peut également être trop profonde dans l'espace péri-vésical et occasionner un échec mécanique.

- de la quantité injectée :

La quantité de produit implanté peut être insuffisante soit par une mauvaise situation de l'implant dans la portion du trajet sous muqueux comme nous l'avons précédemment décrit, soit par extravasation du produit au niveau du point de ponction, ou soit par un volume injecté trop faible.

Le volume d'injection est déterminé par la modification de l'orifice urétéral, observée en endoscopie, le méat devant se trouver en fin d'injection au sommet d'un « mamelon ».

C'est en fonction du type de bio-matériau utilisé que l'on adaptera la quantité injectée. Le Macropastique qui a une viscosité plus grande que le téflon ou le collagène, nécessite en général une quantité suffisante de 0.15 à 0.20 ml contre 0.30 à 0.35 ml en moyenne pour le téflon et 0.70 ml en moyenne pour le collagène.

Enfin le produit peut s'éliminer partiellement par le point de ponction et la quantité résiduelle devenir insuffisante. La fluidité du produit injecté permet cette élimination partielle et ce phénomène est parfois observé après injection de téflon ou de collagène. Pour éviter qu'il ne se produise, il est prudent de retirer l'aiguille tout doucement en marquant un temps d'arrêt de quelques secondes.

Toutes ces fautes techniques rencontrées, source d'échec à court terme, dépendent de l'expérience de l'opérateur acquise au fil des années. D'ailleurs le pourcentage d'échecs immédiats rencontrés au début de la méthode endoscopique, s'est largement amélioré.

#### b) Mauvaises indications

Le reflux résiduel peut être dû à des difficultés techniques rencontrées dans certaines indications. Cette situation se voit particulièrement lorsqu'on veut traiter un reflux sur ancienne exstrophie de vessie refermée, sur duplicité totale, ou sur uretère réimplanté.

En effet dans l'exstrophie de vessie, les orifices urétéraux sont très antérieurs et latéralisés gênant ou rendant impossible l'injection.

En cas de duplicité totale, c'est généralement l'orifice du pyélon inférieur qui est refluant et celui-ci est situé, en haut et en dehors de l'autre orifice urétéral ; Le traitement endoscopique même s'il reste toujours délicat, ne constitue pas une contre indication formelle. Parfois les deux orifices peuvent se superposer dans le même axe et lorsqu'ils apparaissent situés à distance l'un de l'autre, deux injections latérales doivent être réalisées, rendant le résultat rarement satisfaisant.

Enfin lorsqu'il s'agit d'un reflux sur uretère réimplanté, l'injection est rendue délicate du fait de la fibrose post-opératoire.

#### c) Difficultés techniques

Des difficultés d'ordre purement technique sont parfois directement à l'origine d'échecs du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal.

Ces difficultés techniques peuvent être en rapport avec une vessie trop ou insuffisamment remplie.

En cas d'un remplissage vésical trop faible, la muqueuse fuit sous l'aiguille qui essaie de piquer. L'injection est possible mais rendue plus difficile. A l'inverse, la vessie est parfois trop remplie, le méat se trouve latéralisé et donc difficile à piquer.

En pratique la vessie doit être remplie à 50% de sa capacité si l'on veut éviter ce type de difficulté.

#### d) Anatomie défavorable

Des situations anatomiques particulières de la jonction urétéro-vésicale sont pour certains de véritables contre-indications au traitement endoscopique.

- L'absence de trajet sous-muqueux de l'uretère (méat en trou de golf) rencontrée le plus souvent dans des reflux de haut grade avec méga-dolicho-uretère et dilatation pyélocalicielle majeure.

- Le diverticule para-urétéral dit de Hutch.
- Ectopies urétérales cervicales ou urétrales où le trajet sous-muqueux fait défaut.

Il faut en effet un minimum de plancher musculaire pour que l'implant sous-muqueux remplisse sa fonction de système anti-reflux.

### I.2. Echec à moyen terme

La survenue d'un reflux résiduel peut être imputable au produit injecté lui-même. Selon sa composition, chaque biomatériau subit des modifications plus ou moins évolutives dans le temps rendant le système anti-reflux vulnérable.

#### a) Lié au collagène

La résorption d'une partie du collagène au niveau du site d'implantation explique qu'il est souvent nécessaire de réaliser deux injections successives et que les résultats à moyen terme sont inférieurs à ceux obtenus avec le téflon ou le macropastique.

Frey (63) a décrit précisément le devenir de l'implant de collagène

bovin (GAX35) : colonisé par des fibroblastes de l'hôte qui produisent du collagène endogène de type I et III, l'implant étranger se trouve éclaté, fissuré et progressivement remplacé par le collagène endogène.

Le volume de l'implant est diminué de moitié en moyenne, trois mois après l'injection.

Grâce à des procédures hautement sophistiquées, une deuxième génération de combinaison de glutaraldéhyde et collagène, GAX 65, concentrée à 65 mg/ml a pu être créée dans le but de ralentir cette diminution progressive du volume de l'implant, au fil du temps.

Une étude récente comparative entre les deux types de collagène réalisé par Frey (152) a montré la tendance à la persistance des volumes de GAX 65. Ces relevés sont confirmés par le meilleur résultat des traitements au GAX 65 comparé au GAX 35, avec un taux de succès de 87.5% contre 53.3%, trois mois après l'injection.

Bien évidemment cela demande à être confirmé par des études ultérieures portant sur des groupes plus larges et à plus long terme.

#### b) Lié au téflon

Les micro-particules de téflon utilisées en suspension donnent des résultats plus stables. Cependant ces micro-particules ne représentent que 50% du produit injecté, le reste étant constitué de glycérine qui est résorbé en quelques semaines, si bien que la « boule » injectée se rétracte d'environ 50%.

Cette rétraction peut ne pas se faire strictement dans l'axe du trajet sous-muqueux. L'implant est alors non seulement insuffisant mais il trouve excentré, ce qui provoque une éventuelle récurrence du reflux.

#### c) Lié au macropastique

Ce nouveau biomatériau a comme principal avantage de ne subir aucune rétraction : les micro-particules de silicone en suspension dans un hydrogel résorbable sont rapidement encapsulées par une fine couche de fibrine puis l'hydrogel est remplacé en quelques semaines par du collagène endogène.

Le volume définitif est alors strictement superposable au volume injecté. Sa plus grande viscosité réduit la quantité injectée et limite son élimination au point de ponction.

Ainsi deux facteurs directement en rapport avec le type de produit injecté semblent être à l'origine d'une éventuelle récurrence du reflux. Il s'agit d'une part du degré de fluidité du produit en lui-même et d'autre part de sa capacité à modifier son volume au fil du temps.

## I.2. La sténose urétérale

Il ressort des différentes séries de la littérature que la sténose urétérale est exceptionnelle puisque elle est rapportée dans moins de 1% des cas.

Dans une récente série de 9226 uretères reflnants traités par injection de téflon dans 41 centres européens, Puri (122) n'a retrouvé que 41 sténoses, soit 0.33%, toutes opérées secondairement avec succès.

Une fusion circonférentielle du produit autour de l'orifice urétéral ou une injection trop importante sont habituellement responsables.

La sténose peut se manifester immédiatement sous la forme d'une oligoanurie lorsqu'elle est bilatérale, imposant un geste chirurgical rapide (51),(116).

Dans d'autre cas elle est moins aigue et se traduit par une aggravation ou une persistance de la dilatation urétérale sur les échographies de contrôle.

L'absence d'amélioration spontanée trois mois après l'injection, impose une réimplantation urétérale.

Il est possible d'observer ce type de complication lorsqu'on a fait par erreur un traitement endoscopique pour un méga-uretère obstructif et reflnant.

En effet Dodat (52) a constaté sur une série de 454 unités reflnantes 2 cas de stase urétérale unilatérale dont une sur méga-uretère obstructif non diagnostiqué ; Les deux uretères ayant fait l'objet d'une réimplantation chirurgicale 3 et 6 mois après le traitement endoscopique devant l'absence de régression de la dilatation.

## I.3. Résultats

Les résultats des grandes séries publiés dans la littérature apparaissent globalement concordants d'une série à l'autre. Elles distinguent toutes, le type de biomatériau utilisé, le nombre d'injections réalisées, et le délai attendu après le geste endoscopique.

Nous pouvons résumer toutes ces données en quatre tableaux distincts, ce qui nous permet de mieux nous rendre compte de l'efficacité de tels produits ( tableaux 5 – 6 – 7 – 8 ).

	<u>Nombre d'unité refluate</u>				
	<u>I-II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	<u>Total</u>
Frey et al., 1995(64)	69	97	32	6	204
Réponse 1(%)	68	60	59	67	6
Réponse 2(%)					79
Frankenschmidt(62) Et al., 1997	75	86	21	3	185
Réponse 1(%)	85	59	38	0	64

**Tableau 5** : Résultats du traitement endoscopique avec du collagène bovin.  
 Réponse 1 : absence de reflux après la première injection.  
 Réponse 2 : absence de reflux après une seconde injection.

	<u>Nombre d'unité refluyente</u>				<u>Total</u>
	<u>I-II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	
Dodat et al.,1991 (51)	135	140	46	5	326
Réponse 1(%)	85	82	78	80	83
<u>Réponse 2(%)</u>					<u>90</u>
Sauvage et al., 1990(128)	251	283	61	11	606
Réponse 1(%)	87	85	72	63	84
<u>Réponse 2(%)</u>					<u>94</u>
Sauvage et al., 1990 (129)	33	93	70	14	291
Réponse 1(%)	24.2	18.3	25.7	57	76
<u>Réponse 2(%)</u>					<u>92</u>
Puri et al., 1995(121)	2517	2499	970	230	6216
Réponse 1(%)					76
<u>Réponse 2(%)</u>					<u>86</u>
Schulman et al., 1990(130)	102	80	24	8	214
Réponse 1(%)					87
<u>Réponse 2(%)</u>					<u>93</u>
Dewan et O'Donnell(46) 1991	9	21	23	7	60
Réponse 1(%)					75
<u>Réponse 2(%)</u>					<u>92</u>

**Tableau 6 :** Résultats du traitement endoscopique avec de la pâte de téflon.  
Réponse 1 : absence de reflux après la première injection.  
Réponse 2 : absence de reflux après la seconde injection.

	<u>Nombre d'unité refluentes</u>				<u>Total</u>
	<u>I-II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	
Buckley et al., 1993(30)	9	38	41	39	127
<u>Réponse 1(%)</u>					<u>91</u>
Dodat et al., 1998(52)	180	196	6	0	385
<u>Réponse 1(%)</u>	<u>94.6</u>	<u>87.2</u>	<u>83.3</u>	<u>0</u>	<u>89.9</u>
<u>Réponse 2(%)</u>					<u>94.3</u>

**Tableau 7** : Résultats du traitement endoscopique avec le Macroplastique.  
 Réponse 1 : absence de reflux après la première injection.  
 Réponse 2 : absence de reflux après la seconde injection.

	<u>Nombre d'unité refluante</u>				<u>Total</u>
	<u>I-II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	<u>V</u>	
Stenberg et al., 1995(140)	11	67	34	3	115
<u>Réponse 1(%)</u>	<u>91</u>	<u>72</u>	<u>62</u>	<u>0</u>	<u>69</u>

**Tableau 8** : Résultats du traitement endoscopique avec le système Deflux.  
 Réponse 1 : absence de reflux après la première injection.  
 Réponse 2 : absence de reflux après la seconde injection.

## CHAPITRE II

# COMPLICATIONS LIEES AU BIOMATERIAU UTILISE

La complication locale est dominée essentiellement par la possibilité d'une réaction de type granulome à corps étranger avec cellules géantes.

Le granulome se définit histologiquement comme un amas de cellules libres parmi lesquelles prédominent des histiocytes de formes variées, associés à des éléments lymphoplasmocytaires ou granulocytaires avec participation inconstante et toujours minime de tissu conjonctif et de capillaires sanguins.

En effet tout corps étranger introduit dans l'organisme, induit inévitablement chez le receveur une réaction cellulaire visant à le rejeter, totalement par expulsion pure et simple dans les formes extrêmes, partiellement par isolement plus ou moins évolutif dans les formes moindres.

Selon le degré de biocompatibilité du biomateriau utilisé, une réaction macrophagique plus ou moins importante aura lieu au contact de l'implant. Les cellules de l'inflammation s'organisent pour former un granulome qui peut par effet mécanique réduire la lumière urétérale.

Nous étudierons la réaction locale induite par les trois principaux biomatériaux utilisés dans le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal.

### II.1. Le collagène

L'utilisation de collagène bovin, composé purement protéinique, dans le traitement endoscopique du reflux est responsable d'une réaction locale minime.

Plusieurs études ont montré que son injection n'entraîne qu'une réaction oedémateuse avec invasion fibroblastique et néovascularisation au site d'injection.

Frey (63) a le mieux décrit le devenir de l'implant de collagène et la réaction inflammatoire qu'il engendre. Les constatations histologiques ont été strictement identiques aux données expérimentales(47),(65) à savoir que l'implant se trouve entouré d'une fine capsule fibreuse constituée d'une simple ou d'une double couche cellulaire.

Des fibroblastes humains qui ont migré au sein du collagène injecté ont synthétisé

du collagène de type I et III à l'intérieur de l'implant très bien néovascularisé.

Quelques calcifications décrites chez l'animal n'ont pas été retrouvées chez l'homme.

Leonard (89), à partir de 7 réimplantations chirurgicales effectuées 3 à 19 mois après échec d'une injection de collagène ne constate aucune formation de granulome mais est plus nuancé que Frey dans ses constatations histologiques.

Les implants de collagène apparaissent macroscopiquement intacts, et entourés par une capsule fibreuse. La réaction inflammatoire locale est minime sous forme d'un seul amas giganto-cellulaire mais sans formation de granulome.

Enfin la pénétration vasculaire et la colonisation de l'implant par des fibroblastes endogènes étaient toujours présentes mais à des degrés différents.

Aussi l'apparition de nouvelle génération de collagène (GAX 65), présentant les mêmes propriétés élastiques que ces prédécesseurs, engendre une réaction locale tout à fait similaire.

Seul le volume de l'implant de GAX 65 aurait tendance à persister plus longtemps au niveau du site d'injection que l'implant de GAX 35, et cela à distance de l'œdème périfocal constaté après l'injection.

## II.2. Le téflon

Le granulome inflammatoire constitue l'une des deux complications majeures de ce type de biomatériau.

Le téflon est une substance chimiquement mais non biologiquement inerte qui induit une réaction à corps étranger à cellules géantes. La formation d'un granulome inflammatoire est indiscutable.

Le « téflonome », c'est ainsi qu'il est nommé, a été décrit avec précision sur le plan histologique par Marcellin et al(99). Il analyse 4 échantillons d'uretère terminal obtenus après résection chirurgicale et relate l'aspect macroscopique et histologique des lésions induites par l'injection de téflon dans le mur urétéral.

-Sur le plan macroscopique :

La lumière urétérale, facilement cathétérisable se trouve comprimée par des nodules pariétaux mesurant 1.5 x 0.7 cm.

Chacun de ces nodules renferme une partie centrale, dense, homogène, de coloration blanchâtre, entourée d'une couronne homogène de couleur beige mesurant 0.2 à 0.3 cm d'épaisseur, puis d'une mince ligne de tissu fibreux.

-Sur le plan histologique :

Le téflon est visualisé sur les préparations histologiques comme des sphérules

rondes ou ovales avec un contour légèrement crénelé qui apparaissent biréfringentes en lumière polarisée.

Le nodule est formé de l'intérieur vers l'extérieur par :

- Une partie centrale renferme une partie totalement acellulaire de sphérules de téflon avec un minuscule amas de fibrine entourant ces sphérules. On peut également observer quelques dépôts calciques situés entre les sphérules ou superposés sur elles.

- Une couronne qui entoure cette zone centrale est constituée de macrophages, de cellules géantes multinuclées qui peuvent résorber dans leur cytoplasme, plusieurs sphérules de téflon et aussi des sphérules de téflon libre.

- Un liseré mince de tissu conjonctif limite parfaitement la couronne de cellules macrophagiques.

- La lamina propria contient quelques macrophages et cellules géantes multinuclées avec un cytoplasme spumeux et vacuolisé et on y trouve focalement des petits groupes d'espaces vides correspondant aux vacuoles de glycérine qui ont été résorbées.

- L'épithélium de revêtement de l'uretère reste intact.

Cette réaction granulomateuse(109),(98),(123) est identique chez l'homme et chez l'animal et apparaît environ 2 mois après l'injection.

Par la suite, on note une certaine stabilisation voire régression dans le temps des lésions(41).

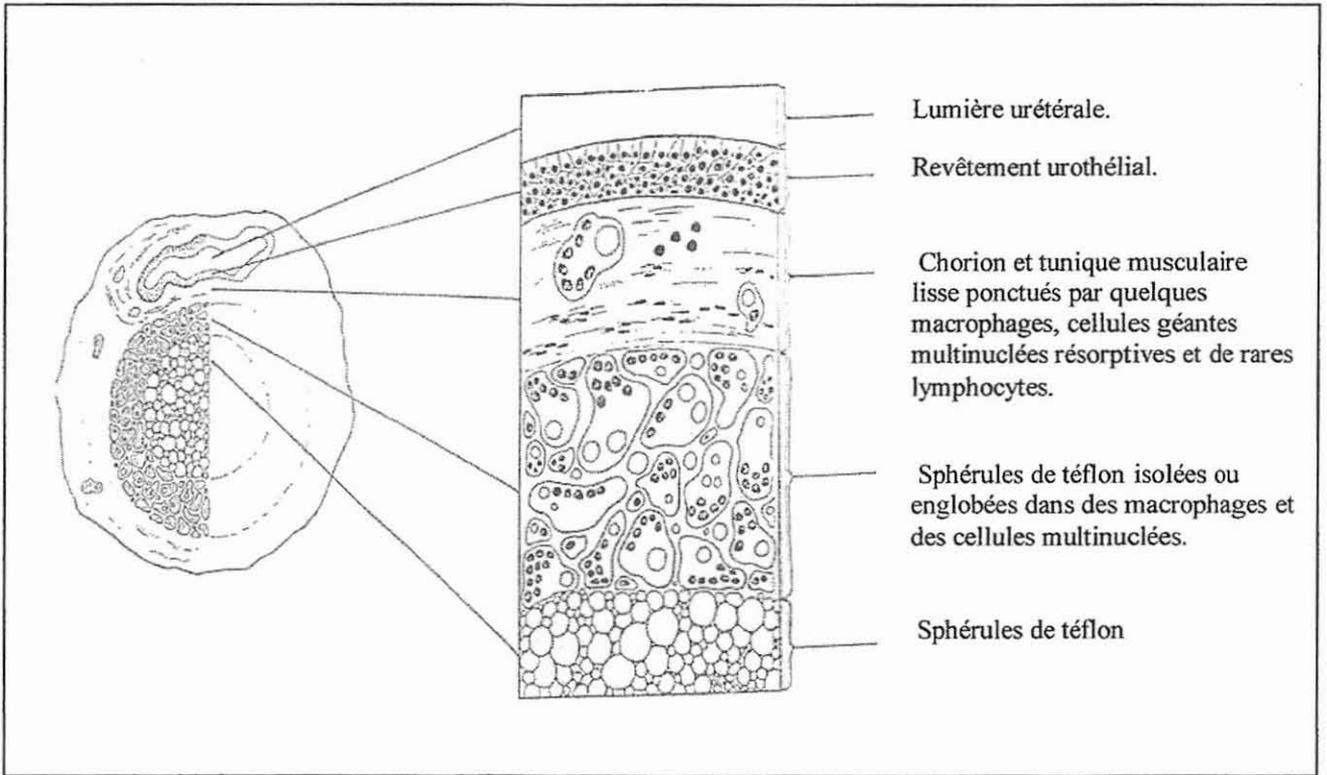
Aragona (6) et al pensent que la petite taille des particules de téflon est un facteur déterminant dans la réaction inflammatoire. Les particules de taille inférieure à 60µm de diamètre sont captées par les macrophages de l'hôte. Elles ne peuvent être « digérées » et causent la mort de la cellule.

Cette mort cellulaire relargue les particules de PTFE et les enzymes intracellulaires attirent d'autres cellules, perpétuant ainsi le mécanisme(58).

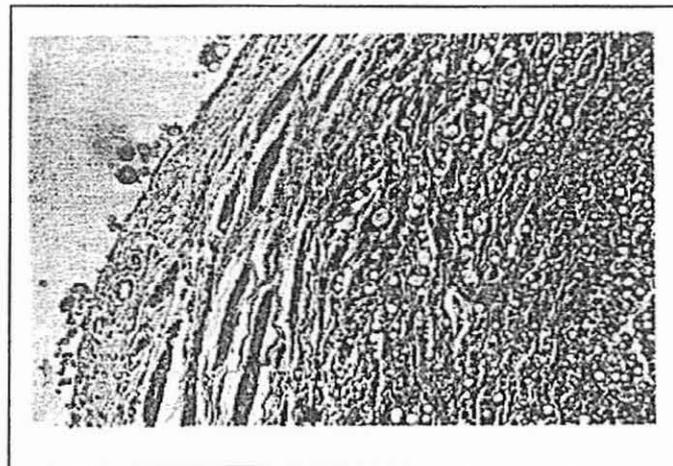
Le même auteur relate le cas d'une fille âgée de 6 ans qui a bénéficié d'une réimplantation selon la technique de Politano-Leadbetter, un an et demi, après l'échec du traitement endoscopique d'un reflux de grade III par l'injection de téflon.

La dissection intravésicale de l'uretère était difficile avec une masse nodulaire dure enchassée dans le mur urétéral.

A noter que des calcifications de la boule de téflon sont également possibles, visibles sur les radiographies de contrôle, en cas d'injections extra-vésicales (128).



**Figure 8 :** Représentation schématique de la coupe transversale du segment d'uretère. Le nodule de téflon excentré est en situation adventicielle. Détail des différentes structures.



**ILLUSTRATION 11 :** Particules de téflon entourées d'un réseau lâche de collagène ( G x 40 ).

Ainsi la survenue d'un granulome géant au niveau de l'implant peut être à l'origine d'une véritable sténose de l'uretère terminal conduisant à une réimplantation chirurgicale qui d'ailleurs peut la rendre plus difficile.

### II.3. Le Macroplastique

Introduit en 1991, ce nouveau biomatériau actuellement préconisé dans le traitement endoscopique du reflux, devait répondre aux deux inconvénients majeurs du PTFE : sa tendance à induire des réactions inflammatoires et à migrer.

Parfaitement biocompatible, le Macroplastique est constitué de particules solides de polydiméthylsiloxane (PDMS) en suspension dans un gel vecteur de polyvinylpyrrolidone (PVP).

Cependant, comme au contact de tout corps étranger, il se produit localement après son injection une réaction à corps étranger avec cellules multinuclées et réaction fibroblastique.

De nombreuses études ont confirmé ces données, mais aucune d'entre elles ne relate à notre connaissance l'existence d'un granulome géant ayant conduit à une intervention chirurgicale. Seul Dodat (50) mentionne un cas de stase urétérale, observé au 4<sup>ème</sup> mois post-opératoire justifiant une intervention de Cohen au cours de laquelle il n'a pas été mis en évidence de sténose.

#### 3.1. Données de l'expérimentation animale

Schulmann (131) montre dès 1992 que chez le lapin, après l'implantation in vivo, l'hydrogel de PVP, de bas poids moléculaire, est repris par le système réticulo-endothélial et excrété comme tel par les reins. Ce dernier est remplacé par un réseau de collagène endogène emprisonnant les particules de PDMS qui en l'espace de 6 à 8 semaines fixent l'implant sur le site.

Chez le rat, Dewan (44), après injection sous-cutanée de PDMS et de PTFE constate que la réaction locale inflammatoire à 6 mois est identique pour les deux implants. Il semblerait que le silicone induise plus de fibrose et soit associé à la formation d'un plus grand nombre de cellules géantes.

Beisang (21) a particulièrement bien étudié la réponse inflammatoire à l'injection de PDMS chez le lapin. Ses constatations rejoignent celles des auteurs précités. Aussi à l'examen histologique et cytologique, la réaction à corps étranger observée correspond à une réaction non immunogène à partir d'un matériau inerte, défini type 1 A dans la classification de BOROS. Cette réaction ne donne pas de réponse immunologique spécifique, pas d'anticorps et procure une stabilité dans le temps au delà de la phase aigue initiale.

Smith (138) renforce ces données expérimentales par une étude menée chez le chien en 1994. Il conclut que la réaction tissulaire locale semble être stable et ne se modifie pas après l'injection. La déposition du collagène endogène se termine six mois après l'injection du bio-matériau.

### 3.2. Utilisation en pratique humaine

Chez l'homme, dès 1992, l'utilisation du PDMS a été pratiquée en remplacement du téflon au sein de nombreuses équipes de chirurgiens.

Cependant il n'existe pas à ce jour de grandes séries publiées. Seul Dodat (52) a récemment publié ses résultats sur cinq ans dans l'utilisation du Macroplastique.

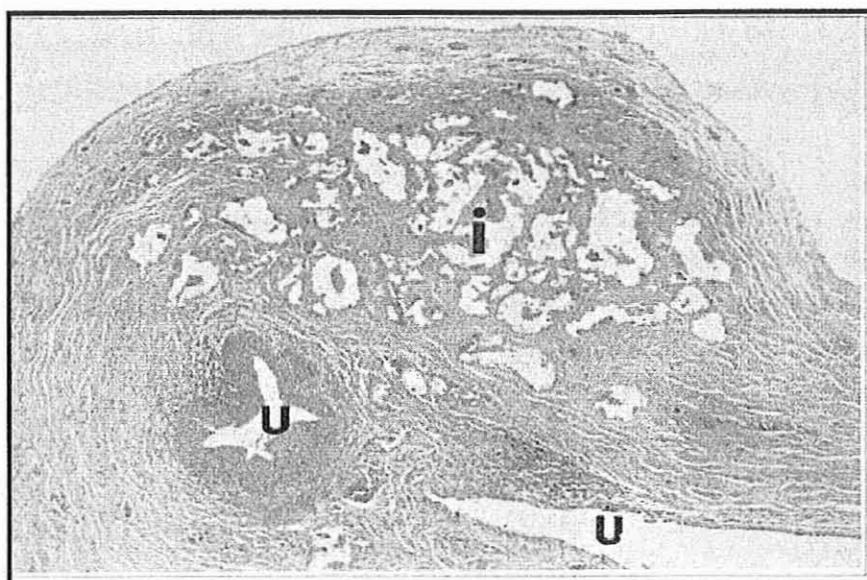
Il constate une excellente tolérance locale du produit avec une réaction inflammatoire négligeable au niveau de son site d'implantation. Ceci a pu être confirmé par les examens anatomo-pathologiques qui révélaient une faible activité inflammatoire au niveau de la pièce d'exérèse.

Allen (3), en 1992 étudie le devenir d'un implant macroplastique dans l'aîne jusqu'à six mois chez l'homme. Ses conclusions sont similaires à celles constatées par Beisang chez l'animal et peuvent être résumées par le tableau suivant :

Durée approximative Après l'injection	Réponse histologique
<b>24H</b>	Réponse inflammatoire aigue et modérée avec présence de neutrophiles, cellules rondes et dépôt de fibrine.
<b>48H</b>	Inflammation chronique avec prédominance de monocytes.
<b>J 7</b>	Formation de cellules géantes à corps étranger.
<b>2 Semaines</b>	Réponse cellulaire modérée. Les fibroblastes sont présents mais on ne reconnaît pas encore les fibres de collagène.
<b>6 Semaines</b>	Les cellules géantes sont présentes. La déposition de collagène augmente.
<b>8 Semaines</b>	Apparition de signes d'inflammation chronique. Les fibres de collagène s'organisent en un véritable filet.
<b>6 mois</b>	Réponse cellulaire modérée. Les formations giganto-cellulaires deviennent stables. Les fibroblastes sont devenus des fibrocytes.

**Tableau 9** : Réponse histologique à un implant Macroplastique selon Allen. (3)

Toutes ces données à la fois expérimentales et cliniques confirment l'existence d'une réelle réaction granulomateuse au contact d'un implant de Macroplastique qui jusqu'à ce jour n'a fait l'objet d'aucune intervention chirurgicale pour sténose urétérale.



**ILLUSTRATION 12 :** Particules de PDMS encapsulées au sein d'une réaction fibreuse bien limitée ( G x 40 ).  
( Document Averous M. – Baldet P. (17) )  
U = Uretère - I = Implant

## CHAPITRE III

# COMPLICATIONS SYSTEMIQUES

Les complications générales constituent véritablement le problème majeur du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal.

Parmi ces complications, la plus décrite actuellement est le risque de migration à distance des particules de biomatériau.

D'ailleurs cela a conduit à développer de nouveau type de biomatériau dont la structure chimique permet de limiter ce risque.

Les autres complications rencontrées sont essentiellement d'ordre immunologique et cancérogène qui font intervenir la notion de bio-compatibilité.

Enfin nous citerons l'existence de complications plus rares, retrouvées dans la littérature.

### I Risque de migration

#### I.1 Le téflon

Le téflon a fait l'objet, dès son utilisation dans le traitement du reflux vésico-rénal de critiques concernant son risque de migration à distance. Néanmoins, malgré les controverses cela ne l'a pas empêché d'être grandement utilisé pour ce type d'indication jusqu'à ce que de nouveaux biomatériaux, à moindre risque, ne le remplacent.

La contestation du STING survient en effet la même année que sa création, en 1984 par Malizia et coll (98) qui attirent l'attention sur les inconvénients majeurs du téflon.

Ces auteurs ont pu démontrer lors d'une étude expérimentale, la possibilité de migration à distance du site d'injection de microparticules de téflon.

Ils injectèrent chez 18 animaux ( 14 chiens et 4 singes ) de la pâte de téflon dans le col vésical et dans l'urèthre et étudièrent à court terme (50-70 jours ) et à long terme (10 mois ), la migration et la réaction tissulaire au niveau et à distance du site d'injection.

Neuf de ces animaux ont subi une injection de téflon marqué au strontium radioactif afin d'en faciliter sa détection. La dose administrée a été équivalente au 1/8 de celle utilisée chez l'homme et proportionnellement au poids soit un volume environ de 2 ml.

Les résultats sont éloquentes :

- A court terme, sur 7 animaux sacrifiés une migration des particules est constatée dans les ganglions lymphatiques et dans les poumons respectivement chez 6 et 4 d'entre eux.  
Le cerveau et le rein n'ont pas été étudiés.
- A long terme, la migration de particules est constatée chez tous les 7 animaux sacrifiés, dans les ganglions pelviens, le poumon, le cerveau et chez 4 d'entre eux, dans le rein et deux fois dans la rate.

La taille des particules ayant migré varie de 4 à 80  $\mu\text{m}$ .

Ces conclusions ont été vivement critiquées par les promoteurs de la méthode, notamment le fait que la technique de détection des particules de téflon dans le cerveau, était trop peu spécifique.

Ainsi les particules retrouvées n'étaient peut-être pas du PTFE (103) mais des cristaux biréfringents d'hypochlorite de soude ayant servi à la préparation des pièces anatomo-pathologiques.

De plus, dans leur expérimentation initiale chez l'animal, Puri et O'donnell ne retrouvent aucun indice de cette migration et évoquent à leur tour des erreurs de la technique d'injection et des volumes trop importants de PTFE.

En 1993 Aaronson et coll (1) ont confirmé cette possibilité d'une migration après l'injection de 0.8 à 2.5 ml de téflon sous la muqueuse vésicale de chien selon un protocole identique à celui du STING.

Deux semaines après l'injection, des microparticules dont les caractéristiques morphologiques et optiques identiques à celles de la pâte utilisée ont été retrouvées à la fois au niveau des poumons et du cerveau (méninges). Ces particules hautement réfractiles, à surfaces contournées, apparaissent en grappes de 4 à 15  $\mu\text{m}$  de diamètre en microscopie électronique. La spectrophotométrie confirme la nature exacte de ces particules qui correspondent bien à du téflon.

Selon Aaronson, la migration fait suite à la rupture de petits vaisseaux sanguins dans la région de la jonction urétéro-vésicale, qui permettrait le passage de ces microparticules dans la circulation systémique puis de se déposer dans divers organes dont le cerveau et les poumons.

D'ailleurs le téflon qui repose au niveau du parenchyme pulmonaire se situe dans l'espace vasculaire du mur alvéolaire.

Pour le même auteur, la migration du PTFE dépend de trois facteurs :

- le volume injecté.
- la vascularisation au niveau du site.
- la taille des particules.

Concernant le volume injecté, il est loin d'être toujours précis dans la littérature et

rentre clairement en ligne de compte dans le risque de migration. Des injections dont le volume dépasse 2 ml ne sont pas rares (49) alors qu'un volume de 0.3 ml suffit pour corriger le reflux.

Dans les corrections de reflux bilatéraux, le volume injecté est immédiatement doublé, pouvant aller au delà de 2.5 ml même pour des opérateurs expérimentés.

Le placement exact du bolus est probablement aussi important et il semble que la dispersion intra-vasculaire ne soit pas toujours contrôlable notamment lorsque l'injection est pratiquée trop profondément dans la musculature de la vessie ou dans une région richement vascularisée.

La technique du STING demande une bonne connaissance de l'anatomie de la jonction urétéro-vésicale au travers de son observation endoscopique par l'opérateur.

Selon la plupart des auteurs, c'est la taille des particules qui représente le facteur le plus important de la migration. La taille critique semble définie par celle susceptible d'être ou non phagocytée par les macrophages.

Cette taille fait rejeter l'usage de toutes les particules inférieures à 65  $\mu\text{m}$ , taille maximale d'une particule à avoir été phagocytée et retrouvée à distance(85).

Il apparaît toutefois que la quantité de téflon qui migre à distance est extrêmement faible et qu'il n'y a pas de réaction inflammatoire autour des grains de téflon qui ont migrés.

Mittelman (102), rapporte cependant le cas d'un granulome pulmonaire à PTFE cliniquement asymptomatique. Une autopsie a été pratiquée chez un homme âgé de 76 ans, traité 1 et 2 ans avant son suicide par plusieurs injections péri-uréthrales de téflon pour incontinence urinaire. Il a été découvert plusieurs foyers de granulomes interstitiels éparpillés dans les poumons.

Le granulome était formé principalement de cellules géantes avec un faible infiltrat lymphocytaire. Le plus grand granulome retrouvé, mesurait 2.0 x 0.5 mm. L'inflammation était confinée à l'interstitium et aucune particule de téflon n'était présente dans la lumière alvéolaire.

Il semble que dans cette observation les particules de téflon aient atteint la circulation pulmonaire à partir des plexus veineux prostatiques et non pas après un mécanisme de phagocytose par les macrophages.

Comme le fait remarquer Aaronson dans son étude, ces complications sont rares et surviennent toujours après des injections multiples, utilisant des volumes importants de téflon, autour de l'urètre de patients incontinents, jusqu'à 10 à 20 ml pour Vortsman (149), alors que la technique du STING ne nécessite que de petites quantités de pâte de téflon.

Vandenbosche et coll (147) réalisent une étude expérimentale sur 14 lapins, similaire à celle de Aaronson, en injectant en sous-muqueux 0.2 à 0.5 ml de téflon. Ils découvrent la présence de particules dans un seul ganglion péri-aortique et dans les poumons d'un seul animal. Aucun signe de migration n'est alors retrouvé dans le cerveau.

Son apparente innocuité paraît prouvée par sa très large utilisation dans les nombreuses séries déjà signalées.

L'étude multi-centrique européenne rapportée par Puri et coll sur 6216 uretères reflnants, ne déplore aucun effet secondaire en dehors de l'obstruction urétérale retrouvée dans 0.32% des cas.

Borgatti et coll (27), ravivent l'incertitude sur les effets à long terme du STING, en publiant en 1995 le cas clinique d'une jeune fille de 6 ans ayant présenté une ischémie cérébrale un an après l'injection endoscopique de téflon pour traitement d'un reflux vésico-rénal.

Aucun facteur acquis et héréditaire pouvant expliquer en partie ces manifestations neurologiques n'a été retrouvé chez la fillette si ce n'est cette injection de téflon.

Bien qu'aucun cas clinique de ce type, n'ait été jusqu'à présent recensé dans la littérature, l'hypothèse d'une migration cérébrale de particule de téflon, a été envisagée.

Ceci ne fait qu'entretenir l'incertitude et la polémique autour de ce biomatériau.

Le risque potentiel de migration existe selon Steyaert et coll (141). Ils rapportent le cas d'une migration de ces particules vers le parenchyme rénal, sept ans après le traitement endoscopique d'un reflux de grade III.

L'altération de la fonction rénale et des douleurs lombaires chroniques conduisirent à pratiquer une urétéro-néphrectomie.

L'examen histologique de la pièce d'exérèse révéla la présence de multiples granulomes giganto-cellulaires autour des particules de téflon qui étaient distribuées à proximité des cavités médianes et inférieures. Cette migration à distance des particules provoquant l'inflammation chronique du parenchyme rénal a été la source de sa destruction.

Selon Dodat la migration à distance du site d'injection du téflon est un fait indiscutable. Cependant la seule voie de migration possible, est la voie lymphatique avec blocage des microparticules dans les ganglions pelviens(145) lorsque que l'injection s'efforce d'être strictement sous-muqueuse.

Cette embolisation par voie lymphatique concerne essentiellement les particules inférieures à 60  $\mu\text{m}$  et il est donc selon lui préférable d'utiliser un implant dont les microparticules dépassent 100 $\mu\text{m}$  comme le macroplastique.

## 1.2. Le macroplastique

Dernier nouveau biomatériau utilisé dans le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal, le macroplastique répond en partie aux deux inconvénients majeurs du téflon.

La taille de ses microparticules limite considérablement les risques, plus théoriques que réels, de diffusion à distance.

En effet l'un des intérêts principaux du macroplastique par rapport au téflon réside dans la taille des microparticules injectées : alors que les microparticules de téflon varient de 1 à 100 $\mu\text{m}$ , celles de silicone oscillent entre 100 et 450  $\mu\text{m}$  avec une moyenne de 150 $\mu\text{m}$ .

Même si après injection, du fait du traumatisme des particules dans l'aiguille, 30% d'entre elles ont un diamètre inférieur à 100  $\mu\text{m}$ , le volume total des microparticules de silicone inférieur à 50  $\mu\text{m}$ , pouvant théoriquement migrer par voie lymphatique, ne représente que 4/1000<sup>e</sup> du volume pour 1cc injecté (139).

Comme il est généralement nécessaire d'injecter que 0.15 à 0.20cc par uretère, la probabilité de migration des microparticules est donc très faible.

D'ailleurs une récente étude menée par le laboratoire Uroplasty, qui commercialise ce type de biomatériau, confirme l'absence de fragmentation des microparticules par frottement dans l'aiguille d'implantation ( 52 ).

Deux études récentes, réalisées par Dewan, se sont portées sur le risque de migration de ce biomatériau après injection.

Dans la première étude, Dewan et al.(44) injectent chez des rats, 0.01 ml en intraveineux ( veine jugulaire interne ) et 0.10 ml en sous-cutanée de PDMS et de PTFE.

L'auteur constate après 6 mois que la réaction locale inflammatoire est identique pour les 2 dispositifs et surtout qu'il existe après injection intraveineuse, des particules des deux implants dans les artérioles pulmonaires.

La taille plus petite des particules de téflon, semble les faire migrer plus loin dans le réseau vasculaire.

Dans tous les cas, une réaction granulomateuse est retrouvée autour des particules de PDMS et de PTFE. Cependant en dehors de ces localisations pulmonaires, aucune métastase n'a été découverte dans un autre viscère et ce malgré l'agressivité de la méthode.

Dans la seconde étude, Dewan et all.(45) injectent directement dans l'artère carotide de quatre brebis, 0.1 ml de ces mêmes particules de téflon et de silicone.

Chez les deux animaux sacrifiés à 6 mois, ils constatent que les particules de PDMS sont localisées dans les vaisseaux méningés entourés de cellules géantes.

De rares agrégats de silicone sont également présents dans les vaisseaux profonds du cerveau. Enfin aucune démyélinisation n'a été constatée.

Malgré l'injection d'une grande quantité de produit directement dans le système vasculaire, les animaux n'ont présenté jusqu'à leur sacrifice aucune manifestation clinique.

Mais l'apparente excellente tolérance que l'on a vis à vis du macropastique, ne doit pas faire oublier que le recul à 5 ans reste trop insuffisant pour conclure. D'autres études méritent de confirmer ces résultats à moyen et long terme.

La récente expérimentation de Henly et coll (73)chez le chien montre l'importance de la taille des particules d'implant utilisé. Ces auteurs ont réussi à isoler au sein du macropastique un matériau de deux tailles différentes.

Des petites particules mesurant un diamètre moyen de 73  $\mu\text{m}$  et des grandes particules de 110  $\mu\text{m}$ .Après l'injection de ces biomatériaux marqués au cobalt 57, en région périurétrale, ils ont étudié la réaction locale et la migration à 4 et 9 mois.

Le marquage radioactif de ces particules, a facilité la recherche d'une éventuelle migration grâce à une gamma caméra qui enregistré pour chaque organe et sur une période de 5 minutes, le nombre de coups totaux.

Ainsi avec les petites particules, on constate une perte de matériel à 4 mois devenant encore plus significative à 9 mois alors qu'avec les plus grosses particules, le matériel reste bien en place, encapsulé dans une membrane fibreuse, sans aucune migration locale. Cela se traduisait par une radioactivité croissante au dessus du thorax pour les animaux ayant reçu des particules de petites tailles.

La migration apparaît constante avec les petites particules dans les poumons ( 7/7 ), dans les ganglions lymphatiques ( 5/7 ), dans les reins ( 3/7 ) et le cerveau ( 2/7 ).

Aucune migration à distance n'a été retrouvée dans la rate, le foie, les ovaires ou le cœur.

Par contre une seule particule, de relative petite taille ( mesurée à 65  $\mu\text{m}$  au microscope électronique ) a été découverte dans une veinule pulmonaire chez 1 seul des 6 animaux, 4 mois après l'injection de particules de macroplastique plus grosses.

Cette étude montre là encore, le facteur déterminant de la taille des particules sur le risque de migration. La présence uniquement de matériel de petite taille dans les différents organes cités, suggère l'existence d'une taille critique susceptible ou non de migrer.

Il serait prématuré d'affirmer que des particules larges de silicone, ne présentent aucun risque de migration, surtout lorsqu'il s'agit du corps humain. La seule certitude est de limiter ce risque en utilisant des particules de tailles suffisantes.

En 1994, Smith (138) renforce ces données expérimentales par une étude chez le chien. Il injecte chez 7 chiens des microparticules de 80 $\mu\text{m}$  marquées au carbone radioactif afin d'en faciliter la surveillance.

La migration à distance n'a été retrouvée que dans un cas au bout d'un mois, dans la séreuse vésicale, les ganglions lymphatiques urétéraux et dans la capsule splénique sous forme d'une seule particule de 42  $\mu\text{m}$ .

Or il s'avère que l'examen histologique du site d'injection a révélé que les conditions techniques d'injection ont été réalisées de manière inappropriée, expliquant probablement cette migration.

Bien d'autres cas cliniques relatent les risques de migration à distance par voie lymphatique ou sanguine rencontrés lors de l'utilisation du silicone. Il s'avère que la forme de silicone mentionnée correspond à une forme liquide ou gel dont les propriétés physico-chimiques diffèrent totalement de la forme élastomère utilisée dans le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal.

## II. Le risque carcinogène

Le pouvoir carcinogène a été surtout évoqué dans la littérature vis à vis du téflon et à fait l'objet de nombreux débats (43).

Il est certain que la pyrolyse utilisée pour sa fabrication dégage des produits toxiques tels que difluorophosphogène, perfluoroiso-butylène et acide hydrofluorique, qui sont à nouveau libérés s'ils sont chauffés au-delà de 350°C.

Expérimentalement chez la souris le produit chauffé entraîne le décès par hémorragie pulmonaire. Chez l'homme, certains ouvriers travaillant dans sa fabrication et ayant inhalé le produit ont présenté un syndrome associant fièvre, œdème puis fibrose pulmonaire. Brubacker (29) en le signalant leur a donné le terme de fièvre des polymères. Une fièvre transitoire est mentionnée par Politano(118) et par Deane(39).

Dans une étude expérimentale réalisée chez la souris à l'institut de recherche contre le cancer de l'université de Columbia à New York (47) il a été montré une cancérisation possible

des tissus environnants des implants solides ou des treillis de téflon placés dans les tissus sous-cutanés ; mais aucun cas de dégénérescence n'a été observé avec la poudre de téflon.

Chez l'homme, trois observations de dégénérescence au site d'injection ont été rapportées : un fibrosarcome au contact d'un greffon aortique(108) mis en place 10 ans plus tôt, un chondrosarcome du larynx (71) 6 ans après injection de téflon, et un carcinome des cordes vocales (92) rapporté dans une série de 1139 injections de téflon pour paralysie des cordes vocales.

L'extrême rareté de ces observations par rapport au nombre d'injections ne permet pas d'établir de relation directe de cause à effet, d'autant que dans beaucoup d'autres séries, aucun cas de cancérisation n'a été constaté au site d'injection.

Ainsi Arnold et Stephens (9) n'ont observé aucune dégénérescence après un suivi de plus de 10 ans sur 100 patients ayant subi des injections de téflon pour paralysie des cordes vocales et Politano (117) n'a noté également aucune cancérisation après plusieurs milliers d'injections de téflon dans l'espace péri-urétral pour incontinence depuis 1964.

A ce jour, aucun argument en faveur d'une dégénérescence maligne n'a été prouvée tant pour le téflon que pour les autres types de biomatériaux.

### III Le risque immunologique

Ce risque concerne quasi exclusivement le collagène dont la composition protéinique est source de réaction antigénique.

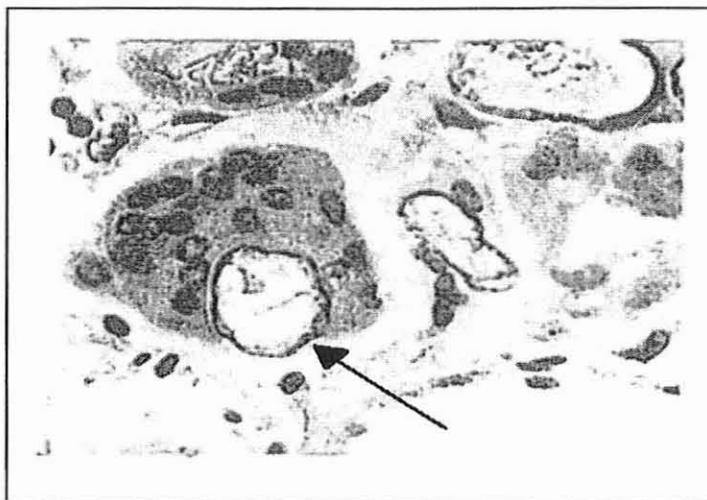
1 à 4 % des patients développent une réelle réaction d'hypersensibilité (32),(70),(155) d'où la nécessité de pratiquer au moins 48 à 72 heures avant l'utilisation de l'implant in vivo, un test par voie dermique. Ce test consiste en l'injection intradermique de 0.1 ml de collagène sur la face palmaire de l'avant-bras. Il est considéré comme négatif en l'absence de réaction allergique dans un intervalle de 4 semaines suivant l'injection.

Lipsky (94),(95) a décrit une réaction anaphylactique chez un enfant dont le test préalable avait été négatif ainsi qu'un rash allergique survenu après l'injection de collagène, sans qu'on sache si elle incombe à une réaction au collagène ou à la lidocaine utilisée dans la préparation.

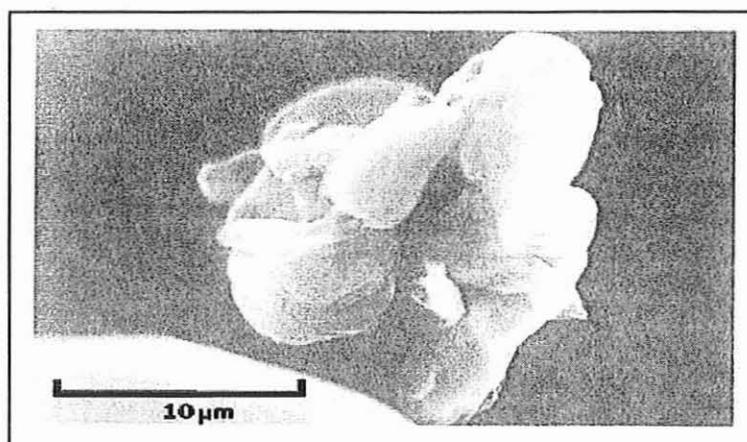
Bien que peu d'effets généraux aient été déplorés, le collagène animal reste une substance immunogène susceptible de déclencher tout naturellement une réaction inconnue chez le receveur.

L'antigénicité du collagène a été décrite dès 1944 par Hopps (76) qui a montré que des sutures de collagène pouvaient entraîner une hypersensibilité cutanée et la formation d'anticorps circulants. De telles réactions cutanées et sériques ont été constatées après des injections de Zyderm (31).

De même, Franck et Fischer (61),(60) ont montré une élévation des anticorps anti-zyderm chez des patients même en l'absence de réactions cutanées identifiables.



**ILLUSTRATION 13 :** Particule de téflon phagocytée par une cellule géante, retrouvée dans le parenchyme pulmonaire. X 396. d'après Mittelman E. (102 ).



**ILLUSTRATION 14 :** Particules de téflon en microscopie électronique retrouvées dans du tissu cérébral. X 4000. d'après Aaronson A. (1).

Plus récemment, Clelland et coll (35) étudient en détail la réponse immunitaire de type humoral après injection sous-muqueuse de Contingen, un collagène bovin de type I.

La production d'anticorps anti-collagène bovin, était présente dans 28 % de tous les patients traités. L'identification de ces anticorps était faite grâce à la méthode ELISA indirecte en utilisant une réactivité croisée avec du collagène humain de type I et III. Ils n'ont pas trouvé de réactivité croisée avec le collagène humain.

Les différentes classes d'anticorps étaient identifiées dans des proportions bien différentes d'une classe à l'autre. En effet les Ig G étaient trouvés dans 100 % des échantillons de sérum, les Ig A uniquement dans 40 % contre 0.6 % pour les Ig M. Aucun Ig E spécifique n'a été détecté contre le collagène bovin.

Les effets secondaires ( infections urinaires ) étaient rencontrés dans des proportions égales chez les patients ayant développé ou non des anticorps anti-collagène.

La signification de ces anticorps est un sujet dont on a cherché depuis longtemps à évaluer l'importance potentielle dans la mesure où des maladies auto-immunes humaines peuvent être associées à la présence d'anticorps circulants anti-collagène humains.

Michael et coll (90) évaluent la réponse humorale, en étudiant le sérum d'enfants traités par injection de collagène dans le cadre d'un reflux vésico-rénal. Ces auteurs montrent qu'il existe une production significative d'anticorps anti-collagène chez 3 des 10 enfants et ce malgré l'injection d'un petit volume de collagène. Aucun d'entre eux n'est porteur d'anticorps anti-collagène humain.

Tous sont asymptomatiques sans signe clinique de maladies auto-immunes. L'origine d'un taux élevé d'anticorps reste pour le moment inconnu.

La prudence doit être de règle, tant que la nature de la réponse immunitaire au collagène bovin n'est pas mieux comprise surtout chez les sujets ayant une longue espérance de vie, en particulier les enfants. D'autant que d'autres réserves s'associent à l'utilisation de protéines hétérologues issues de la race bovine pouvant transmettre l'encéphalopathie spongiforme.

Pour Beisang (21), le macroplastique est un matériau inerte, non antigénique, défini type 1 A dans la classification de Boros ne donnant pas de réponse immunologique spécifique, pas d'anticorps et une stabilité dans le temps.

D'ailleurs aucune complication impliquant une réponse immunitaire du biomatériau n'a été relaté jusqu'à présent dans la littérature.

#### IV Autres complications

Nous avons pu isolé dans la littérature quelques rares complications très spécifiques faisant suite à l'injection endoscopique de téflon et de macroplastique pour reflux vésico-rénal.

Ces complications n'incriminent pas le type de biomatériau utilisé, mais sont favorisées par la technique en elle même et le contexte de reflux.

Zuberi et coll (159) ont décrit le cas d'un garçon âgé de 6 ans qui a présenté, 4 jours après l'injection sous-muqueuse de macroplastique, une encéphalopathie hyperammonémique.

En effet l'enfant commença à développer, 36 heures après le geste endoscopique, des troubles neurologiques à type de somnolence puis une agitation s'est installée, suivie d'un coma avec signes de décérébration.

Le scanner cérébral réalisé en cette période, n'a retrouvé aucune anomalie. Le traitement initial a consisté dans la perfusion de mannitol et une ventilation assistée à pression positive.

Parallèlement une oligoanurie s'est développée avec une augmentation croissante du taux plasmatique d'ammoniac ( mesuré à  $320\mu\text{mol/l}$  ). Une néphrostomie bilatérale a été entreprise devant la visualisation échographique de débris responsable de la dilatation des voies urinaires supérieures avec la mise en route d'une antibiothérapie intraveineuse.

Le taux plasmatique d'ammoniac est tombé à  $190\mu\text{mol/l}$  ( normal  $< 40$  ) dans les trois heures qui ont suivi le drainage urinaire puis s'est normalisé après des perfusions d'arginine, de benzoate de sodium et de carnitine.

Le scanner cérébral réalisé dans les 12 jours qui ont suivi le coma, a révélé l'existence d'une zone d'infarcissement dans la région cérébrale post.

L'enfant devenu aveugle, a présenté également une tétraparésie spastique asymétrique alors que son langage s'est amélioré progressivement.

Aucune cause métabolique évidente n'a été retrouvée chez l'enfant qui aurait pu expliquer ce type de tableau clinique.

Selon les auteurs, l'hypothèse la plus vraisemblable, est une contamination lors du geste cystoscopique par un organisme catalysant l'urée comme *ureoplasma urealyticum* ou *corynebacterium urealyticum* en produisant de l'ammoniac.

Ces organismes, difficiles à cultiver, n'ont pas pu être isolés car vraisemblablement décapités par une antibiothérapie préalable.

L'ammoniac, liposoluble, qui se trouve en plus forte proportion dans des urines alcalines, franchit la membrane cellulaire. Il passe directement dans la circulation veineuse, ( veine cave inférieure via la veine iliaque interne ), grâce à un pH sanguin proche du pH urinaire, évitant ainsi le premier passage hépatique. L'hyperammonémie provoque une libération de glutamine dont les effets cellulaires se manifestent essentiellement au niveau du tissu cérébral.

L'encéphalopathie hyperammonémique, secondaire à un syndrome infectieux, survient dans une grande majorité de cas sur anomalies anatomiques préexistantes.

Cette complication sévère, souligne la nécessité de réduire le risque d'infection urinaire au cours des gestes endoscopiques.

## CHAPITRE IV

### OBSERVATION CLINIQUE

Le traitement régulier du reflux par STING n'a à ce jour pas eu lieu dans le service du Professeur Schmitt. Il s'agit là d'un cas traité dans un autre centre, mais qui a fait l'objet d'une reprise chirurgicale dans le service suite à un reflux persistant.

Ce cas clinique illustre l'une des complications du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal.

#### **Observation Clinique :**

Une fillette née en 1990, aux antécédents de cure de hernie ombilicale est suivie à l'âge de 7 ans, pour des infections urinaires à répétitions dans un contexte de troubles vésico-sphinctériens.

Malgré un traitement par minirin, ditropan et une rééducation vésico-sphinctérienne, l'énurésie primitive associée à des fuites d'urines et des impériosités persistent.

En février 98, une cystographie rétrograde porte le diagnostic de reflux vésico-rénal bilatéral de grade I à gauche et IV à droit. Un traitement endoscopique bilatéral est alors réalisé un mois plus tard. Il consiste en l'injection de 0,9 cc à gauche et 1,2 cc à droit de macroplastique.

Malheureusement de nouveaux épisodes de pyélonéphrites réapparaissent. La cystographie de contrôle révèle alors la persistance d'un reflux vésico-rénal de grade III du côté droit et sa disparition du côté gauche.

La scintigraphie rénale au MAG 3 confirme l'intégrité du parenchyme rénal.

La cystomanométrie met en évidence une instabilité uréthro-vésicale assez importante avec une vessie de faible capacité, à compliance réduite. L'examen neurologique ainsi qu'une IRM médullaire réalisés à la recherche d'une anomalie de la queue de cheval sont normales.

Il est décidé en novembre 1998 une réimplantation urétéro-vésicale bilatérale selon COHEN. L'examen cystoscopique qui le précède permet de mettre en évidence des anomalies concernant l'aspect des orifices urétéraux et confirme l'intérêt de l'intervention.

En effet les orifices urétéraux sont apparus excentrés, béants, sans aucun trajet sous-muqueux. Les orifices sont aplatis en fente mais non surélevés du fait du caractère trop distal de l'injection. La quantité de macropastique injectée apparaît assez importante.

Les particules ont été injectées en réalité dans l'épaisseur même de la région du trigone, et infiltraient l'ensemble des tissus de la paroi vésicale de cette région. Une libération extravésicale des uretères a été nécessaire ainsi que la résection de leur portion terminale.

L'examen anatomo-pathologique de la pièce d'exérèse confirme le diagnostic de granulome à corps étrangers au niveau des tissus péri-méatiques droits, de l'orifice urétéral droit et de l'extrémité distale de l'uretère droit ( illustrations 16 - 17 ).

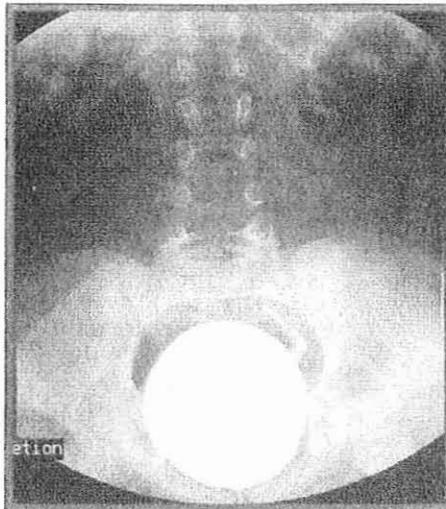
La cystographie rétrograde systématique en post-opératoire montre la disparition du reflux vésico-rénal et un bel aspect de la paroi vésicale.

Pourtant quelques épisodes de pyélonéphrites persistent et motivent la prescription de bactrim en continu.

Les effets sont favorables quelque temps mais rapidement les symptômes fonctionnels réapparaissent. Il persiste des fuites d'urines diurnes associées à une énurésie malgré l'instauration d'un traitement par driptane puis minirin.

Actuellement, deux années après la réimplantation chirurgicale, le dernier contrôle échographique, confirme l'intégrité du haut appareil urinaire.

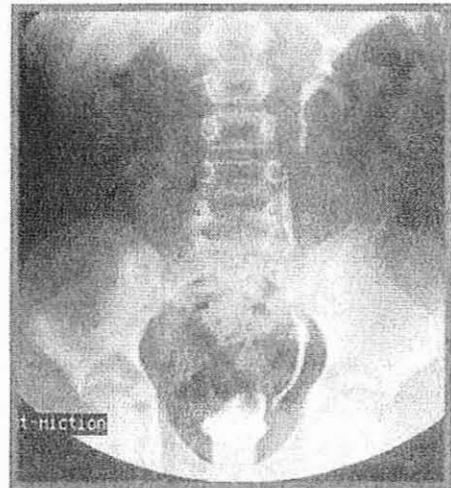
Cette observation illustre les difficultés d'une injection performante quel que soit le type de bio-matériaux utilisé. Elle confirme également la survenue possible sous macropastique d'un granulome à corps étranger diffus au trigone et souligne l'évolution pour leur propre compte des troubles vésico-sphinctériens.



Vessie en réplétion complète



Phase per-mictionnelle

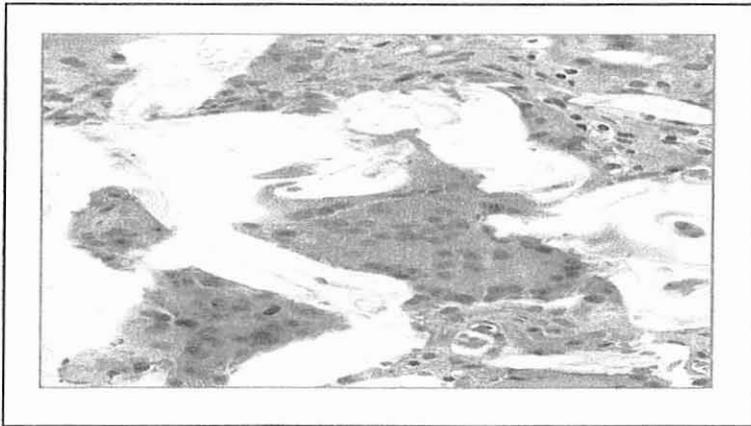


Phase post-mictionnelle

**ILLUSTRATION 15:** Cystographie rétrograde ( face et profil ) réalisée chez la fille âgée de 8 ans présentant un reflux unilatéral gauche.



**ILLUSTRATION 16 :** Aspect histologique d'un granulome inflammatoire à corps étranger. Néovascularisation avec vaisseaux capillaires visibles associée à une fibrose collagène débutante. G x 200. HES.  
Service d'anatomo-pathologie du C.H.U de Nancy



**ILLUSTRATION 17 :** Particules de macroplastique phagocytées par des cellules géantes multinuclées. G x 400. HES  
Service d'anatomo-pathologie du C.H.U. de Nancy.



## CONCLUSION

Le traitement endoscopique du reflux vésico-rénal chez l'enfant a suscité un engouement depuis son apparition dans les années 1980.

Un certain nombre de complications découle de cette technique et a attiré l'attention des urologues pédiatres.

Ces complications sont étroitement liées à la méthode et aux types de biomatériaux injectés. En effet la persistance d'un reflux après traitement peut être directement en rapport avec une technique d'injection mal maîtrisée ou une mauvaise indication comme dans le cas de reflux secondaire ou de haut grade.

Selon le type de biomatériau utilisé, le risque de granulome à corps étranger et de migration à distance des micro-particules est plus ou moins important. La création de biomatériaux toujours aussi innovants a permis de réduire ce risque.

Le macropastique est pour le moment le produit de référence pour cette indication bien que l'on voit apparaître un nouveau concept de biomatériau dénommé le système Deflux.

Ce dernier, de part son innocuité semble être le plus adapté en terme de risque à long terme et laisse entrevoir une intéressante perspective. Son avenir reste à démontrer.

Le biomatériau idéal qui fait l'unanimité est pressenti mais n'existe toujours pas.

L'avenir du traitement endoscopique est prometteur car faiblement agressif, efficace, conduisant à une courte hospitalisation. Cependant il ne supplante pas le traitement chirurgical qui reste le traitement princeps, de référence et de dernier recours. Leur opposition n'est qu'apparente.

Une parfaite maîtrise du traitement chirurgical ou de la méthode endoscopique associé à une innocuité du biomatériau utilisé sont les principaux facteurs d'une prise en charge optimale.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. **Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh G, Hasal UA, Garen PD.**  
Endoscopic treatment of reflux : migration of polytetrafluoroethylene to the lungs and brain.  
Eur. Urol. 1993; 23: 394-397.
  
2. **Alexander P, Horning E.**  
Observation on the Oppenheimer method of inducing tumors by subcutaneous implantation of plastic films. Boston: Carcinogenesis, Mechanisms of action, Ciba Found Symp., 1956; pp. 12-22.
  
3. **Allen O.**  
Response to subdermal implantation of textured micro-implant in humans.  
Aesth. Plast. Surg. 1992; 16: 227-230.
  
4. **Allen TD, Bright TC.**  
Urodynamic patterns in children with dysfunctional voiding problems.  
J. Urol. 1978; 119: 247-249.
  
5. **Angel JR, Smith TW, Roberets JA.**  
The hydrodynamics of pyelorenal reflux.  
J. Urol. 1979; 122: 20-26.
  
6. **Aragona F, D'urso F, Scremin E, Salmaso R, Passerini glazel G.**  
Polytetrafluoroethylene giant granulome and adenopathy : long term complications following subureteral polytetrafluoroethylene injection for the treatment of vesicoureteral reflux in children.  
J. Urol. 1997; 158: 1539-1542.
  
7. **Arant BSJ.**  
Mild/moderate vesicoureteric reflux in children under 5 years of age : follow-up at three years ?  
Kidney Int. 1990; 37 (South-West Pediatric Nephrology Study Group): 271 (abstr).
  
8. **Arnold GE.**  
Alleviation of aphonia or dysphonia through intracordal of teflon paste.  
Ann. Otol. Rhinol. Laryngol. 1963; 10: 384-395.
  
9. **Arnold GE, Stephens CB.**  
Bulbar changes with laryngeal paralysis.  
Arch. Otolaryngol. 1980; 106: 124-125.
  
10. **Askari A, Belman AB.**  
Vesicoureteral reflux in black girls.  
J. Urol. 1982; 127: 747-748.

11. **Atala A, Cilento BG, Paige KT, Retik AB.**  
Injectable alginate seeded with human bladder muscle cells as a potential treatment for vesico-ureteral reflux.  
J. Urol. 1994; 151: 362a.
12. **Atala A, Cima LG, Kim W, Paige KT, Vacanti JP, Retik AB, Vacanti CA.**  
Injectable alginate seeded with chondrocytes as a potential treatment for vesico-ureteral reflux.  
J. Urol. 1993; 150: 745-747.
13. **Atala A, Kavoussi LR, Goltein DS, Retik AB, Peters CA.**  
Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux in an animal model.  
J. Endourol. 1992; 6, S 168 (abstr V-65 ).
14. **Atala A, Peters CA, Retik, Mandell J.**  
Endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux with a self detachable balloon system.  
J. Urol. 1992; 148 (724-728).
15. **Aubert J, Koumare K.**  
Infection urinaire et reflux vésico-rénal chez l'enfant.  
Conc. Med. 1978; 100-134.
16. **Averous M, Biserte J, Dore B.**  
Le reflux vésico-rénal primitif chez l'enfant et l'adulte.  
Les éditions vingt et un. Paris. 1998; 5; 501-503.
17. **Averous M, Biserte J, Dore B.**  
Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte.  
Les éditions Vingt et un. Paris. 1998; 5; 703-726.
18. **Averous M, Biserte J, Dore B.**  
Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte.  
Les Editions Vingt et un. Paris. 1998; 5; 671-674.
19. **Averous M, Biserte J, Dore B.**  
Le reflux vésico-rénal primitif de l'enfant et de l'adulte.  
Les éditions vingt et un ed. Paris. 1998; 5; 800, 1998.
20. **Baker RR, Maxted W, Maylath J, Shuman I.**  
Relation of age, sex, and infection to reflux : data indicating high spontaneous cure rate in pediatric patients.  
J. Urol. 1966; 95: 27-32.
21. **Beisang AA, Ersek RA.**  
Mammalian response to subdermal implantation of textured micro-implants.  
Aesth. Plast. Surg. 1992; 16: 83-90.

22. **Belman B.**  
A perspective on vesicoureteral reflux.  
Urol Clin North Am.1995; 22: 139-150.
23. **Berg S.**  
Polytef augmentation urethroplasty : 2 correction of surgically incurable urinary incontinence by injection technique.  
Arch. Sur. 1973; 107 (3): 379- 381.
24. **Bernstein J, Arant BS.**  
Morphological characteristics of segmental renal scarring in vesico ureteral reflux.  
J. Urol. 1992; 148: 1712-1714.
25. **Bisignani G, Decter RM.**  
Voiding cystourethrography after an complicated ureteral reimplantation in children : is it necessary ?  
J. Urol. 1997; 158: 1229-1231.
26. **Blane CE, Dipietro MA, Zerlin JM, Sedman AB, Bloom DA.**  
Renal sonography is not a reliable screening examination for vesico ureteral reflux.  
J. Urol. 1993; 150: 752-755.
27. **Borgatti R, Tettamanti A, Piccinelli P.**  
Brain injury in a healthy child one year after periureteral injection of polytetrafluoroethylene.  
Pediatrics 1996; 98: 290-291.
28. **Bouachrine H, Lemelle JL, Didier F, Schmitt M.**  
A follow-up study of pre-natally detected primary vesico-ureteric reflux : a review of 61 patients.  
Brit. J. Urol. 1996; 78: 936-939.
29. **Brubacker R.**  
Pulmonary problems associated with the use of polytetrafluoroethylene.  
J. Occup. Med. 1997; 19: 693.
30. **Buckley JF, Azmy AA, Fyle A, Scott PJ, Kirk D, Deane RF.**  
Endoscopic correction of vesicoureteral reflux with injectable silicone microparticles.  
J. Urol. 1993; 259 A.
31. **Castrow FF, Krull EA.**  
Injectable collagen implant. Update.  
J. Am. Acad. Dermatol. 1983; 9: 889-893.

32. **Chaliha C, Williams G.**  
Periurethral injection therapy for the treatment of urinary incontinence.  
Br. J. Urol. 1995; 76: 151.
33. **Chapman CJ, Bailey RR, Janus ED, Abbott GD, Lynn KL.**  
Vesicoureteric reflux : segregation analysis.  
Am. J. Med.Genet. 1985; 20: 577-584.
34. **Cilento BG, Atala A.**  
Treatment of reflux and incontinence with autologous chondrocytes and bladder muscle cells.  
Dialogues Pediatr. Urol. 1995; 18: 11.
35. **Clelland M, Delustro F.**  
Evaluation of antibody class in reponse to bovine collagen treatment in patients with urinary incontinence.  
J. Urol. 1996; 155: 2068-2073.
36. **Coldony AH, Lebowitz RL.**  
A plea for grading vesicoureteric reflux.  
Urology 1974; 4: 357-358.
37. **Connolly LP, Treves ST, Zurakowski D, Bauer SB.**  
Natural history of vesicoureteral reflux in siblings.  
J. Urol. 1996; 156: 1805-1807.
38. **Cremin BJ.**  
Observations on vesico-ureteric reflux and intrarenal reflux : a review and surgeny of materiel.  
Clin. Radiol. 1979; 30: 607-621.
39. **Deane AM, English P, Hehir M, Williams JP, Worth PH.**  
Polytetrafluoroethylene injections in stress incontinence.  
Br. J. Urol. 1985; 57: 78.
40. **Debled G.**  
L'étiologie du reflux vésico-urétéral primaire.  
J. Urol. Nephrol; 1973; 79: 580-585.
41. **Dedo HH, Carlsoo B.**  
Histologic evaluation of polytetrafluoroethylene granulomas of humans vocal cords : a light and electron microscopic study.  
Acta. Otolaryngol. 1982; 93: 475.
42. **Devaussuzenet V, Dacher JN, Eurin D, Monroc M, Le Dosseur P.**  
Echographie et cystographie post-natales après le diagnostic prénatal d'une dilatation mineure du bassin. Etude prospective sur 89 cas.  
J. Radiol. 1997; 78: 27-31.

43. **Dewan PA.**  
Is injected polytetrafluoroethylene ( polytef ) carcinogenic ?  
Br. J. Urol. 1992; 69: 29-33.
44. **Dewan PA, Byard RW.**  
Histological response to injected polytef and bioplastique in a rat model.  
Br. J. Urol. 1994; 73: 370-376.
45. **Dewan PA, Byard RW, Owen AJ.**  
Histological response to injected polytef and bioplastique in the sheep brain.  
Br. J. Urol. 1995; 75: 666-669.
46. **Dewan PA, O'donnell B.**  
Polytef paste injections of refluxing duplex ureters.  
Eur. Urol. 1991; 19: 35-38.
47. **Dodat H.**  
Traitement endoscopique du reflux vésico-rénal chez l'enfant.  
Arch. Pédiatr. 1994; 1: 93-100.
48. **Dodat H, Paulhac JB.**  
Traitement endoscopique du reflux vésico-rénal par injection de téflon chez  
l'enfant. Résultats préliminaires.  
Pédiatrie 1987; 42: 211-214.
49. **Dodat H, Takvorian P.**  
Treatment of vesico-ureteral reflux in children by endoscopic injection of  
teflon : Review of two years of experience.  
Eur. Urol. 1990; 17: 304-306.
50. **Dodat H, Takvorian P, Mure PY, Canterino I, Pouillaude JM.**  
Analyse des échecs du traitement endoscopique du reflux vésico-rénal chez  
l'enfant par injection de téflon ou de collagène et résultats préliminaires des  
injections de Macroplastique.  
Prog. Urol. 1995; 5: 58-68.
51. **Dodat H, Takvorian PH, Sabatier E.**  
Treatment of vesicoureteral reflux in children by endoscopic injection of  
teflon. Review of 3 1/2 years experience.  
Pediatr. Surg. Int. 1991; 6: 273-276.
52. **Dodat H, Valmalle AF, Weidmann JD, Collet F, Pelizzo G, Dubois R.**  
Traitement endoscopique du reflux vésico-rénal chez l'enfant. Bilan de cinq  
ans d'utilisation de macroplastique.  
Prog. Urol. 1998; 8: 1001-1006.
53. **Duckett JW, Bellinger MF.**  
A plea for standardized grading of vesicoureteral reflux.  
Eur. Uro. 1982; 8: 74-77.

54. **Edelman E.**  
Urometry in vesicoureteral reflux.  
*Acta. Chir. Scand.* 1973; 435 suppl.: 1-60.
55. **Edwards D, Normand ICS, Prescod N, Smellie JM.**  
Disappearance of vesico-ureteric reflux during long-term prophylaxis of urinary tract infection in children.  
*Brit. Med. J.* 1977; 2: 285-288.
56. **Eklof O, Ringertz.**  
Kidney size in children.  
*Acta Radiol.* 1976; 7: 617-625.
57. **Erlich RM, Gersham A, Fuchs G.**  
Laparoscopic vesicoureteroplasty in children : initial case reports.  
*J. Urol.* 1994; 43: 255-261.
58. **Ersek RA, Beisang AA.**  
Bioplastique : a new textured polymer microparticles promises permanences in soft-tissue augmentation.  
*Plast. Reconstr. Surg.* 1991; 87: 693-702.
59. **Faure G, Dechelette E, Rambeaud JJ.**  
Reflux vésico-urétéral.  
Paris, 1986; 7; 16 .
60. **Fisher JC, Franck HD, Ozkan AN.**  
Further study of humoral immune response to injectable bovine collagen.  
*Surg. Forum.* 1987; 38: 583.
61. **Franck HD, Ozkan AN, Fischer JC.**  
Antibody responsiveness of injected bovine collagen.  
In *Plastic Surgery Forum*, vol IX, ASMS Meeting , 1986, October 31.
62. **Frankenschmidt A, Katzenwadel A, Zimmerhackl LB, Sommerkamp H.**  
Endoscopic treatment of reflux by subureteric collagen injection : critical review of 5 years' experience.  
*J. Endourology* 1997; 11 ( 5 ): 343-346.
63. **Frey P, Curschellas E, Kaeslin M.**  
The long term histological results following glutaraldehyde cross-linked collagen injection into the suburotelial space of the mini-pig bladder.  
*Pediatr. Surg. Int.* 1991; 6: 252-260.
64. **Frey P, Lutz N, Jenny P, Herzog B.**  
Endoscopic subureteral collagen injection for the treatment of vesicoureteral reflux in infants and children.  
*J. Urol.* 1995; 154: 804-807.

65. **Frey P, Mangold S.**  
Physical and histological behaviour of a new injectable collagen ( GAX 35 )  
implanted into the submucosal space of the mini-pig bladder.  
J. Urol. 1995; 154: 812-815.
66. **Gatti JM, Cartwright PC, Hamilton BD, Snow BW.**  
Percutaneous endoscopic trigonoplasty in children : long-term outcomes and  
modifications in technique.  
J. Endourol. 1999; 13 ( 8 ): 581-584.
67. **Gelet A, Salas M, Martin X, Faure JL, Dubernard JM.**  
Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral.  
J. Urol. 1987; 93: 263-268.
68. **Gil-vernet S, ed.**  
Morphology and function of vesico-prostato-urethral musculature.  
Genova, 1968.
69. **Grunberg J, Bonelli S, Velasco M, Reboti A, Estevan M.**  
Recurrent febrile urinary tract infection with normal voiding cystography.  
Absent or elusive vesico-ureteric reflux ?  
Pediatric. Nephrol. 1991; 5: 761-762.
70. **Haab F, Zimmern PE, Leach GE.**  
Urinary stress incontinence due to intrinsic sphincteric deficiency : Experience  
with fat and collagen periurethral injections.  
J. Urol. 1997; 157: 1283-1286.
71. **Hakki M, Kolbusz R, Reyes CV.**  
Chondrosarcoma of the larynx.  
Ear Nose Throat J. 1989; 68: 60-62.
72. **Heikel PE, Parkulainen KV.**  
Vesicoureteric reflux in children : a classification and results of conservative  
treatment.  
Ann. Radiol. 1966; 9: 37-41.
73. **Henly DR, Barret DM, Weiland TL, O'connor MK, Malizia AA, Wein AJ.**  
Particulate silicone for use in periurethral injections : local tissue effects and  
search of migration.  
J. Urol. 1995; 153: 2039-2043.
74. **Hinman P.**  
Intermittent catheterisation and vesical defense.  
J. Urol. 1977; 117: 57-60.

75. **Hiraoka M, Hori C, Tsuchida S, Tsukahara H, Sudo M.**  
Ultrasound findings of ureteral reflux in early infancy.  
*Pediatr. Nephrol.* 1994; 8: 264-265.
76. **Hopps HC.**  
Role of allergy in delayed healing and in disruption of wounds.  
*Arch. Surg.* 1944; 48: 438.
77. **Hutch JA.**  
Theory of maturation of the intra-vesical ureter.  
*J. Urol.* 1961; 86: 534-538.
78. Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux : report of the international Reflux Study Committee.  
*Pediatrics*, 1981; 67 (3) : 392-400.
79. **Janatschek G, Radmayr C, Bartsch G.**  
Laparoscopic anti-reflux plasty reimplantation. First clinical experience.  
*Ann. Urol.* 1995; 29: 101-105.
80. **Janssen T, Bassi S, Cussenot O, Colomer S, Teillac P, Le Duc A.**  
Traitement laparoscopique du reflux vésico-urétéral chez le porc. Rapport préliminaire.  
*Progr. Urol.* 1994; 4: 70-75.
81. **Jequier S, Jequier JC.**  
Reliability of voiding cystourethrography to detect reflux.  
*AJR* 1989; 153: 807-810.
82. **Juskiewinski S, Vaysse P, Moscovici J, De Graeve P, Guitard J.**  
La jonction urétéro-vésicale.  
*Anat. Clin.* 1984; 5: 251-259.
83. **Kaufman M, Lockhart JL, Silverstein MJ, Politano VA.**  
Transurethral polytetrafluoroethylene injection for post prostatectomy urinary incontinence.  
*J. Urol.* 1984; 132 (3) : 463- 464.
84. **Kenjiro K, Kiyonori K, Takahiro A, Takashi K.**  
Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic injection of blood.  
*Urol. Int.* 1988; 43: 324-326.
85. **Kircher T.**  
Silicone lymphadenopathy : a complication of silicone elastomer finger joint protheses.  
*Human. Pathol.* 1980; 11: 243.

86. **Koff SA, Murtagh DS.**  
The uninhibited bladder in children : effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution.  
J. Urol. 1983; 130: 1138-1141.
87. **Kohri K, Katoh Y, Boku E, Akiyama T, Kurita T, Uemura T, Kataoka K, Yamamoto Y.**  
Treatment of vesicoureteral reflux by endoscopic operation in dogs.  
Jap. J. Urol. 1986; 77: 633.
88. **Laustriat S, Geiss S, Becmeur F, Bientz J, Marcellin L, Sauvage P.**  
Medical history of teflon.  
Eur. Urol. 1990; 17: 301-303.
89. **Leonard MP, Canning DA, Epstein JI, Geahart JP, Jeffs RD.**  
Local tissue reaction to the subureteral injection of glutaraldehyde cross-linked bovine collagen in humans.  
J. Urol. 1990; 143 ( 6 ): 1209-1212.
90. **Leonard MP, Decter A, Hills K, Mix LW.**  
Endoscopic subureteral collagen injection : are immunological concerns justified ?  
J. Urol. 1998; 160: 1012-1016.
91. **Leveen HN, Barbario JR.**  
Tissue reaction to plastics used in surgery with special reference to teflon.  
Ann. Surg. 1949; 79: 129.
92. **Lewy RB.**  
Responses of laryngeal tissue to granular teflon in situ.  
Arch. Otolaryngol. 1966; 83: 353-359.
93. **Lich RJ, Howerton WJ, Goode LS, David LA.**  
The uretero vesical junction of the newborn.  
J. Urol. 1964; 92: 436.
94. **Lipsky H.**  
Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collagen.  
Ped. Surg. Int. 1991; 6: 301-303.
95. **Lipsky H, Wurnschimmel E.**  
Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with collagen.  
Br. J. Urol. 1993; 72: 965-968.
96. **Lohmander LS, Englund G, Jensen EM, Karlsson K, Odensten M, Ryd L, Sernbo I, Suomalainen O, Tegnander A.**  
Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee : a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial.  
Ann. Rheum. Dis. 1996; 55 ( 7 ): 424-431.

97. **Lyon RP, Marshall S, Tanagho EA.**  
The ureteral orifice : its configuration and competency.  
J. Urol. 1969; 102 (4 ): 504-509.
  
98. **Malizia AA, Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC, Dewanjen MK, Utz WJ.**  
Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of Polytef (teflon ).  
J.A.M.A. 1984; 251: 3277-3281.
  
99. **Marcellin L, Geiss S, Laustriat S, Becmeur F, Bientz J, Sauvage P.**  
Ureteral lesions due to endoscopic treatment of vesicoureteral reflux by injection of teflon : pathological study.  
Eur. Urol. 1990; 17: 325-327.
  
100. **Matouschek E.**  
Die Behandlung des veiskoureteralen refluxes durch transurethrale einspritzung von teflon paste.  
Urologie A. 1981; 20: 263-264.
  
101. **Merguerian PA, Mc lorie GA, Khoury AE, Thorner P, Churchill BM.**  
Submucosal injection of polyvinylalcohol foam in rabbit bladder.  
J. Urol. 1990; 144: 531-533.
  
102. **Mittelman R, Marracini J.**  
Pulmonary polytetrafluoroethylene granulomas following periurethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence.  
Arch. Path. Lab. Med. 1983; 107: 611-612.
  
103. **Miyakita H, Puri P.**  
Particles found in lung and brain following injections of polytetrafluoroethylene paste are not polytetrafluoroethylene particles.  
J. Urol. 1994; 152: 636-640.
  
104. **Moccellini itrralde JA, Fernandez H, Rovegno A, Bechara A.**  
Tratamiento del reflujo vesicoureteral por inyeccion endoscopica de teflon.  
Arch. Esp. Urol. 1985; 38: 579-583.
  
105. **Mollard P.**  
Précis d'urologie de l'enfant.  
Masson. Paris, 1984; p 67-69.
  
106. **Mollard P.**  
Précis d'urologie de l'enfant  
Masson. Paris, 1984; p 75-98

107. **Mollard P, Habozit B, Marechal JM.**  
Reflux vésico-rénal.  
Encyl. Med. Chir. Paris.1975; 6; 18.
108. **Montgomery R.**  
Polytetrafluoroethylene.  
In " patty's" Industrial Hygiene and Toxicology. 1983; 2c: 4308-4310.
109. **Noe HN, Williams RS, Causey J, Smith DE.**  
Long term effects of polytetrafluoroethylene injected into the rat bladder submucosa.  
Urology 1994; 43: 852-855.
110. **Normand C, Smellie J.**  
Vesicoureteric reflux : the case for conservative management.  
New- York: Masson, 1979; 28; 281.
111. **O'donnell B, Puri P.**  
Treatment of vesico-ureteric reflux by endoscopic injection of teflon.  
Br. Med. J. 1984; 289: 7-9.
112. **Olbing H, Claesson I, Ebel KD, Seppanen U, Smellie JM, Tamminn-  
mobius, Wikstad I.**  
Renal scars and parenchymal thinning in children with vesicoureteral reflux : a  
5 years report of the international reflux study in children ( European branch ).  
J. Urol. 1992; 148: 1653-1656.
113. **Oppenheimer BS.**  
Studies on the mechanism of carcinogenesis by plastic films.  
Br. Int. Cancer 1959; 15: 659.
114. **Paquin AJJ.**  
Ureterovesical anastomosis : the description and evaluation of a technique.  
J. Urol. 1959; 82: 573-583.
115. **Paramo PG, Izquirdo L, Paramo P, Llorentz L, Diego A, Paez A, Gomez  
Ruit JJ, On AC.**  
Genuine hereditary hydronephrosis in a three generatiuon family.  
Eur. Urol. 1991; 20: 293-300.
116. **Perovic S, Smoljanic Z, Scepanovic D.**  
Ureteral obstruction caused by subureteral teflon injection.  
Pediatr. Surg. Int. 1991; 6: 283-286.
117. **Politano VA.**  
Endoscopic management of vesicoureteric reflux and incontinence.  
Bâle: Présentation orale 2éme Congrès d'endoscopie urinaire pédiatrique.,  
1993.

118. **Politano VA.**  
Peri-urethral polytetrafluoroethylene injection for urinary incontinence.  
J. Urol. 1982; 127 (3) : 439-442.
119. **Politano VA.**  
Ureterovesical junction.  
J. Urol. 1972; 107 : 239-242.
120. **Politano VA, Small MP, Harper JM, Lynn CM.**  
Peri-urethral teflon injection for urinary incontinence.  
J. Urol. 1974; 11: 180-183.
121. **Puri P.**  
Ten year experience with subureteric teflon injection ( STING ) in the  
treatment of vesicoureteric reflux.  
Br. J. Urol. 1995; 75: 126-131.
122. **Puri P, Granata C.**  
Multicenter survey of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux using  
polytetrafluoroethylene.  
J. Urol. 1998; 160: 1007-1011.
123. **Puri P, O' donnell B.**  
Correction of expermentally produced vesico-ureteric reflux in the piglet by  
intra-vesical injection of teflon.  
Br. Med. J. 1984; 289: 5-7.
124. **Risdon RA.**  
The small kidney in childhood.  
Pediatr. Nephrol. 1993; 7: 361-364.
125. **Rosenberg AR.**  
Vesico ureteric reflux and antenatal sonography.  
In: Bailey RR (ed) Proceeding of 2ndn CL Hodson symposium on reflux  
nephropathy, Design Printing Services, Christchurch.
126. **Sanchez-guerrero J, Colditz G, Karlson E, Hunter D, Speizer F, Liang M.**  
Silicone breast implants and risk of connective-tissue diseases and symtoms.  
N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1666-1670.
127. **Santiago-gonzalez AM, Castro MJ, Castilo JM, Sanchez RI, J.L; S.**  
Endoscopic injection of autologous adipose tissue in treatment of female  
incontinence.  
Arch. Esp. Urol. 1989; 42: 143-146.
128. **Sauvage P, Geiss S, Dhaoui R, Marcellin L, Becmeur F, Christmann D.**  
Analysis and technical refinements of endoscopic treatment of vesico-ureteral  
reflux in children with a 40 month follow-up.  
Pediatr. Surg. Int. 1991; 6: 277-280.

129. **Sauvage P, Geiss S, Saussine C, Laustriat S, Becmeur F, Bientz J, Christmann D, Roy E, Marcellin L.**  
Analysis and perspectives of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children with a 20 month follow-up.  
Eur. Urol. 1990; 17: 310-313.
130. **Schulman CC, Parnart D, Hall M, Janssen F, Avni EF.**  
Vesicoureteral reflux in children : endoscopic treatment.  
Eur. Urol. 1990; 17: 314-317.
131. **Schulmann CC.**  
A new uro-implant for the endoscopic correction of reflux.  
In: Communication X congress E.A.U., Gênes, 1992.
132. **Schulmann CC.**  
Traitement endoscopique du reflux vésico-rénal chez l'enfant.  
Chir. Pediatr. 1996; 27: 181-184.
133. **Shortliffe LMD, Freiha FS, Kessler R, Stamey TA, Constandinou CE.**  
Treatment of urinary incontinence by the periuretral implantation of glutaraldehyde cross linked collagen.  
J. Urol. 1989; 141: 538-541.
134. **Simsek F, Tuerkkeri L, Ertogrull A, Kuellue S, Akdas A.**  
Local tissue reaction to glass microspheres as an alternative material for the endoscopic correction of V.U.R.  
Br. J. Urol. 1998; 81, suppl 2.
135. **Smellie JM.**  
Commentary : management of children with severe vesico-ureteral reflux.  
J. Urol. 1992; 148: 1676-1678.
136. **Smellie JM, Edwards D, Normand ICS, Prescod N.**  
Effect of vesico-ureteric reflux on renal growth in children with urinary tract infection.  
Arch. Dis. Child. 1981; 56: 593-600.
137. **Smellie JM, Ransley PG, Normand ICS, Prescod N, Edwards D.**  
Development of new renal scars : a collaborative study.  
Br. Med. 1985; 290: 1957-1960.
138. **Smith D, Preston WE, Kaplan WE, Oyasu R.**  
Evaluation of polydimethylsiloxane as an alternative in endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux.  
J. Urol. 1994; 152: 1221-1224.

139. **Smith DP, Kaplan WE.**  
Evaluation of polydimethylsiloxane as an alternative in endoscopic treatment of vesicoureteral reflux.  
In: European Association of Urology, Genova, Italie, 1992.
140. **Stenberg A, Lackgren G.**  
A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesico-ureteral reflux : Experimental and short term. clinical results.  
J. Urol. 1995; 154: 800-803.
141. **Steyaert H, Satonnet C, Jaubert F, Bloch C, Valla JS.**  
Migration of polytef paste to the kidney and destruction of the kidney following endoscopic treatment of reflux : a case report.  
53th congress pediatric surgery, Paris, 1996.
142. **Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR.**  
The trigone : anatomical and physiological considerations. In relation to the ureterovesical junction.  
J. Urol. 1968; 100 (5): 623-32.
143. **Teflon.**  
Résine fluorocarbonée. La sécurité dans la mise en oeuvre et l'emploi.  
Dupont , 1983.
144. **Valat A, Didier F.**  
Conséquence du diagnostic anténatal pendant la grossesse et après la naissance.  
Paris: Journée française de radiologie, 1999; 155-165.
145. **Valla JS, Aubert D, Dodat H.**  
Traitement endoscopique du RVR par injection sous-muqueuse de pâte de téflon chez l'enfant à propos de 337 patients ( 491 uretères ).  
Chir. Pédiatr. 1989; 30: 37-42.
146. **Valla JS, Aubert D, Dodat H, Chaurier Y.**  
Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral par injection sous-muqueuse de pâte de téflon chez l'enfant. A propos de 337 patients.  
Chir. Pédiatr. 1989; 30: 37-42.
147. **Vandenboshe M, Delhove O, Dumortier F, Deneft F, Schulman CC.**  
Endoscopic treatment of reflux : experimental study and review of polytetrafluoroethylene and collagen.  
Eur. Urol. 1993; 23: 386-393.
148. **Viville C.**  
Sténoses et reflux après chirurgie de la jonction urétéro-vésicale chez l'enfant. Indications et résultats des interventions. A propos de 460 réimplantations urétéro-vésicales.  
J. Urol. 1985; 91: 509-517.

149. **Lockhart JL, Walker RD, Vorstsman B, Politano VA.**  
Periurethral Polytetrafluoroethylene injection following urethral reconstruction in female patients with urinary incontinence.  
J. Urol. 1988; 140 (1): 51-2.
150. **Waldeyer W.**  
Über die sogenannten Ureter-sheide.  
Anat. Anz. Jena. 1892; 259-260.
151. **Walker RD, Wilson J, Clark AE.**  
Injectable bioplak as a potential substitute for injectable polytetrafluoroethylene.  
J. Urol. 1992; 148: 645-647.
152. **Wallimann H, Nougou A, Frey P.**  
Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral.  
J. Pédiatr. Puériculture 1998; 11: 338-347.
153. **Weinberg AA, Gan VN.**  
Urine screen for bacteriuria in symptomatic pediatric out patients.  
Pediatr. Infect. Dis. 1991; 10: 651-654.
154. **Wilson J, Pigott GH, Schoen FJ, Hench LL.**  
Toxicology and biocompatibility of bioglasses.  
J. Biomed. Mater. Res. 1991; 15: 805-817.
155. **Winters JC, Appel R.**  
Periurethral injection of collagen in the treatment of intrinsic sphincteric deficiency in the female patients.  
Urol. Clin. North Am. 1995; 22 (3) : 673- 678.
156. **Woodburne RJ.**  
Anatomy of the ureterovesical junction.  
J. Urol. 1964; 92 : 431-435.
157. **Yeung CK, Godley ML, Dhillon HL, Gordon I, Duffy PG, Ransley PG.**  
The characteristics of primary vesico ureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis.  
Br. J. Urol. 1997; 80: 319-327.
158. **Zerin JM, Ritchey ML, Chang AC.**  
Incidental vesicoureteral reflux in neonates with antenatally detected hydronephrosis and other renal abnormalities ( see comments ).  
Radiology 1993; 187: 157-160.
159. **Zuberi SM, Stephenson JBP, Azmy AF, Robinson PH, McWilliam RC.**  
Hyperammonaemic encephalopathy after a subureteric injection for vesicoureteric reflux.  
Arch. Dis. Child. 1998; 79: 363-364.



VU

NANCY, le **7 AVRIL 2001**

Le Président de Thèse

Professeur **M. SCHMITT**

NANCY, le **12 AVRIL 2001**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **Ph. HARTEMANN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **17 AVRIL 2001**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

---

## RESUME DE LA THESE

Le reflux vésico-rénal est une pathologie fréquente chez l'enfant qui a fait l'objet depuis les années 80 d'un nouveau traitement utilisant la voie endoscopique. Cette technique consiste en l'injection sous-muqueuse dans la région péri-méatique d'un biomatériau tel que le téflon, le collagène, ou le macropastique afin de surélever et d'allonger le trajet intravésical de l'uretère.

Des complications locales et générales ont été rapporté. Notre étude se propose d'analyser à partir des données de la littérature, l'ensemble de ces complications. Le risque de migration pose le plus d'interrogations à long terme d'autant que ce traitement s'adresse à des enfants. Les complications locales sont essentiellement représentées par le granulome à corps étranger.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Complications of the endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in children  
Literature analyze

---

THESE : MEDECINE GENERALE – ANNEE 2001

---

MOTS CLEFS : Reflux vésico-rénal  
Traitement endoscopique  
Complications  
Enfants

---

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

**Faculté de Médecine de Nancy**  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cédex