

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année Universitaire : 2012-2013

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

PYELONEPHRITES DU TRANSPLANT RENAL ET REFLUX VESICO-URETERAL DU GREFFON

Evaluation du traitement par injection endoscopique
de Polydimethylsiloxane et étude des facteurs
prédictifs d'échec.

Présentée et soutenue publiquement le 26 Juin 2013

Par Laurent NISON

Jury

Président : Monsieur le Professeur Arnauld VILLERS

Assesseurs : Monsieur le Professeur François-René PRUVOT
Monsieur le Professeur Marc HAZZAN
Monsieur le Docteur Philippe PUECH

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Sébastien BOUYE

PLAN

A. INTRODUCTION.....	p.03
B. RAPPEL SUR LE REFLUX VESICO-URETERAL DU GREFFON.....	p.07
1. Aspects anatomiques et physiopathologiques.....	p.07
a) <i>Anatomie fonctionnelle de la jonction urétéro-vésicale.....</i>	p.07
b) <i>Anastomose urétéro-vésicale et transplantation.....</i>	p.09
2. Imagerie diagnostique du reflux vésico-urétéral.....	p.11
a) <i>Urethro-cystographie rétrograde et mictionnelle.....</i>	p.11
b) <i>Cystographie isotopique.....</i>	p.14
3. Traitement Endoscopique du reflux vésico-urétéral.....	p.15
a) <i>Principe thérapeutique.....</i>	p.15
b) <i>Techniques d'injection endoscopique.....</i>	p.16
c) <i>Polydimethylsiloxane et autres agents de comblement.....</i>	p.19
C. PATIENTS ET METHODES.....	p.22
1. Population de l'étude.....	p.22
a) <i>Critères d'inclusion et d'exclusion.....</i>	p.22
b) <i>Recrutement des patients.....</i>	p.23
2. Méthode.....	p.24
a) <i>Recueil des données.....</i>	p.24
b) <i>Critères de jugement de l'étude.....</i>	p.26
3. Analyse statistique.....	p.27
D. RESULTATS.....	p.29
1. Etude descriptive de la population de l'étude.....	p.29
a) <i>Données pré-greffe.....</i>	p.29
b) <i>Données relatives à la transplantation rénale.....</i>	p.30
c) <i>Suivi uro-néphrologique post-greffe.....</i>	p.31
d) <i>Données de l'évaluation radiologique du reflux.....</i>	p.32

e) <i>Données relatives au traitement endoscopique</i>	p.33
2. Evaluation de l'injection endoscopique de polydimethylsiloxane ...	p.35
a) <i>Morbidité</i>	p.35
b) <i>Efficacité</i>	p.36
c) <i>Devenir des patients après échec de l'injection endoscopique</i>	p.39
d) <i>Impact de l'échec du traitement endoscopique sur le fonctionnement du greffon</i>	p.41
3. Etude analytique des facteurs prédictifs d'échec	p.43
E. DISCUSSION	p.48
1. Taux de succès de l'IEP	p.49
2. Evaluation radiologique de l'IEP	p.51
3. Morbidité de l'IEP	p.53
4. Emergence de facteurs prédictifs d'échec	p.55
5. Stratégie de prise en charge en fonction des facteurs de risque d'échec	p.60
6. Limites de l'étude	p. 65
F. CONCLUSION	p.66
G. BIBLIOGRAPHIE	p.67
H. REFERENCES DES FIGURES	p.74

A. INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT), complication de nombreuses maladies métaboliques dont le diabète et l'hypertension artérielle, constitue un problème de santé publique majeur. Elle concerne en 2010 en France, selon le rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) ^[1], 67271 personnes dont 56% sont pris en charge par dialyse et 44% sont porteuses d'un greffon rénal fonctionnel.

Introduite dans les années 1950, la transplantation rénale est devenue aujourd'hui, en partie grâce au progrès de la pharmacopée immunosuppressive, une modalité thérapeutique permettant l'amélioration de l'espérance mais aussi de la qualité de vie des patients traités antérieurement par dialyse ^[2,3]. Elle représente également une stratégie de prise en charge efficiente d'un point de vue médico-économique d'après les études menées par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) ^[1]. Le Registre d'Epidémiologie et d'Information en Néphrologie (REIN) et la base de données CRISTAL, dont le support institutionnel est l'Agence de Biomédecine (ABM), rapportent la réalisation en 2011 de 2976 greffes rénales ^[1,4]. Au 31 décembre 2012, 32365 ^[1] patients sont porteurs d'un greffon rénal fonctionnel.

L'évolution la plus défavorable après transplantation rénale, une fois passées les éventuelles complications précoces liées à l'acte chirurgical, est le retour en dialyse secondaire à la perte du greffon. La principale cause de ce phénomène est la néphropathie chronique du greffon (NPC) ^[5-7], entité nosologique multifactorielle résultant des agressions parenchymateuses induites par des phénomènes immunologiques (liés à l'allo-reconnaissance), mais également métaboliques (hyper-

cholestérolémie), vasculaire (hypertension artérielle) et iatrogéniques (toxicité des thérapeutiques immunosuppressives et en particulier des anti-calceurines).

Les infections urinaires, et en particulier la pyélonéphrite aiguë du greffon (PNAG), peuvent favoriser la NPC et la perte du greffon en entraînant des cicatrices parenchymateuses qui, à long terme, réduisent la masse néphronique fonctionnelle [8-12]. De plus, les « signaux de danger » induits par l'infection bactérienne et le syndrome septique systémique associé pourraient conduire à la réactivation de la réponse immunitaire dont la manifestation extrême peut être le rejet aigu [13,14]. Le taux de survenue des PNAG rapporté dans la littérature est de 10 à 30% selon les séries [9,10,14-17]. Les facteurs de risque de la PNAG sont mal définis, néanmoins il existe tout comme pour les reins natifs, une association nette entre l'infection du haut appareil urinaire et la présence d'un reflux vésico-urétéral (RVU) [18-22]. L'incidence du RVU du greffon (RVUG), varie selon la technique d'anastomose urinaire utilisée lors de la transplantation rénale [23] entre 2% [9] et 86% [19] dans la population globale de patients greffés. Sa recherche, par urethro-cystographie rétrograde avec clichés permictionnels (UCRM), est en pratique clinique systématiquement réalisée dans la population de patients présentant des PNAG récidivantes où l'association à un reflux peut atteindre jusqu'à 48% [24].

La fréquence et la gravité des potentielles conséquences des PNAG sur RVU justifient une attitude thérapeutique dont les modalités restent à définir. L'Association Européenne d'Urologie (EAU) a, pour le RVU primitif de l'enfant, formulé des recommandations basées sur des consensus de panel d'experts à défaut d'une littérature de haut niveau de preuve [25]. Il n'existe à ce jour aucun équivalent concernant le traitement du RVUG et ses options de prise en charge sont calquées sur l'expérience acquise dans le traitement du reflux pédiatrique.

L'option conservatrice de l'antibiothérapie prophylactique, justifiée par la forte probabilité de résolution spontanée du RVU chez l'enfant, n'est pas adaptée au reflux du transplant rénal dont le mécanisme physiopathologique est différent. Il n'a pas été relevé d'impact positif de l'antibioprophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole (prescrit les six premiers mois en prévention de la pneumocystose) sur l'incidence du nombre d'épisodes infectieux urinaires la première année suivant la greffe [26]. De plus, l'antibioprophylaxie pour bactériurie asymptomatique pourrait même favoriser le développement de résistances bactériennes et la survenue d'infections urinaires symptomatiques [27] dont la prise en charge est toujours délicate dans le cadre de l'association à une thérapeutique immunosuppressive [28].

L'option interventionnelle, seule stratégie potentiellement curative, comprend soit la réalisation d'une chirurgie conventionnelle soit le traitement endoscopique mini-invasif par injection sous urétérale de bio-matériel.

La chirurgie ouverte longtemps considérée comme le « gold-standard » dans la prise en charge du reflux primitif de l'enfant a vu ses indications diminuer au profit du traitement endoscopique [29,30]. Néanmoins, elle est actuellement le traitement de référence dans la prise en charge du RVUG avec des taux de succès variables selon les équipes et les techniques utilisées [31-33]. Sa réalisation, rendue complexe de part le caractère secondaire de la chirurgie post-greffe, n'est pas dénuée de morbidité [33] et implique des durées opératoires et d'hospitalisations plus importantes que lorsqu'elle est réalisée sur voies urinaires natives.

Le traitement endoscopique du RVUG n'a été évalué que sur quelques séries rétrospectives et de faibles effectifs [24,34-46]. De plus, la disparité des biomatériaux utilisés et la grande variabilité des durées de suivi rapportées ne permettent pas de

tirer de conclusion sur son efficacité. Cependant, la relative simplicité d'exécution et le caractère ambulatoire de ce geste font de ce type de prise en charge le traitement conseillé en première intention par l'EAU ^[47]. Certaines équipes réalisent même, comme cela est pratiqué dans le cadre du reflux primitif, plusieurs traitements endoscopiques en cas de récurrence des PNAG après une première injection, sans qu'il n'y ait de consensus.

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer, chez les patients transplantés rénaux, les résultats (efficacité et morbidité), du traitement par injection endoscopique sous-urétérale de Polydiméthylsiloxane / Macroplastique® (IEP) dans la prise en charge du RVUG associé à des pyélonéphrites récurrentes du greffon.

L'objectif secondaire de ce travail est de rechercher, pour cette population, les facteurs pronostiques associés à l'échec de cette prise en charge mini-invasive.

B. RAPPEL SUR LE REFLUX VESICO-URETERAL DU GREFFON

1. Aspects anatomiques et physiopathologiques

a) *Anatomie fonctionnelle de la jonction urétéro-vésicale native*

Le reflux vésico-urétéral est défini comme la remontée non physiologique de l'urine vésicale dans l'uretère et en fonction de son importance jusque dans le rein. On distingue le reflux passif (à basse pression) qui se produit lors du remplissage vésical et le reflux actif (à haute pression) qui se produit pendant la miction, sous l'effet de la contraction du détroisor. La survenue d'un RVU est liée à l'incompétence du système valvulaire de la jonction urétéro-vésicale. Le RVU primitif, qui représente 95% des reflux de l'enfant, est en rapport avec une anomalie congénitale de ce système valvulaire [48,49]. Le reflux secondaire est lui acquis, soit par une obstruction mécanique (valves de l'urètre postérieur), un trouble fonctionnel du bas appareil [50] (dyssynergie vésico-sphinctérienne, hyperactivité détroisorientée) ; soit par altération secondaire de la valve vésico-urétérale post chirurgie [51] (méatotomie...) et a fortiori après une chirurgie de réimplantation urétérale.

De nombreux travaux se sont intéressés à l'anatomie de la jonction urétéro-vésicale. Deux éléments importants permettent d'assurer la fonction anti-reflux : le trajet sous muqueux urétéral et les connections de l'uretère terminal aux fibres musculaires du trigone

La portion intra-vésicale de l'uretère se dirige obliquement en bas et en dedans pour traverser sur une distance de 7 à 8 millimètres le muscle détroisorienté. Elle a été étudiée par Paquin et Mac Govern [48] qui ont observé un ratio entre la longueur de ce trajet et le diamètre urétéral de 2,5/1. L'uretère se dirige ensuite tangentiellement sous la

muqueuse urothéliale sur 10 à 15 mm [52] pour s'aboucher dans la lumière vésicale au niveau de l'orifice urétéral. (Figure 1)

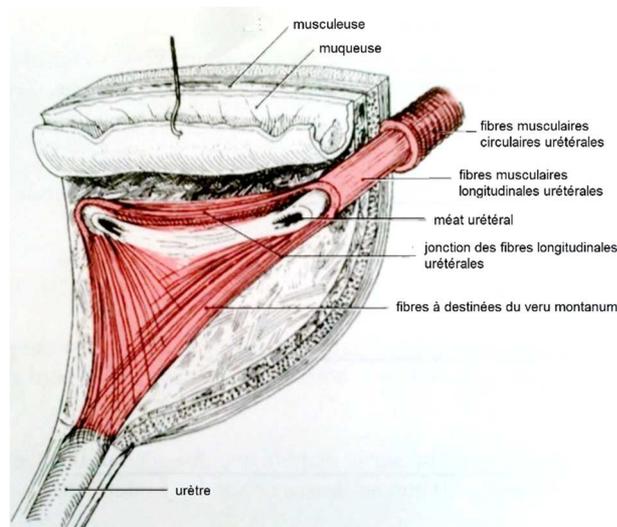


Figure 1 : Trajet sous-muqueux de l'uretère terminal [A]

La portion terminale de l'uretère est constituée de fibres longitudinales qui se dirigeront pour certaines vers le veru-montanum et pour d'autres vers l'orifice urétéral controlatéral définissant selon Tanagho [53] le trigone vésical. (Figure 2) Elle est également entourée d'une gaine fibro-musculaire dite gaine de Waldeyer qui se prolonge jusqu'au niveau du trigone vésical et assure un double rôle de fixation et d'espace de glissement pour l'uretère [54].

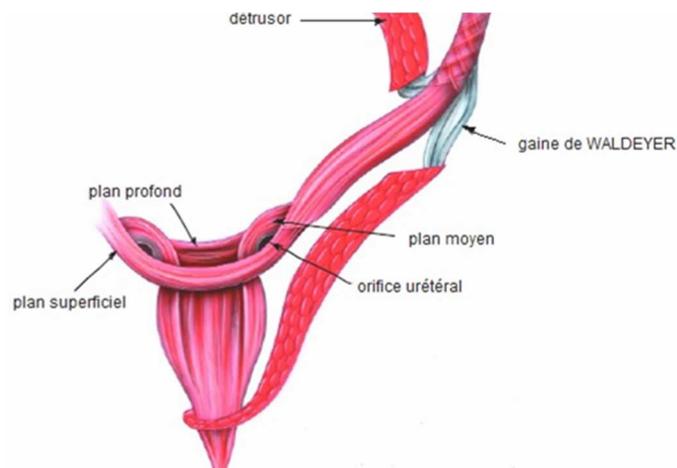


Figure 2 : Trigone vésical [B]

Le reflux vésico-urétéral sur voies natives est normalement prévenu par deux types de mécanismes [48,49]:

- Un mécanisme passif qui assure l'absence de reflux lors du remplissage vésical. L'uretère, à la fois mobile et solidarisé au trigone par la gaine de Waldeyer, se laisse comprimer par la distension vésicale. La lumière urétérale est alors occluse par l'étirement des fibres musculaires longitudinales de l'uretère et du trigone.
- Un mécanisme actif, qui intervient en phase mictionnelle. La contraction des fibres musculaires du trigone entraîne l'orifice urétéral vers le bas. Ce mouvement est associé à l'occlusion du hiatus urétéral et à l'allongement de la longueur du trajet urétéral sous-muqueux et intra-mural. De plus, l'augmentation de pression intra-vésicale liée à la contraction du détrusor provoque une compression de l'uretère sous-muqueux.

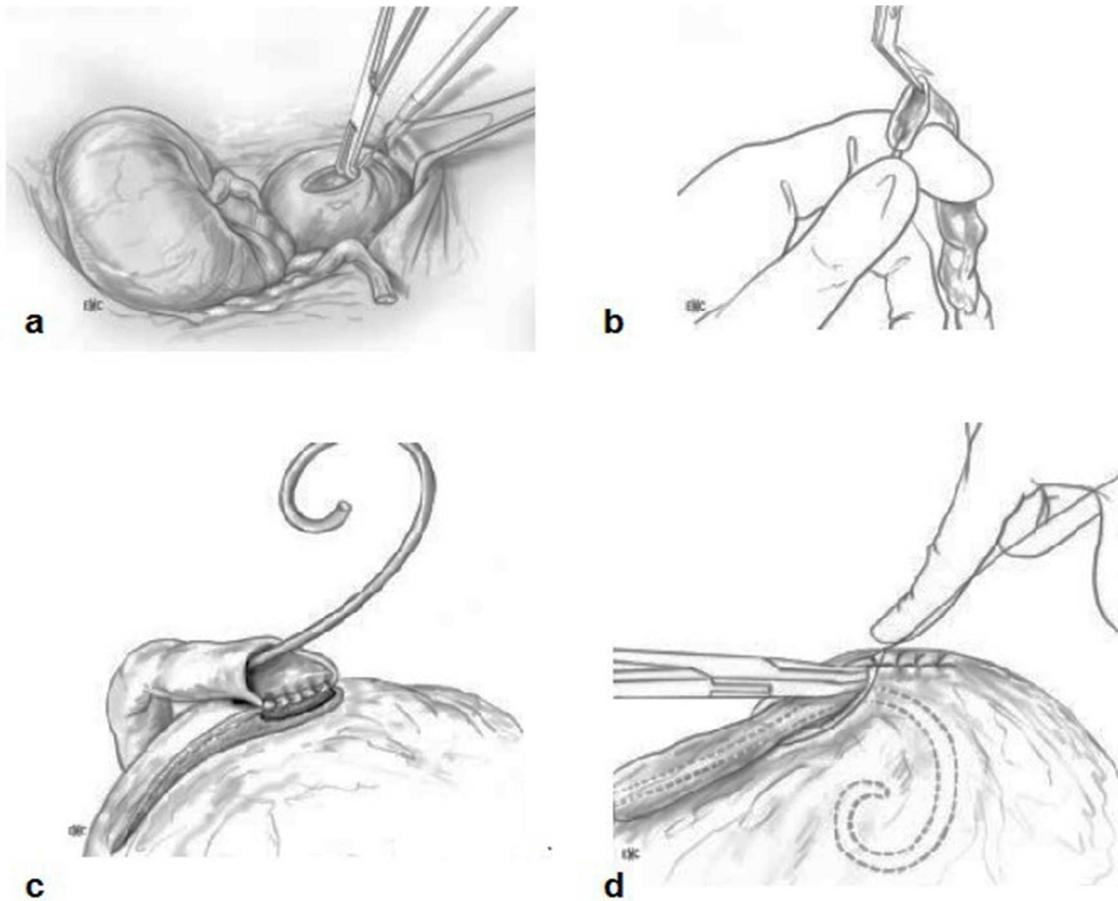
L'anastomose urétéro-vésicale de la transplantation, lorsqu'elle est réalisée selon une technique dite non refluyente, ne permettra de restituer qu'un des piliers du mécanisme anti-reflux, à savoir le trajet urétéral sous-muqueux

b) *Anastomose urétéro-vésicale et transplantation*

L'anastomose urinaire est réalisée dans notre centre, comme pour la majorité des équipes, selon la technique extra-vésicale de Lich-Gregoir [55]. (Figure 3)

L'implantation urétérale se fait sur les faces postéro- ou antérolatérales de la vessie qui est préalablement remplie de sérum physiologique. Le détrusor est incisé sur 3 cm et ses berges sont décollées de la muqueuse sans la rompre. Après ouverture de la muqueuse, la partie distale de l'uretère est spatulée sur 2 cm puis est ancrée à la

pointe du sillon dessiné par l'incision musculaire à l'aide un point prenant l'ensemble de la paroi vésicale. L'anastomose se poursuit par une suture entre l'uretère et la muqueuse vésicale par 2 héli-surjets de fil monobrin résorbable 5/0 après mise en place (ou non) d'une sonde endo-urétérale double J. L'uretère est ensuite couché sur la muqueuse vésicale et le détrusor sera refermé au-dessus par des points séparés de fil résorbable 3/0 sans tension. Cela permet un enfouissement non compressif de l'uretère et la création d'un trajet anti-reflux. Cette technique peut également être réutilisée en cas de réfection de l'anastomose urinaire.



a : incision du détrusor b : spatulation de l'extrémité distale de l'uretère du greffon

c : anastomose entre la paroi urétérale et la muqueuse vésicale

d : fermeture du plan détrusorien au-dessus de l'uretère

Figure 3 : Anastomose urétéro-vésicale selon technique de Lich-Gregoir ^[C]

Certaines équipes réalisent en 1^{ère} intention une anastomose entre le pyélon du greffon rénal et l'uretère natif homolatéral [56]. La réalisation de cette technique nécessite de vérifier au préalable l'absence de reflux sur les voies natives. (Figure 4)

Dans notre centre nous utilisons l'anastomose pyélo-urétérale dans 2 situations :

- d'emblée lors de la transplantation dans le cas d'un uretère du greffon non utilisable (dévascularisé, de longueur insuffisante pour atteindre la vessie)
- à distance pour le traitement des complications urologiques de la greffe rénale (sténose urétérale, reflux vésico-urétéral).

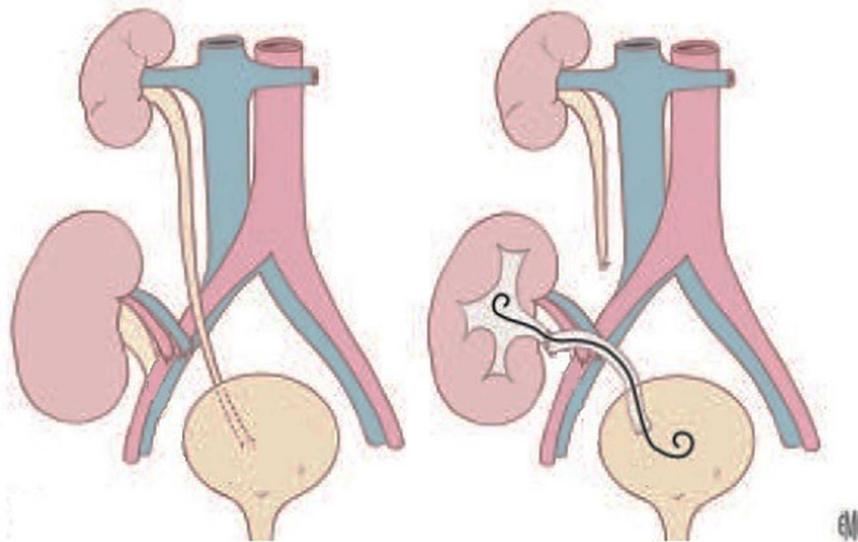


Figure 4 : Anastomose pyélo-urétérale [D]

2. Imagerie diagnostique du reflux vésico-urétéral

a) Urethro-cystographie rétrograde et mictionnelle

A l'heure actuelle, la technique de référence de diagnostic du RVUG est, comme sur reins natifs, l'uréthro-cystographie rétrograde et mictionnelle. Qu'elle soit réalisée

radiologiquement ou par imagerie nucléaire, elle consiste en l'injection intra-vésicale (par sondage urétral ou cathétérisme sus-pubien) d'un produit de contraste dont le trajet vers les voies excrétrices supérieures sera étudié lors du remplissage (reflux passif) et en phase mictionnelle (reflux actif). Un dernier cliché est réalisé après la miction afin de préciser la présence ou non d'un résidu post-mictionnel, signe indirect d'un trouble de la vidange vésicale. L'instillation d'un produit de contraste iodé hydrosoluble ou de 99m Technétium Pertechnetate selon le mode d'imagerie choisi, est réalisée après vérification de la stérilité des urines. L'infection urinaire, complication la plus fréquente de ces examens, est décrite jusque dans 20% des cas dans certaines séries, comme dans l'étude de Maskell et al. [57], raison pour laquelle l'UCRM n'est pas systématiquement réalisée après IEP dans notre centre.

Il n'existe pas de classification propre au RVUG, aussi l'interprétation de ces examens se fait par analogie avec les classifications internationales établies sur voies urinaires natives. Lebowitz et al. [58] établissaient en 1985 une classification en 5 grades toujours utilisée : (Figure 5)

- **Grade I** : opacification isolée de l'uretère
- **Grade II** : opacification de l'uretère et des cavités pyélo-calicielles sans dilatation.
- **Grade III** : reflux avec élargissement des cavités pyélo-calicielles sans déformation significative ou permanente des fornix
- **Grade IV** : opacification tortueuse des uretères et dilatation permanente des cavités pyélo-calicielles, déformation des fornix mais conservation des empreintes papillaires
- **Grade V** : opacification tortueuse des uretères, dilatation importante des cavités pyélo-calicielles, disparition des empreintes papillaires, fonds de calices convexes.

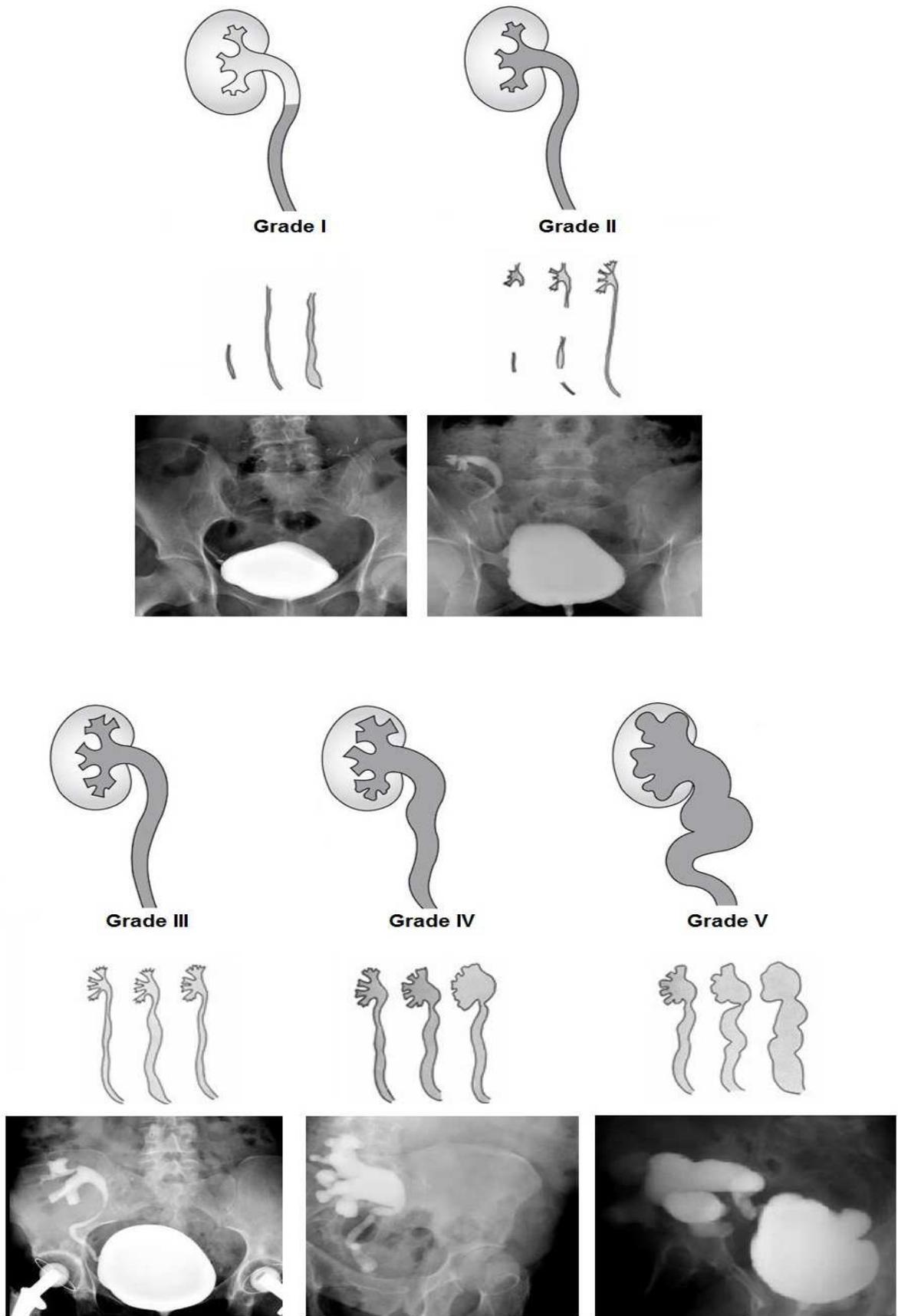


Figure 5 : Classification radiologique des RVU adaptée au greffon rénal

b) Cystographie isotopique

La sensibilité de l'UCRM radiologique est plus faible que celle de la cystographie isotopique, notamment sur les reflux de bas grade (< grade III) [59,60]. En effet, sur voies natives, un RVU peut être retrouvé secondairement selon Gelfand et al. [61] chez 20% des patients pour qui les cystographies radiologiques initiales étaient normales. Cela peut être en partie expliqué par la possibilité, en imagerie nucléaire, d'une surveillance continue prolongée par gamma caméra (qui permet de détecter les reflux intermittents) sans nécessité d'irradiation trop importante. La classification utilisée en cystographie isotopique comprend 3 grades : (Figure 6)

- **Grade I** : Reflux n'opacifiant que l'uretère (équivalent au grade I radiologique)
- **Grade II** : Reflux opacifiant l'uretère et les cavités pyélo-calicielles sans dilatation (équivalent des grade II et III radiologiques)
- **Grade III** : Reflux avec dilatation du haut appareil urinaire (équivalent des grades IV et V radiologiques)

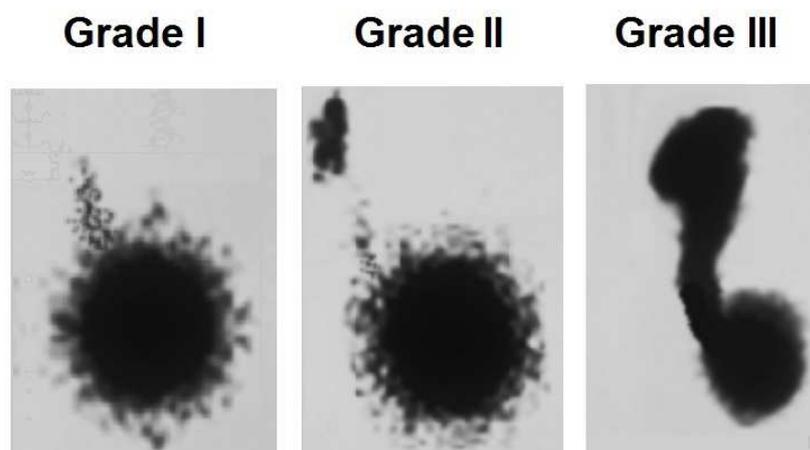


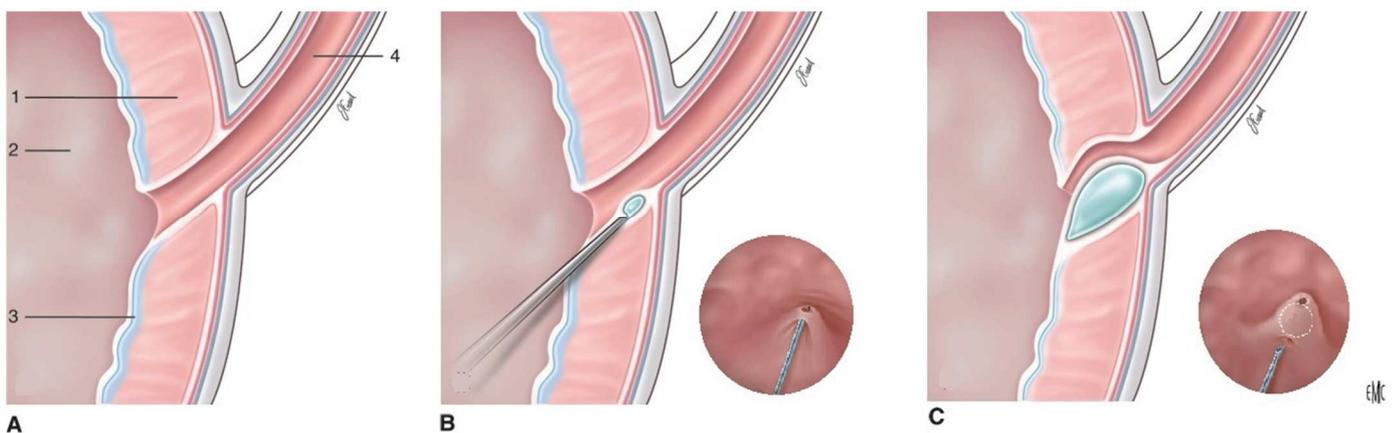
Figure 6 : Classification (adaptée au greffon rénal) des RVU en imagerie isotopique

L'UCRM radiologique permet néanmoins une meilleure résolution spatiale que la cystographie isotopique et précise les anomalies anatomiques vésicales (diverticules, aspect crénelé de la « vessie de lutte ») et de la filière urétrale associées.

3. Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral

a) Principe thérapeutique

Matouscheck ^[62] en 1981 puis O'Donnell et Puri ^[63] en 1984 furent les premiers à introduire le principe d'une modification de l'anatomie de la jonction urétéro-vésicale via l'injection endoscopique d'un bio-matériel. Cette technique consiste à surélever par un implant sous-muqueux le plancher du méat urétéral transformant ainsi le toit du méat en valve muqueuse anti-reflux (Figure 7). Le Poly tétra-Fluoro-Ethylène (Téflon®) fut le premier agent de comblement employé, donnant le nom de « STING » (Sub-ureteric Teflon Injection) longtemps utilisé pour cette procédure.



A : anatomie de la jonction urétéro-vésicale prétraitement

B : injection sous urétérale

C : anatomie de la jonction urétéro-vésicale après injection

1= musculature, 2= lumière vésicale, 3= muqueuse vésicale, 4= urètre

Figure 7 : Modifications anatomiques de la jonction urétéro-vésicale par le traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral ^[E]

b) Techniques d'injection endoscopique

Le traitement endoscopique est réalisé dans le cadre d'une hospitalisation de jour, à distance d'une infection urinaire, après vérification de la stérilité des urines.

Le 1^{er} temps de l'intervention consiste à visualiser les méats natifs ainsi que la morphologie et l'implantation de l'uretère du greffon. Certaines équipes ont proposé de confirmer la présence d'un trajet sous-muqueux (et de le mesurer) ^[64] à l'aide d'une sonde urétérale en cas de béance du néo-méat. L'absence de trajet sous-muqueux remettant alors en question la réalisation du traitement endoscopique.

L'injection du produit de comblement est alors réalisée grâce à un pousse seringue mécanique associé à un cathéter porteur à son extrémité d'une aiguille de 18 à 20 G insérée dans le canal opérateur de l'endoscope (Figure 8).



a : kit de Macroplastique™

b : matériel endoscopique ^[F]

Figure 8 : Matériel utilisé pour le traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral

L'injection peut être réalisée de 2 façons :

- quelques millimètres sous le néo-méat ^[64], équivalent de la « subureteral injection ou STING » des anglo-saxons dans le traitement des reflux primitifs ou

- en intra-urétéral, à « 6 heures », à proximité immédiate de l'orifice méatique qui sera préalablement ouvert par le flux du cystoscope (hydro-distension ou HIT). Lorsque 2 injections sont réalisées on parle de double HIT ^[65]. (Figure 9)

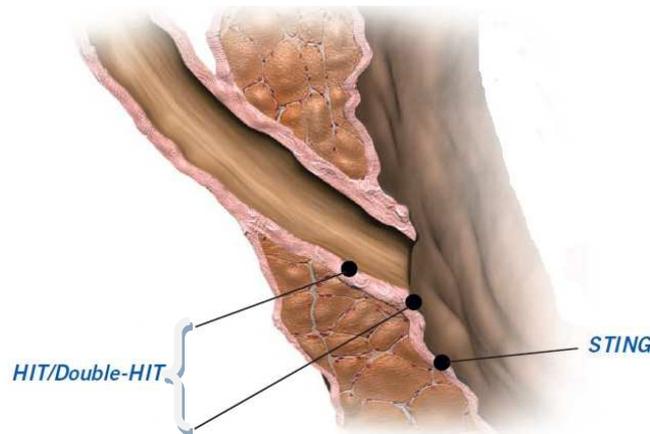


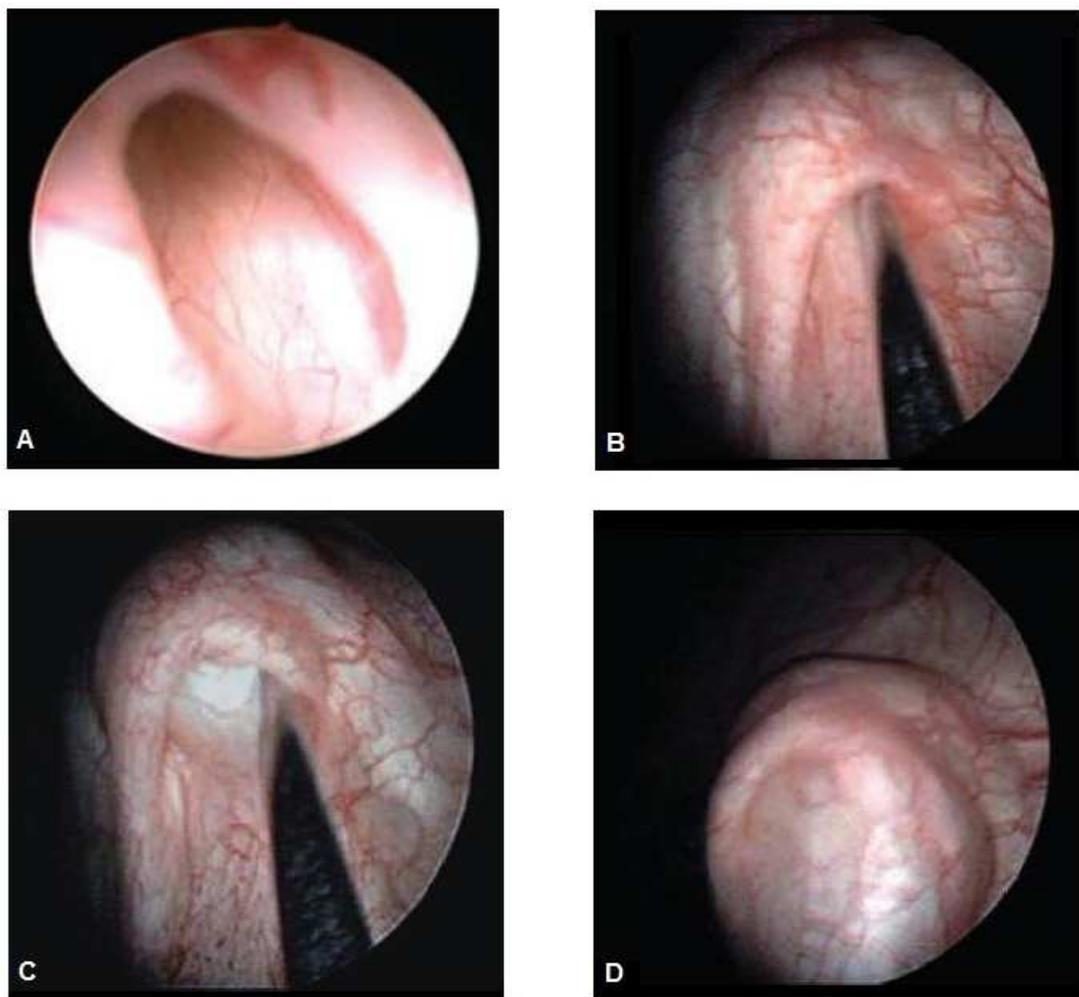
Figure 9 : Sites d'injection du Polydiméthylsiloxane ^[G]

Pour ces deux techniques, l'aiguille est orientée dans l'axe de l'uretère et son extrémité en pénètre la portion sous muqueuse. L'injection s'accompagne d'une surélévation du plancher du méat qui pour certains auteurs ^[66] serait corrélée à la bonne réalisation technique du geste. (Figure 10) L'efficacité de l'injection sera amoindrie par une injection trop superficielle (avec un risque d'extravasation du bio matériel dans la lumière vésicale) ou trop profonde (avec sa dispersion dans le plan musculaire détrusorien) ^[67].

Si les travaux de Kirsch et al. ^[65] mettent en évidence une meilleure correction du reflux primitif après injection selon la méthode HIT par rapport à la technique STING, les études de Routh et al. ^[69] (sur implantation urétéro-vésicale native) et de Yucel et al. ^[70] (sur réimplantation post greffe) ne montrent pas de supériorité d'une technique par rapport l'autre. En pratique, la position ectopique du néo-méat dans le contexte

d'une chirurgie endoscopique post réimplantation fait que la procédure associe fréquemment ces 2 techniques.

Certaines équipes proposent la réalisation d'une cystographie rétrograde peropératoire afin de vérifier la correction du reflux [71]. Elle ne fait pas l'unanimité, d'autant plus que sa réalisation, sous anesthésie générale, ne permet pas d'évaluer le reflux actif.



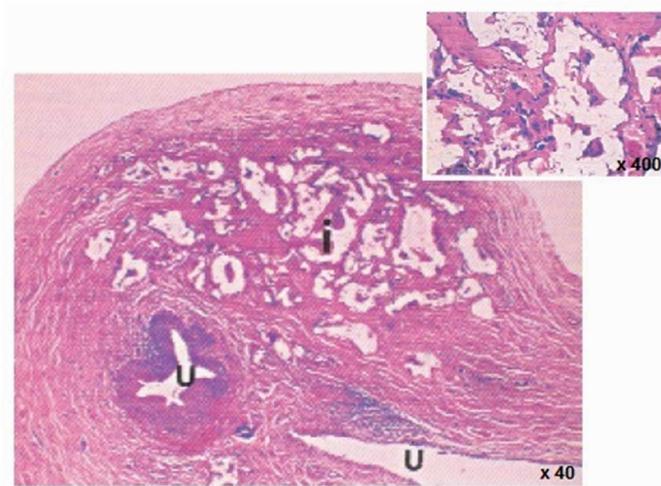
A : aspect endoscopique du méat urétéral avant traitement
B, C : aspect endoscopique du méat urétéral lors de l'injection
D : aspect endoscopique du méat urétéral après injection

Figure 10 : Aspect endoscopique du méat lors du traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral du greffon [H]

c) *Polydimethylsiloxane et autres agents de comblement*

En dehors de quelques tentatives d'utilisation de matériel autologue (graisse, chondrocytes-alginate), les agents de comblement injectés lors du traitement endoscopique ont été et demeurent majoritairement des biomatériaux hétérologues. Ces substances interagissant avec les systèmes biologiques, les produits utilisés doivent avoir fait les preuves d'une biocompatibilité et également maintenir un volume de comblement stable dans le temps.

Le Macroplastique™, utilisé en Europe depuis 1991, est composé de particules d'élastomère de silicone médical ou Polydimethylsiloxane (PDMS) en suspension dans un gel de polyvinylpyrrolidone.



U= uretère, I= implant

**Figure 11 : Implant de PDMS encapsulé par une réaction fibreuse – en cartouche :
particules de PDMS entourées de fibres collagènes. [1]**

Une fois l'injection réalisée, ce gel vecteur de bas poids moléculaire est évacué par le système réticulo-endothélial puis excrété dans les urines sans métabolisation

préalable. Il laisse place dans les 48 premières heures à la production par les fibroblastes d'un réseau de collagène qui viendra dans un délai de 6 à 8 semaines fixer définitivement les particules de PDMS [72]. Ces dernières, de taille majoritairement supérieure à 100 µm, engendrent une réaction granulomateuse mais sont trop volumineuses pour être phagocytées par les macrophages ou monocytes circulants. Ceci réduit donc le risque de migration du PDMS [73]. Ces 2 éléments assurent une stabilité de forme à l'implant.

Trois autres principaux biomatériaux ont été utilisés dans la prise en charge endoscopique du reflux natif et du greffon :

- **Le Polymère de Tétra-fluoro-éthylène ou PTFE (Téflon®)**

Premier agent de comblement utilisé pour la cure du RVU, il associe des particules de PTFE de moins de 100 µm de diamètre et de la glycérine. Biomatériau inerte utilisé depuis les années 1960, il peut être responsable de réactions inflammatoires granulomateuses favorisant la migration des particules (plus fréquentes en cas de taille inférieure à 65 µm) vers d'autres organes (ganglions, cerveau, poumons) [74-75].

- **Le Collagène (Contingen®, Zyplast®)**

Ce biomatériau d'origine bovine est constitué de collagène fixé par du glutaraldéhyde. Il ne pose pas le problème de la migration de particules mais peut induire des réactions d'hypersensibilité rendant nécessaire la réalisation de tests

immuno-allergiques avant implantation [76]. Aragona [77] rappelle par ailleurs les risques liés à l'utilisation de matériels hétérologues d'origine animale dans le risque de transmission de l'encéphalopathie spongiforme. Les taux de succès moins élevés que pour d'autres agents seraient liés à la résorption du collagène, donnée nuancée par Frey et al. qui décrivent une colonisation secondaire par les fibroblastes propres du patient assurant une synthèse de collagène endogène [78-79].

- **Le Dextranomère et acide hyaluronique ou DHAC (Deflux®)**

Introduit dans les années 1990, il s'agit d'un copolymère associant des microsphères polysaccharidiques d'acide hyaluronique et des polymères de dextran (formant des particules de 80 à 250 µm). Si les premières sont rapidement dégradées (quelques semaines) assurant essentiellement un rôle de vecteur, les seconds sont hydrolysés dans un délai de 3 à 5 ans [80]. L'absence de réaction immunitaire est un élément qui a contribué à sa large utilisation en pédiatrie. Néanmoins, la réduction de volume de l'implant dans le temps (mesurée à 23% à 1 an sur modèles murins) peut être responsable de variations de résultats dans une population de patients greffés chez qui la résolution spontanée n'est pas possible, contrairement au reflux primitif de l'enfant.

A l'heure actuelle, en France, 2 biomatériaux sont disponibles et validés : le Macroplastique™ et le Deflux®. Les quelques études prospectives comparant l'efficacité de ces 2 agents de comblement dans la prise en charge du reflux primitif pédiatrique ne mettent pas en évidence de différence significative. [81-82].

C. PATIENTS ET METHODES

1. Population de l'étude

Cette étude rétrospective concerne les patients ayant bénéficié d'un traitement endoscopique par injection sous-urétérale de Polydimethylsiloxane pour reflux vésico-urétéral du greffon symptomatique, au CHRU de Lille du 01 janvier 2000 au 31 décembre 2012.

a) *Critères d'inclusion et d'exclusion*

Les patients inclus dans l'étude devaient :

- présenter un RVUG diagnostiqué en UCRM après au moins un épisode de PNAG. Le diagnostic de PNAG était porté devant l'association nécessaire d'une hyperthermie $>38^{\circ}\text{C}$, d'une analyse cyto bactériologique des urines (ECBU) présentant une leucocyturie $\geq 10^4$ / ml et une bactériurie $\geq 10^4$ UFC/ ml et d'une altération du fonctionnement du greffon se manifestant par une élévation de la créatininémie (par rapport au taux de base du patient).
- avoir été pris en charge de première intention par injection endoscopique sous-urétérale de Polydimethylsiloxane (Macroplastique™)

Etaient exclus de l'étude :

- les patients greffés pris en charge par voie endoscopique pour reflux vésico-urétéral isolé des voies urinaires natives.

- les patients présentant un reflux du greffon et dont l'anastomose urinaire était de type pyélo-urétérale avec utilisation d'un uretère natif se révélant refluant.
- les patients traités par injection d'un autre agent de comblement (poly-tétrafluoro-éthylène/Téflon® ou dextranomère-acide hyaluronique /Deflux®).

b) Recrutement des patients

La recherche des patients ciblés par l'étude comportait:

- Une exploration des données médico-économiques du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) du CHRU de Lille sur la période d'étude via le logiciel d'aide au codage des actes et diagnostiques CORA®.
- L'interrogation du logiciel de gestion du programme opératoire RBLOC® du CHRU par recherche des termes suivant : « reflux », « injection endoscopique », « Macroplastique », « greffon » séparés ou associés, sur la période d'étude.
- La consultation des données enregistrées en réunion de concertation pluridisciplinaire d'uro-néphrologie pour les patients transplantés rénaux associés au diagnostic de reflux vésico-urétéral.
- Une recherche dans la base de données informatisée du service de radiologie du CHRU des comptes rendus d'examens associant les termes « cystographie » et « greffe ou transplantation ».

Les dossiers médicaux informatisés des patients retrouvés lors de cette étape préliminaire étaient consultés grâce au logiciel SILLAGE®, afin de sélectionner ceux répondant aux critères d'inclusion et de non-exclusion.

2. Méthode

a) Recueil des données

Le recueil des données des patients inclus a été réalisé par la consultation des dossiers urologiques et néphrologiques et intéressait plusieurs périodes du suivi médical des patients (Figure 12).

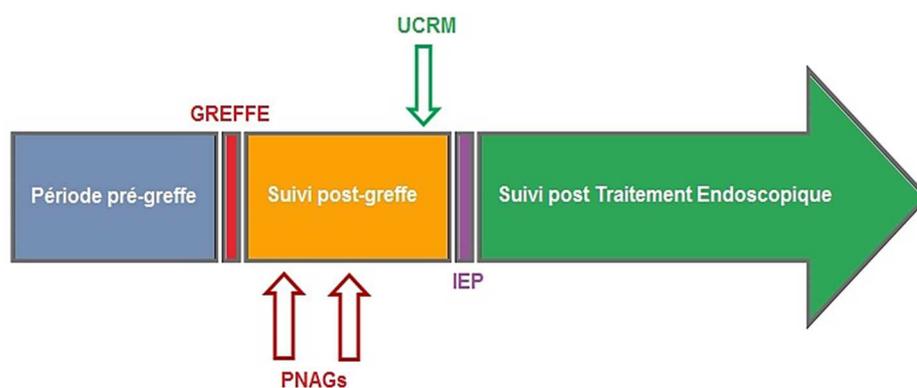


Figure 12 : Périodes d'intérêt du recueil de données

- **Statut uro-néphrologique pré-greffe:** cause de l'insuffisance rénale initiale, durée de la dialyse, persistance d'une diurèse résiduelle (équivalent d'1 fois la capacité vésicale normale par jour), antécédent de pyélonéphrite des reins natifs et de reflux vésico-urétéral des voies urinaires natives à la cystographie pré-greffe.

L'existence d'un trouble de la vidange vésicale était recherchée et comprenait :

- les dysuries sur obstacle anatomique (hypertrophie bénigne de prostate chez l'homme, trouble de la statique pelvienne chez la femme) avec résidu post-mictionnel supérieur à 100 ml et /ou altération de la débitmétrie urinaire.

- les troubles de la contractilité vésicale et/ou de la compliance prouvés par un examen urodynamique.

- **Données opératoires de la transplantation rénale** : index de masse corporelle (IMC) du patient, durée de l'ischémie froide du greffon, statut du chirurgien greffeur (sénior/junior), aspect per opératoire de la musculature vésicale (normale ou fragilisée), mise en place ou non d'une sonde endo-urétérale.
- **Suivi uro-néphrologique post-greffe** : le nombre de PNAG et leur délais de survenue par rapport à la greffe, les germes responsables et antibiothérapies employées, la créatininémie de référence à 1 mois de la greffe et celle précédant la prise en charge endoscopique du reflux.

Le grade radiologique du RVUG (selon la classification internationale) ^[58] et l'aspect de l'ouverture de la jonction urétéro-vésicale (classé en 2 niveaux : fin ou large) étaient obtenus après relecture « en aveugle » des UCRM diagnostiques par un radiologue sénior référent en uro-radiologie. Les RVUG étaient secondairement classés selon la présence d'une dilatation urétéro-pyélocalicielle en reflux de bas (grades I et II) et haut (grades III, IV et V) grade.

- **Données opératoires du traitement endoscopique**: délai de prise en charge après diagnostic radiologique du reflux, statut de l'opérateur (sénior/junior),

aspect endoscopique du méat urétéral avant et après correction endoscopique, quantité de Polydimethylsiloxane injectée (en ml) et nombre de points de ponction, durée opératoire et complications postopératoires (syndrome septique, insuffisance rénale obstructive).

- **Suivi post-traitement:** nombre de récurrence de PNAG et délais par rapport au traitement endoscopique, présence d'une dilatation des cavités pyélocalicielles du greffon en imagerie (échographie ou scanner) après traitement, créatininémie à 3 mois et au terme du suivi.

b) Critères de jugement de l'étude

L'innocuité de l'IEP a été évaluée par la recherche d'un épisode d'insuffisance rénale obstructive en postopératoire et d'une élévation de la créatininémie à 3 mois de l'IEP et de la présence d'une dilatation des cavités pyélo-calicielles du greffon sur la 1^{ère} imagerie post-opératoire.

L'évaluation clinique de l'efficacité de l'IEP se faisait en fonction de la récurrence ou non de PNAG, ce qui permettait de définir deux groupes :

- «**succès**» défini par l'absence de survenue d'une nouvelle PNAG au décours du suivi après injection du Macroplastique™.
- «**échec**» défini par la survenue d'une récurrence de PNAG, qu'elle soit associée ou non à une persistance du reflux en UCRM.

La comparaison du nombre d'épisodes de PNAG/ par an/ par patient avant et après IEP et le délai de survenue de la récurrence ont également été des critères d'étude.

L'impact de l'échec du traitement endoscopique sur la fonction rénale était étudié pour les patients du groupe échec ayant bénéficié d'un traitement de chirurgie ouverte en seconde intention.

L'analyse de l'influence du grade du reflux sur le taux de succès était réalisée de même que l'analyse uni et multi-variée des facteurs pré-greffe, liés à la transplantation rénale, du suivi uro-néphrologique post-greffe jusqu'au traitement endoscopique ainsi que les modalités de ce dernier.

Tous les patients vivants ont été recontactés par téléphone pour rechercher une récurrence de PNAG depuis la dernière consultation et obtention de la dernière créatininémie. Les évaluations par UCRM des patients en échec du traitement endoscopique, de même que les modalités et suites des éventuels retraitements chirurgicaux ont été étudiées.

3. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées en nombre et pourcentage. Les variables qualitatives sont décrites en médianes associées à leur écart Inter Quartile (EIQ) [25-75].

La comparaison de proportions a été effectuée par le test du Chi² ou par le test exact de Fisher si les effectifs théoriques le nécessitaient. La normalité des distributions était étudiée par un test de Shapiro-Wilk. En cas de distribution paramétrique, la comparaison des variables quantitatives a été effectuée par le test t de Student. Le test de Mann-Whitney était utilisé en cas de distribution non paramétrique. La comparaison des variables quantitatives pour séries appariées était réalisée par le test des rangs signés de Wilcoxon.

Un modèle de Cox a été utilisé pour identifier les facteurs associés au succès ou à l'échec du traitement par injection de Polydimethylsiloxane. L'analyse statistique a d'abord été réalisée en uni-variée puis les variables significatives ont été introduites de façon conditionnelle descendante pour l'analyse multi-variée. Le modèle multi-varié présentant l'AIC (Akaike's Information Criterion) le plus faible a été conservé.

Les courbes actuarielles de survie ont été effectuées selon la méthode de Kaplan-Meier et comparées à l'aide du test du Log Rank.

Pour l'ensemble des tests, le seuil de significativité retenu est de 5 % ($p < 0,05$).

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS V.17® et du logiciel libre R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing. <http://www.R-project.org/>).

D. RESULTATS

1. Etude descriptive de la population de l'étude

De janvier 2000 à décembre 2012, 1000 transplantations rénales ont été réalisées au CHRU de Lille. Cinquante-deux de ces patients ont été pris en charge par voie endoscopique pour reflux vésico-urétéral du greffon responsable de pyélonéphrites aiguës récidivantes. Quatre patients pédiatriques avaient bénéficiés d'une injection sous urétérale de dextranomère-acide hyaluronique (Deflux®) et ont été exclus. Trois patients étaient porteurs de 2 greffons présentant un reflux. Au total, 48 patients (51 transplants), soit 4,8% des greffés rénaux sur la période d'étude, étaient inclus dans ce travail.

La population de l'étude comprenait 40 femmes (83,3%) et 8 hommes (16,7%) pour un âge médian au traitement de 50 ans (EIQ [37-63]). La durée médiane du suivi après IEP était de 25 mois (EIQ [10-37]).

a) Données pré-greffe

Les étiologies de l'insuffisance rénale terminale initiale (illustrées en *figure 13*) étaient majoritairement représentées par la polykystose rénale ($n=9$; 18,8%), suivie de la néphropathie de reflux ($n=8$; 16,7%), des néphropathies primitives ($n=7$; 14,6%) et de la néphropathie diabétique ($n=5$; 10,4%).

La durée médiane de dialyse pré-greffe était de 19 mois (EIQ [12-30]) et la diurèse était conservée dans 40 cas (78,4%). Cinq patients ont été transplantés de façon préemptive.

Le bilan pré-greffe mettait en évidence un reflux vésico-urétéral natif 12 fois (23,5%) et, dans 19 cas (37,3%), les receveurs avaient présenté un antécédent de pyélonéphrite avant greffe.

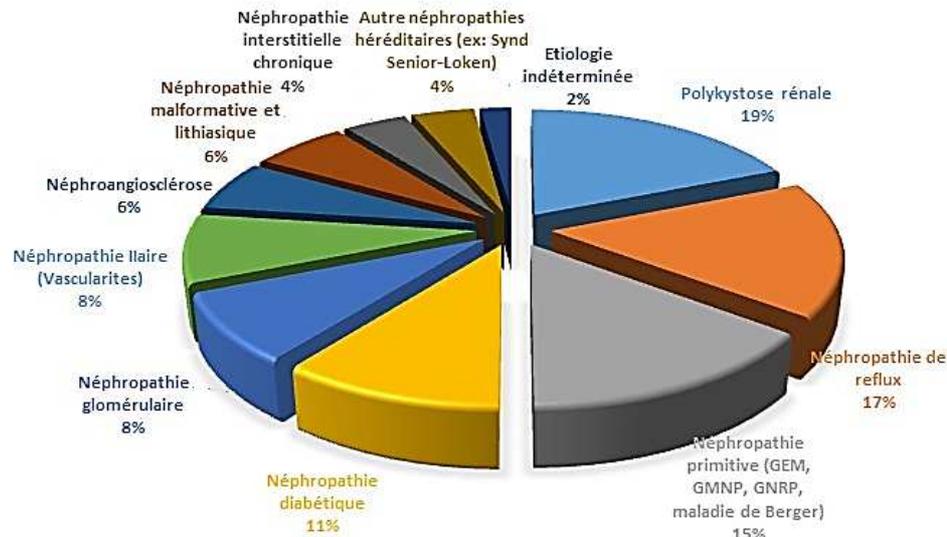


Figure 13 : Répartition des étiologies des néphropathies responsables de l'IRC

b) Données relatives à la transplantation rénale

L'âge médian des patients lors de la greffe était de 46 ans (EIQ [35-56]). Quarante-huit transplants (94,1%) étaient d'origine cadavérique contre 3 (5,9%) prélevés sur donneurs vivants apparentés. Il s'agissait d'une primo-greffe dans 84,3% des cas ($n=43$). Le greffon était positionné en fosse iliaque droite dans 78,4% des cas ($n=40$) contre 21,6% ($n=11$) en fosse iliaque gauche. La durée d'ischémie froide médiane était de 18,17 heures (EIQ [15,3-23,3]).

La transplantation rénale était séniorisée dans 76,6% des cas ($n=39$). L'anastomose urinaire était rendue difficile par une fragilité de la paroi vésicale excessive dans 7 (17%) des 34 procédures pour lesquelles l'information était

disponible. La mise en place d'une sonde endo-urétérale de type JJ était associée à la réalisation de l'anastomose urinaire pour 28% des greffes.

c) Suivi uro-néphrologique post-greffe

La créatininémie de référence à un mois de la transplantation rénale était de 15 mg/l (EIQ [11-19]). Les patients de l'étude ont présenté un nombre médian de 3 (EIQ [2-4]) épisodes de PNAG entre la transplantation rénale et l'IEP. Cela représentait un nombre moyen de PNAG/ année/ patient de 1,45 ($\pm 1,38$). Le délai moyen entre la greffe et le 1^{er} épisode de PNAG était de 20,96 ($\pm 27,70$) mois avec une médiane de 9 mois (EIQ [4-28]). Le germe le plus fréquemment rencontré lors de la 1^{ère} PNAG était l'Escherichia coli (83,3%). Le taux de résistance sur le premier épisode, retrouvé pour 34 patients, était de 23,5%. Chez les greffés ayant présenté plusieurs PNAG (93,6%), le délai médian de récurrence était de 5 (EIQ [2-13]) mois. Le taux de résistance sur le 2^{ème} épisode, renseigné pour 20 de ces patients, était de 35%.

Cinq patients présentaient un trouble de la vidange vésicale. Deux patients de sexe masculins avaient un syndrome obstructif documenté par une débimétrie urinaire anormale. L'un a bénéficié d'une résection trans-urétrale de prostate et l'autre est en cours de bilan uro-dynamique (BUD). Les 3 autres patientes présentaient : pour 2 d'entre elles une hypo-contraction vésicale nécessitant la réalisation d'auto-sondages et pour la 3^{ème} un trouble de la statique pelvienne (cystocèle) responsable d'un résidu post-mictionnel important.

d) Données de l'évaluation radiologique du reflux

L'évaluation radiographique par UCRM retrouvait 75,5% RVUG mixtes contre 24,5% reflux actifs purs. Le nombre de RVUG de grades radiologiques I à V étaient respectivement de 4, 20, 21, 5 et 1 (*figure 14*). Les durées médianes de suivi selon les grades du RVUG (de I à V) étaient respectivement de 32,5 (EIQ [10,25-62,25]) ; 26 (EIQ [15-41,5]) ; 20 (EIQ [5-36,5]), 20 (EIQ [6,5-34,5]) et 11 mois.

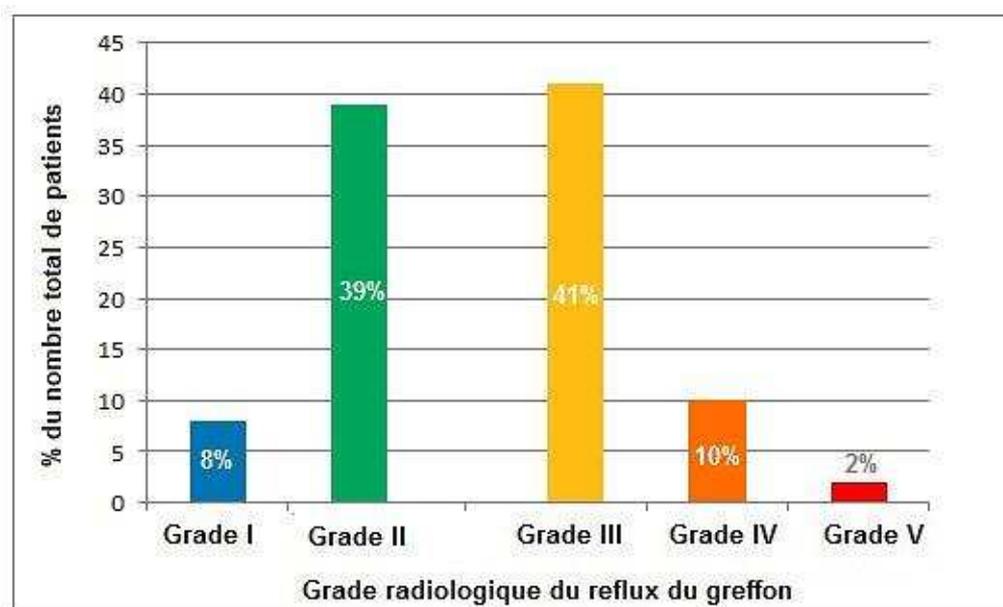


Figure 14 : Répartition des grades radiologiques des RVUG

Les reflux de « haut grades » associés à une dilatation urétéro-pyélocalicielle (grades III à V) représentaient 53% ($n=27$) des RVUG contre 47% ($n=24$) de « bas grades » (grades I et II). Un reflux vésico-urétéral des reins natifs était mis en évidence chez 8 patients (16,7%).

L'anastomose urinaire était visualisée au niveau de la face postérieure, latérale et antérieure de la vessie dans respectivement 40%, 30% et 30% des cas. L'étude de

la largeur de la base d'implantation urétéro-vésicale était possible sur 32 UCRM et était qualifiée de large dans 19 cas (59%).

La capacité vésicale moyenne des patients était estimée lors du remplissage par produit de contraste iodé lors de l'UCRM à 534 ml (± 186). Un résidu post-mictionnel significatif (>100 cc) était retrouvé dans 6 cas (12%) et un aspect de « vessie de lutte » était visualisé dans les mêmes proportions.

e) Données relatives au traitement endoscopique

Le délai médian de prise en charge du RVUG était de 3 mois (EIQ [2-5]) après le diagnostic radiologique. L'injection endoscopique était réalisée dans un délai médian de 38 mois (EQR [15,8-67]) après la transplantation rénale. La fonction rénale médiane pré-thérapeutique était de 15 mg/l (EQR [13-20]), sans différence significative avec la créatininémie de référence post-greffe ($p=0,321$). Lors de l'injection de polydiméthylsiloxane, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen des patients était de 26,35 kg/m² contre 24,83 kg/m² lors de la greffe ($p=0,002$).

La procédure chirurgicale était réalisée 32 fois (62,7%) par un chirurgien senior. La durée des interventions était de 14 minutes (EIQ [10-20,7]) et la quantité de polydiméthylsiloxane utilisée de 2,5 ml (EIQ [1,5-2,5]) en 2 (EIQ [2-3]) points d'injection. L'aspect du néo-méat urétéral, renseigné pour 33 endoscopies, était dilaté dans 90,5% des cas. Une occlusion considérée comme satisfaisante était visualisée à la fin de 95,7% des IEP.

Aucune différence significative n'est mise en évidence ($p>0,05$) entre les deux sous-groupes de patients définis par « l'importance radiologique » du RVUG (Tableau 1).

Tableau 1 : Comparaison des variables étudiées selon le grade radiologique du reflux

Population Variable	RVUG Bas Grade (I + II) (n=24)	RVUG Haut Grade (III + IV + V) (n=27)	p-value
Age à la greffe, médiane [IQR]	44 [36-55,75]	50 [30-58]	0,680
Genre: femme (%) / homme (%)	23 (95,8) / 1 (4,2)	20 (74,1) / 7 (25,9)	0,053
Durée de dialyse (mois), médiane [IQR]	17 [5,25-24,75]	21 [14-32]	0,093
Diurèse résiduelle (%)	21 (87,5)	19 (70,4)	0,182
Antécédent de reflux (%)	7 (29,2)	5 (18,5)	0,511
Nombre de PNAG/ an/ pers [IQR]	0,86 [0,43-2,24]	1,06 [0,54-2,03]	0,569
Délais (mois) [IQR]			
- greffe – 1ère PNAG	12,5 [4-27,75]	7 [3-38]	0,784
- UCRM – IEP	3 [2-4]	4 [2-5]	0,633
- délais 1ère-2ème PNAG	5 [2-21]	6 [2-13]	0,811
Greffe			
- IMC, médiane [IQR]	24 [20-29]	23,5 [22-30]	0,543
- séniorisation (%)	19 (86,4)	17 (68)	0,179
- durée ischémie froide, médiane [IQR]	16,7 [14,7-29,3]	20 [17-24,9]	0,125
- vessie fragile (%)	3 (15)	4 (19)	1,000
- pose d'une sonde JJ en peropérateur (%)	6 (25)	8 (30,8)	0,736
UCRM			
- Grade I (%)	4 (16,7)	-	
- Grade II (%)	20 (83,3)	-	
- grade III (%)	-	21 (77,8)	-
- grade IV (%)	-	5 (18,5)	
- grade V (%)	-	1 (3,7)	
- implantation urétérale large (%) *	6 (50)	7 (65)	0,473
- reflux natif associé (%)	6 (25)	2 (7,4)	0,127
- capacité vésicale, médiane [IQR]	500 [500-750]	500 [450-600]	0,346
- vessie de lutte (%)	2 (9,1)	4 (14,8)	0,668
- résidu post-mictionnel (%)	2 (9,1)	4 (14,8)	0,674
IEP			
- IMC, médiane [IQR]	25 [21-29]	24 [22-34]	0,597
- Trouble de la vidange vésicale (%)	2 (8,7)	3 (11,1)	1,000
- opérateur entraîné (%)	15 (65,2)	17 (63)	1,000
- durée opératoire, médiane [IQR]	16 [9,8-20,3]	13 [10,8-24,3]	0,540
- Nombre de ml utilisés, médiane [IQR]	2,5 [1,5-2,5]	2,5 [2,1-2,5]	0,407
Créatininémie			
- à 1 mois post greffe, médiane [IQR]	14,5 [11-19]	15 [12,3-17,8]	0,719
- pré traitement, médiane [IQR]	15 [12-17,8]	15 [13-21]	0,609
Durée du suivi, médiane [IQR]	28,5 [15-41,5]	20 [5-35]	0,058

* = données disponibles pour 32 patients

2. Evaluation de l'injection endoscopique de polydimethylsiloxane

a) Morbidité

Il n'a été observé aucun épisode d'insuffisance rénale aigue obstructive après la réalisation des 51 procédures endoscopiques. Un patient a présenté un épisode de PNAG non obstructive en période post opératoire précoce (48 heures), d'évolution rapidement favorable sous antibiothérapie.

L'étude des imageries (échographie, scanner abdomino-pelvien, IRM) réalisées dans l'année suivant l'injection de polydimethylsiloxane n'a révélé aucune dilatation des voies excrétrice du greffon chez les 39 patients (81,25%) pour qui l'information était disponible. De la même façon, le contrôle des créatininémies à 3 mois de l'injection ne montrait pas d'impact négatif sur le fonctionnement du greffon. Une amélioration significative par rapport à la créatininémie préopératoire ($p=0,043$) était même observée (figure 15).

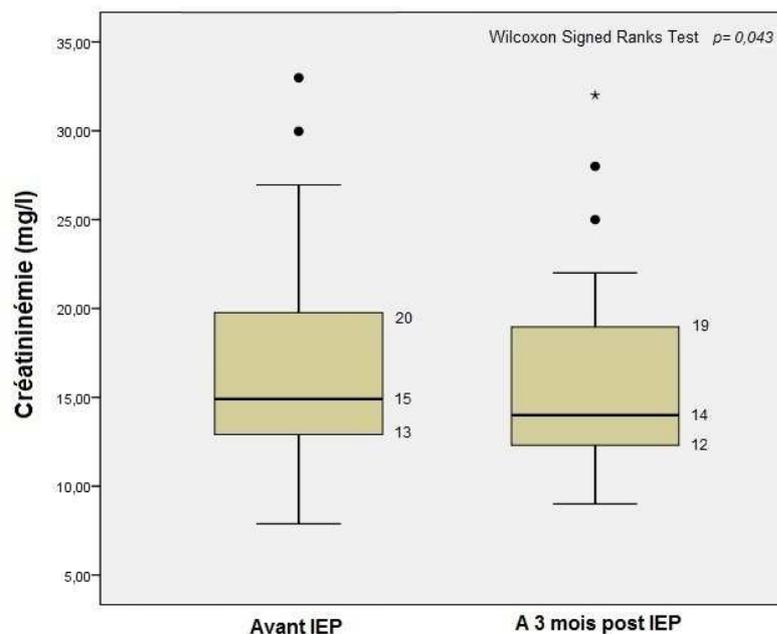


Figure 15 : Comparaison des créatininémies pré et post traitement endoscopique

b) Efficacité

Sur les 51 reflux du greffon traités par IEP, 36 n'ont pas récidivé de PNAG. La proportion de succès clinique était de 3/4 pour les reflux de grade I, 14/20 pour le grade II, 14/21 en cas de grade III, 5/5 pour les reflux de grade IV. Le seul reflux de grade V a présenté une récurrence à 4 mois du traitement endoscopique. (Figure 16)

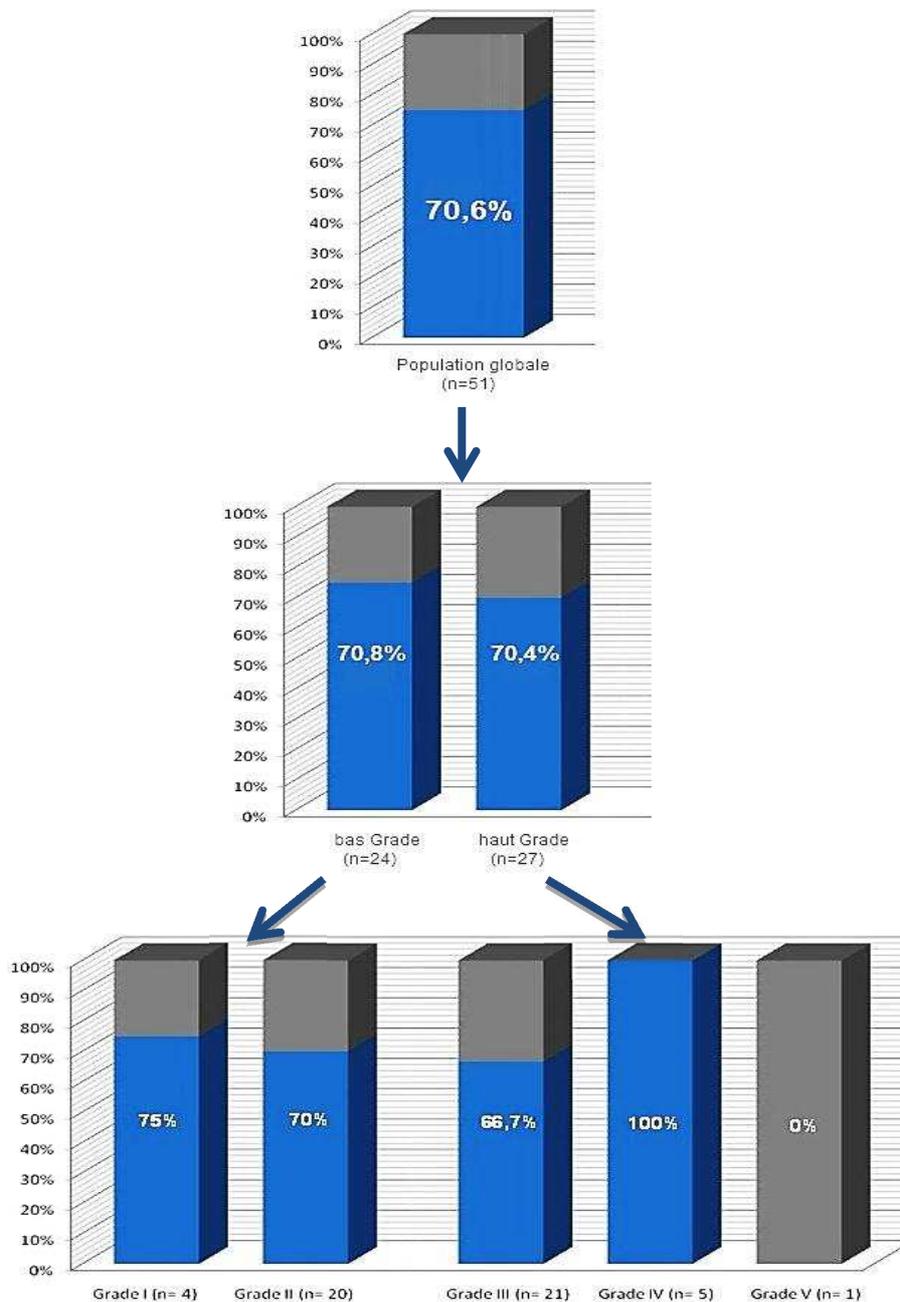


Figure 16 : Taux de succès par grade de reflux

Le nombre médian de PNAG/ an/ personne recensé avant traitement (0,95 EIQ [0,49-2,12]) était significativement diminué ($p < 0,001$) après IEP (0,0001 EIQ [0-0,38]). La figure 17 détaille cette évolution dans les sous-populations de bas et haut grade radiologique de RVUG.

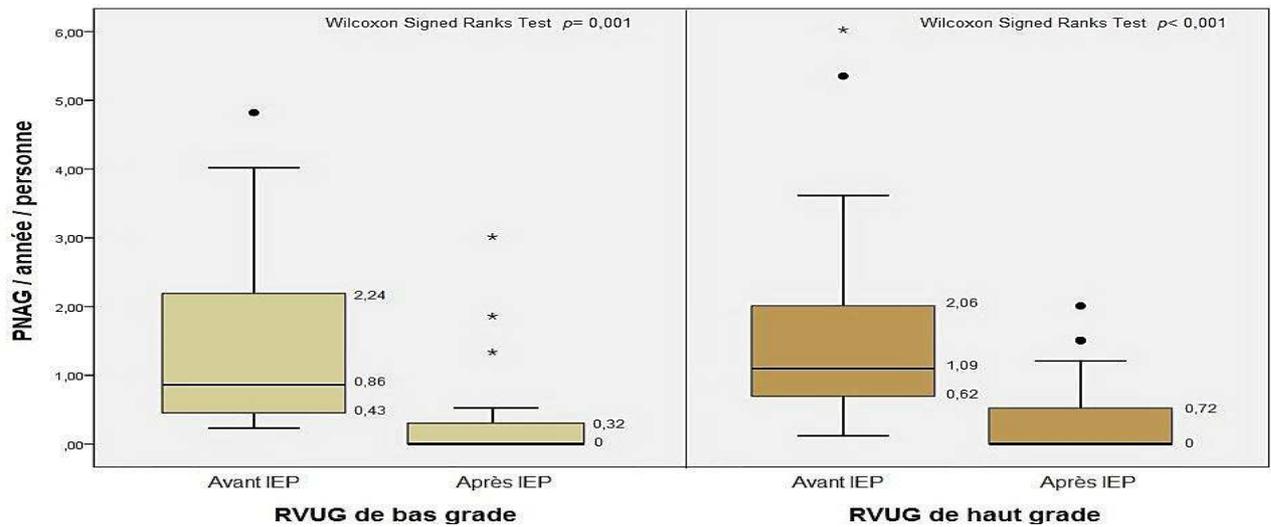


Figure 17 : Evolution du nombre de PNAG/ an/ personne après IEP

Dans le groupe « échec » (n=15), la récurrence survenait majoritairement dans l'année du traitement avec une médiane à 5 (EIQ [3-9]) mois. Il n'était pas retrouvé de différence significative selon le grade du reflux ($p=0,131$). (Figure 18)

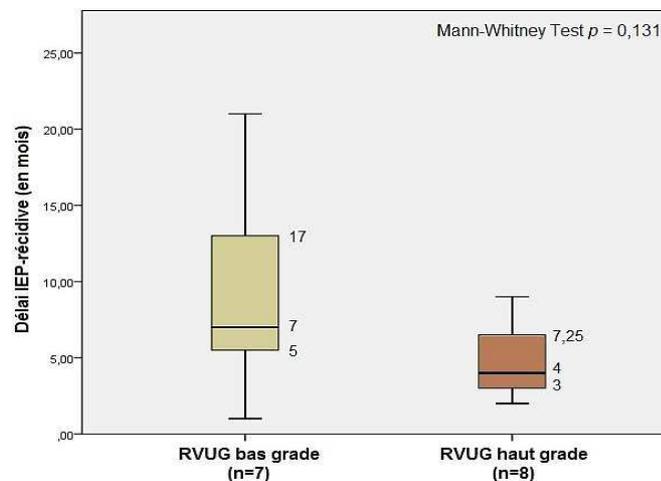


Figure 18 : Délai de survenue de la récurrence de PNAG après IEP

La survie sans récurrence de PNAG à 5 ans, estimée selon la méthode de Kaplan-Meier, est pour la population générale de 64,2%. La comparaison du taux de survie sans PNAG ne montre pas de différence significative ($p=0,549$) entre les reflux de bas et haut grades. Cependant, la récurrence de PNAG semble plus précoce pour les patients du groupe haut grade. (Figures 19 et 20)

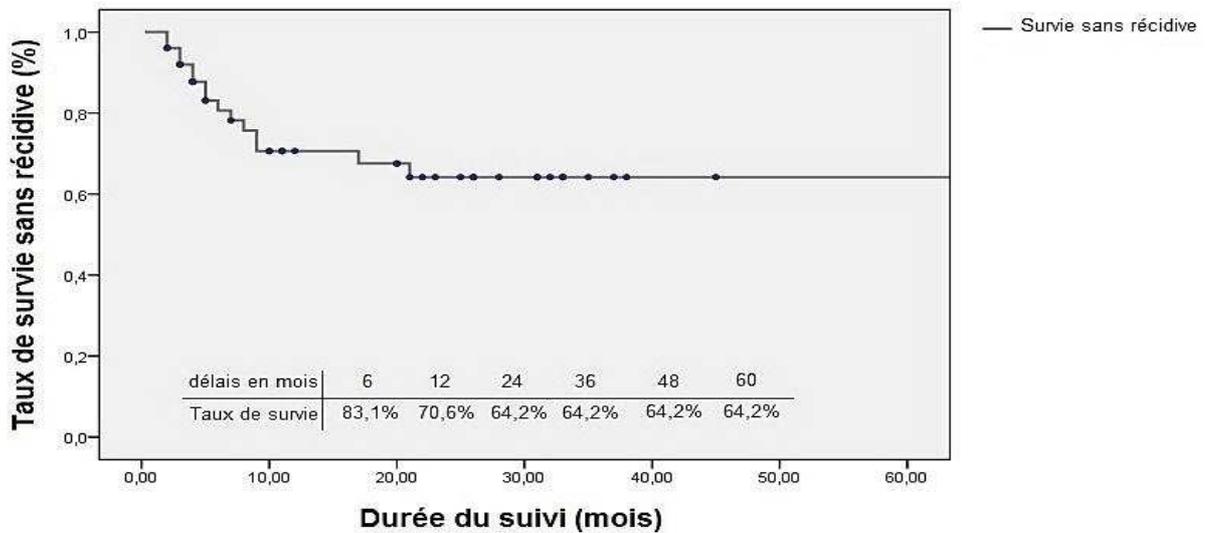


Figure 19 : Survie sans récurrence de PNAG après IEP

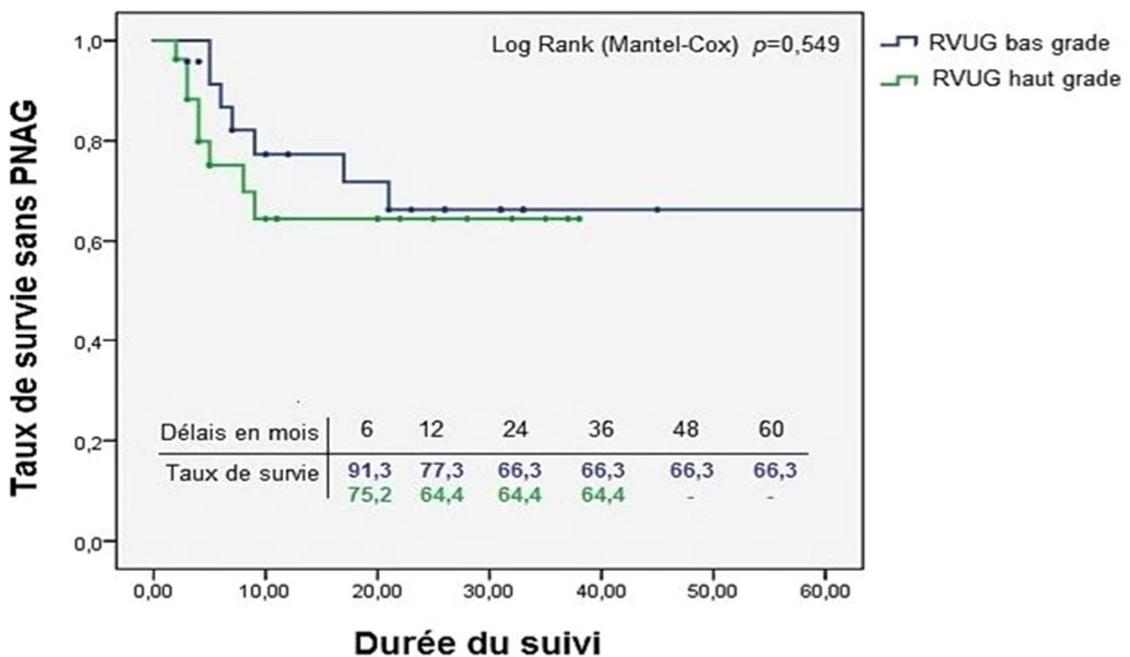


Figure 20 : Survie sans récurrence de PNAG après IEP selon le grade du RVUG

c) Devenir des patients après échec de l'injection endoscopique

Le contrôle radiologique systématique de la correction du RVUG n'était que rarement effectué en cas de succès clinique (8,3%). La réalisation d'une UCRM post IEP était en revanche retrouvée pour 80% des patients récidivant de PNAG et mettait en évidence l'absence de correction du reflux dans 75% (n=9) des cas (Figure 21).

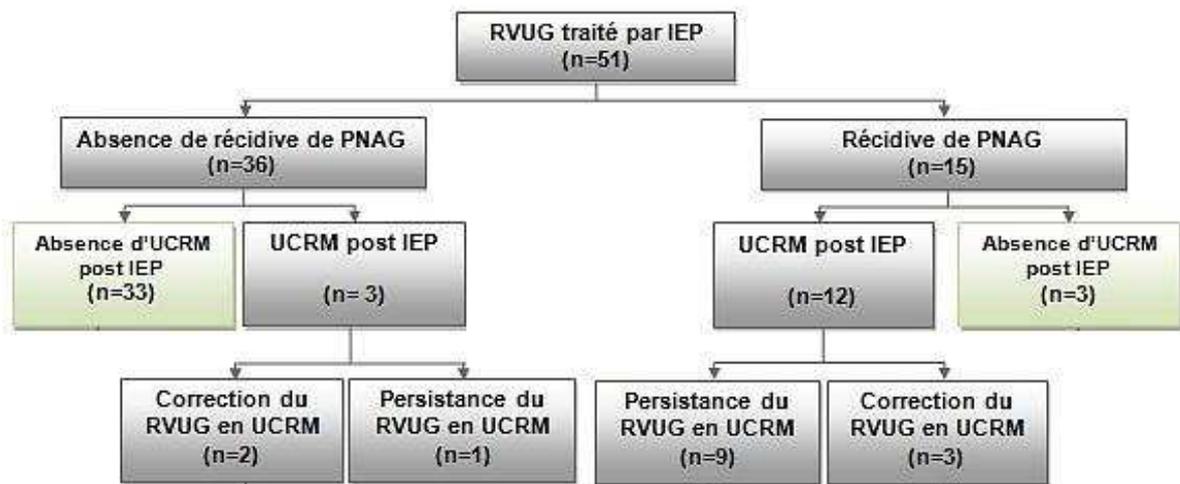


Figure 21 : Evaluation radiologique de la correction du RVUG après IEP

Sept des 9 (77,8%) patients récidivant de PNAG avec persistance d'un RVUG ont bénéficié d'une chirurgie ouverte dans un délai médian de 9 (EIQ [8-12]) mois après IEP. Le nombre médian de récurrences avant retraitement était de 1 (IQR [1-2]). La technique de correction du reflux choisie était une anastomose pyélo-urétérale utilisant l'uretère ipsi-latéral natif dans 5 (71,43%) des cas. Les suites de cette chirurgie étaient marquées pour 2 patients (40%) de sténoses de la voie excrétrice nécessitant une pose de pyélostomie transitoire. La prise en charge de ces complications a nécessité la réalisation d'au moins une intervention chirurgicale de résection-anastomose urétérale. L'un d'entre eux présente, malgré 2 interventions, une sténose résiduelle et bénéficie d'un drainage au long-cours par sonde endo-

urétérale de type JJ avec changements semestriels sous anesthésie générale. Une troisième patiente a présenté un abcès pariétal d'évolution favorable après drainage.

Un patient sans récurrence infectieuse mais présentant un reflux persistant en UCRM a secondairement été réopéré. La chirurgie ouverte a été dans ce cas également compliquée d'une sténose nécessitant une nouvelle intervention. Au terme du suivi, aucun des patients réopérés pour reflux persistant après IEP n'a présenté de récurrence de PNAG (Figure 22).

Deux patients récidivants, avec persistance d'un reflux du greffon, n'ont pas été retraités chirurgicalement. L'un d'entre eux n'a ensuite plus présenté d'épisode infectieux. Les patients récidivants après IEP pour qui l'UCRM ne mettait pas en évidence de récurrence du RVUG (n=3) n'ont plus présenté de PNAG.

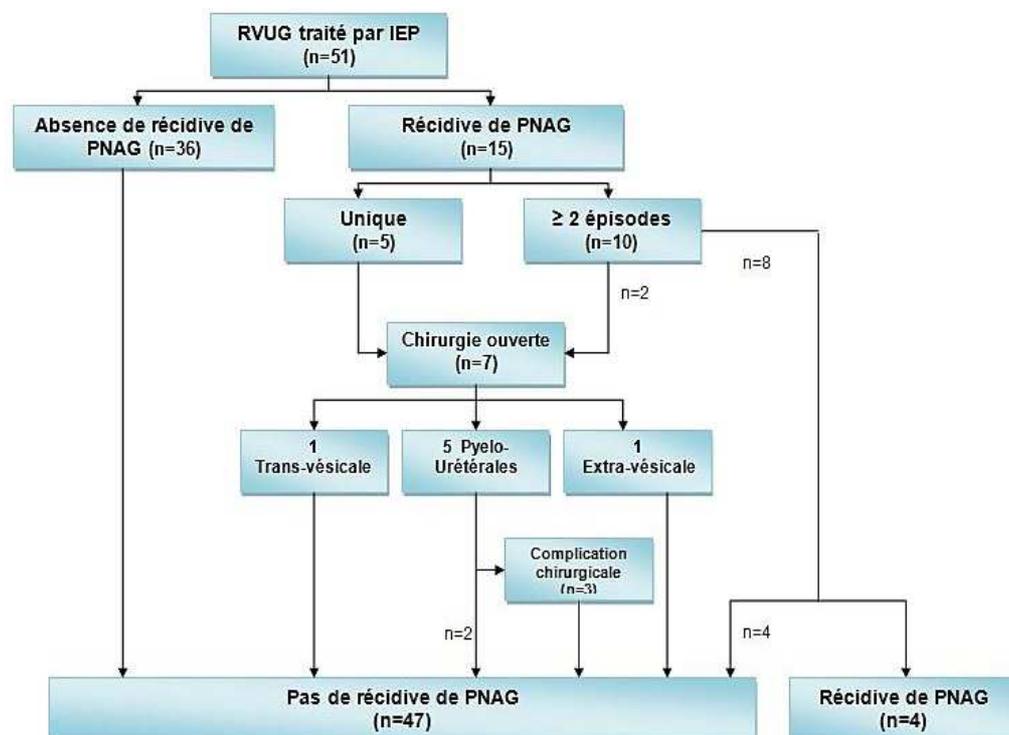


Figure 22 : Devenir des patients traités par injection endoscopique de Macroplastique®

Le nombre de PNAG/ an/ personne dans le groupe de patients récidivant n'est pas significativement diminué ($p=0,075$) après IEP pour des durées de suivi pré et post injection similaires (21 [9-51] Vs 32 [13-42] mois, ($p=0,925$)). (Figure 23)

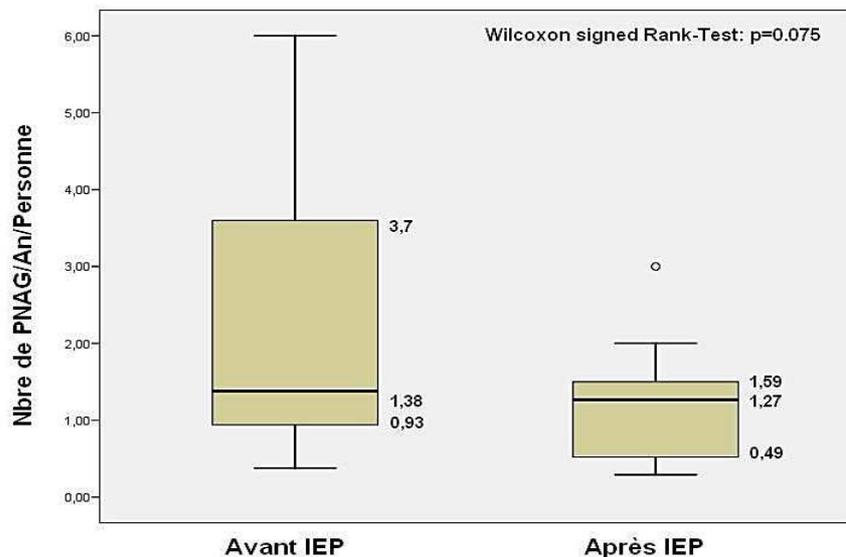


Figure 23 : Evolution du nombre de PNAG/ an/ personne après IEP dans le groupe échec (n=15)

d) Impact de l'échec du traitement endoscopique sur le fonctionnement du greffon

L'impact sur la fonction rénale d'un échec d'IEP a été étudié chez les patients ayant récidivé et pour qui un traitement chirurgical complémentaire avait été réalisé (n=7), Pour cela, les créatininémies et les débits de filtration glomérulaires (MDRD) avant IEP et lors de la dernière revue ont été comparés et il n'a pas été mis en évidence de différence statistique significative ($p=0,223$ et $p=0,293$), (Figures 24 et 25). Dans le groupe succès, les créatininémies médianes prétraitement et de dernière revue (15 EIQ [13-20,75] / 14 EIQ [12-18]) ainsi que les débits de filtration glomérulaires (42,5 EIQ [31,75-50,25] / 43 EIQ [34-53,25]) étaient similaires ($p>0,05$). En revanche la

créatininémie de dernière revue des patients du groupe échec chez qui il n'a pas été réalisé de chirurgie « de rattrapage » était significativement plus importante (33 EIQ [17-43] (p=0,011)) pour des créatininémies pré-IEP similaires à celle des autres groupes (p=0,551).

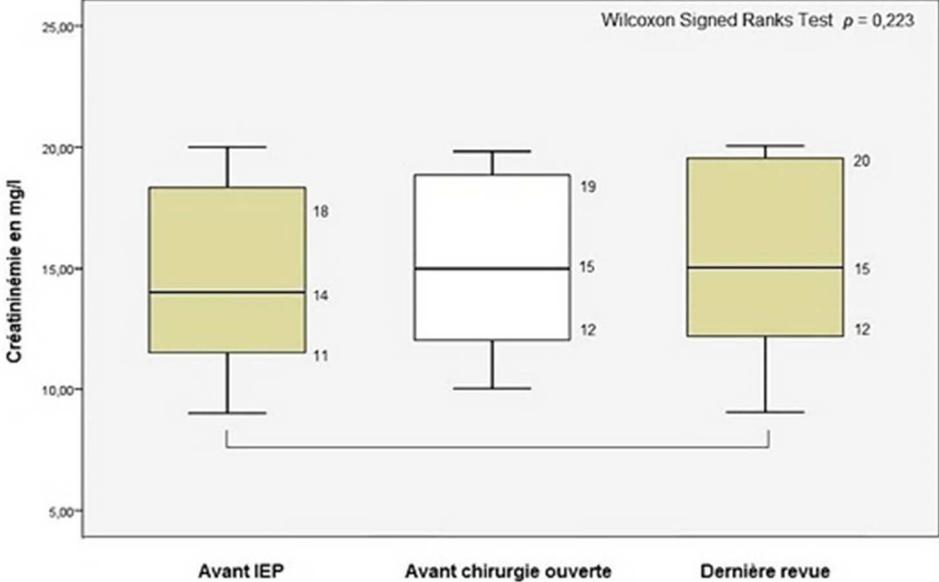


Figure 24 : Evolution de la créatininémie dans le groupe de patients traités par chirurgie ouverte après échec du traitement endoscopique (n=7)

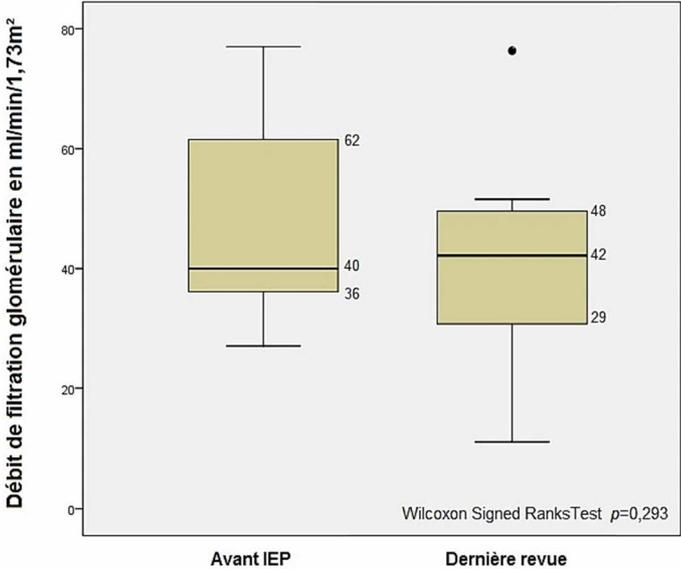


Figure 25 : Evolution du débit de filtration glomérulaire (MDRD) dans le groupe de patients traités par chirurgie ouverte après échec du traitement endoscopique (n=7)

3. Etude analytique des facteurs prédictifs d'échec

Le tableau 2 compare les différentes variables étudiées entre les groupes de patients récidivant (n=15) ou non (n=36) de PNAG après IEP. Concernant la démographie générale, il n'y avait pas de différence de répartition de sexe dans ces 2 échantillons et l'âge au traitement était similaire ($p>0,05$). Le taux de néphropathie de reflux responsable de l'insuffisance rénale était dans les groupes de succès et échec de 8,3% et 20% respectivement, sans différence statistiquement significative ($p=0,343$).

On notait une proportion plus importante de patients présentant une diurèse conservée pré-transplantation dans le groupe succès ($p=0,09$). On y remarquait également un plus faible taux de patients présentant un trouble de la vidange vésicale ($p=0,024$).

Concernant la procédure de greffe rénale, aucune différence n'était mise en évidence entre ces 2 populations concernant le pourcentage d'intervention réalisée par un chirurgien sénior ou la mise en place d'une sonde endo-urétérale double J.

La survenue du 1^{er} épisode de PNAG après greffe était plus précoce dans le groupe de patients récidivant après IEP ($p=0,018$). De la même façon, le nombre d'épisodes par année par patient était plus important dans le groupe échec ($p=0,021$). La répartition des bas et hauts grades radiologiques du reflux étaient similaires dans les 2 populations de même que la présence associée d'un reflux des voies excrétrices natives ($p=1$). D'un point de vue chirurgical, il n'y avait pas de différence significative en terme de durée opératoire ou de volume injecté de Macroplastique® ($p>0,05$) dans les deux groupes. Seule l'expérience du chirurgien réalisant la cure de reflux endoscopique était statistiquement différente, en faveur du groupe succès ($p=0,019$).

Tableau 2 : Comparaison des groupes succès et échec de l'IEP

Population Variable	Succès de l'IEP (n=36)	Echec de l'IEP (n=15)	p-value
Age à la greffe, médiane [IQR]	44,5 [36-56]	51 [30-58]	0,784
Genre: femme (%) / homme (%)	29 (80,56) / 7 (19,44)	14 (93,33) / 1 (6,67)	0,409
Durée de dialyse (mois), médiane [IQR]	18,5 [7,75-32]	20 [12-30]	0,687
Diurèse résiduelle (%)	32 (88,9)	8 (53,3)	0,009
Antécédent de reflux natif (%)	9 (25)	3 (20)	1,000
Nombre de PNAG/ an/ personne [IQR]	0,77 [0,39-1,7]	1,38 [0,93-3,7]	0,021
Délais (mois) [IQR]			
- greffe – 1ère PNAG	17 [5-39,5]	3 [2-18]	0,018
- PNAG 1 ^{er} semestre post-greffe (%)	10 (29,41)	11 (73,33)	0,003
- délais greffe-IEP	21 [9-51]	48 [17-73]	0,058
- UCRM – IEP	3,5 [2-5]	3 [2-5]	0,660
- délais 1ère-2ème PNAG	7 [3-13]	3,5 [1,25-20,25]	0,352
Greffe			
- IMC, médiane [IQR]	24 [22-29]	23 [20-29]	0,519
- séniorisation (%)	23 (71,88)	13 (86,67)	0,461
- durée ischémie froide, médiane [IQR]	17,5 [15,6-21,7]	19,3 [14,5-25,2]	0,520
- Latéralisation FI Gauche (%)	5 (13,89)	6 (40)	0,061
- Vessie fragile (%)	3 (10,34)	4 (33,33)	0,088
- Pose d'une sonde JJ en per-op (%)	12 (34,29)	2 (13,33)	0,179
UCRM			
- bas / haut grade (%)	17 (47,2) / 19 (52,8)	7 (46,7) / 8 (53,3)	1,000
- implantation urétérale large (%) *	14 (63,6%)	5 (50%)	0,699
- reflux natif associé (%)	6 (16,7)	2 (13,3)	1,000
- capacité vésicale Max, médiane [IQR]	500 [475-600]	550 [500-750]	0,266
- vessie de lutte (%)	5 (14,3)	1 (7,7)	1,000
- résidu post-mictionnel (%)	4 (11,1)	2 (14,3)	1,000
IEP			
- IMC, médiane [IQR]	24 [21-30]	26 [22,3-27,8]	0,950
- Trouble de la vidange vésicale (%)	1 (2,78)	4 (26,67)	0,009
- opérateur entraîné (%)	27 (75)	5 (33,33)	0,005
- durée opératoire, médiane [IQR]	13 [10-20]	16 [8,5-26]	0,836
- Nombre de ml utilisés, médiane [IQR]	2,5 [2,5-2,5]	2 [1,5-2,5]	0,233
Créatininémie, médiane [IQR]			
- à 1 mois post greffe	16 [11-19]	13 [11-15]	0,107
- pré traitement	15 [13-20,75]	15 [12-18]	0,884
- à 3 mois de l'IEP	14 [12-18,25]	14,5 [12-22,75]	0,706

* = données disponibles pour 32 patients

Afin d'étudier les critères permettant de prédire l'échec d'une procédure de traitement endoscopique, il a été réalisé une analyse uni- puis multi-variée des variables les plus pertinentes ($p < 0,1$) avec une régression logistique selon modèle de Cox.

Si l'absence de diurèse résiduelle pré-greffe, la présence d'un trouble de la vidange vésicale, l'expérience limitée du chirurgien concernant la réalisation de cette procédure, le nombre d'épisodes de PNAG avant traitement et un délai de survenue précoce (dans les 6 premiers mois post-greffe) sont significativement associés à la récurrence en analyse uni variée, seuls les 3 premiers facteurs étaient statistiquement prédisposant à la récurrence en analyse multi-variée. (Tableau 3)

Tableau 3 : Analyses uni- et multi-variées des facteurs pronostiques d'échec après injection endoscopique sous-urétérale de polydiméthylsiloxane.

Variables	Risque de récurrence de PNAG après IEP	
	Hazard ratio (IC 95%); <i>p</i>	
	Analyse uni-variée	Analyse multi-variée
Diurèse résiduelle: - absence Vs présence	3,851 (1,391-10,661); <0,01	4,507 (1,341-15,154); 0,014
Histoire infectieuse: - nombre PNAG / an / personne - délais de survenue < 6 mois post-greffe Vs > 6mois	1,458 (1,060-2,005); 0,020 4,343 (1,382-13,640); 0,012	- 2,861 (0,788-10,380); 0,109
Greffe rénale : - localisation en FI gauche Vs FI droite - vessie fragile Vs vessie normale	2,775 (0,985-7,813); 0,053 2,768 (0,831-9,218); 0,097	- -
Trouble de la vidange vésicale: - présence Vs absence	7,137 (2,215-23,010); <0,001	8,910 (2,236-35,508); 0,001
Evaluation en UCRM - haut Vs bas grade	1,371 (0,494-3,801); 0,544	-
Traitement endoscopique - délais entre greffe et IEP - opérateur peu entraîné Vs opérateur entraîné	0,989 (0,974-1,005); 0,166 3,652 (1,247-10,696); 0,018	- 7,235 (1,750-29,913); 0,006

Afin d'essayer de définir un algorithme de prise en charge des patients présentant un RVUG, un score de risque de récurrence a été établi en attribuant, pour chaque patient, 1 point par variable associée de façon indépendante à la survenue d'un nouvel épisode de PNAG après IEP (score de 0 à 3). On observait alors une différence significative du taux de succès selon le niveau de risque de chaque cas. Ainsi le taux de survie sans récurrence était pour le niveau 0 de 100% à 1 an et à 2 ans, pour le niveau 1 de 63,1% à 1 an et 50,5% à 2 ans et pour le niveau 2 de 14,3% à 1 an et à 2 ans (Figure 26). Aucun patient dans cette série ne présentait les 3 facteurs pronostiques négatifs.

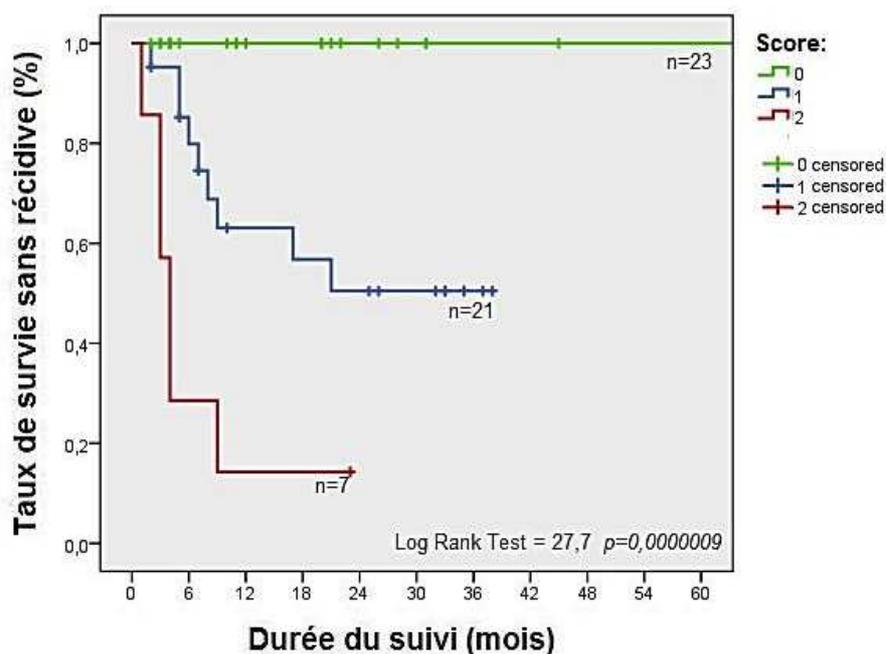


Figure 26 : Survie sans récurrence de PNAG en fonction du score établi à partir des 3 facteurs de risque de récurrence (n=51)

Enfin, si on s'intéressait uniquement aux 2 facteurs liés au patient que sont l'absence de diurèse résiduelle pré-greffe et les troubles de vidange vésicale, il a été calculé un score propre de risque de récurrence (à 3 niveaux : 0,1,2). Dans ce cas, il

existait, pour un même score, une différence significative ($p=0,001$) dans la survie sans récurrence de PNAG après IEP selon que le chirurgien soit entraîné à cette procédure ou non (Figure 27 – Tableau 4).

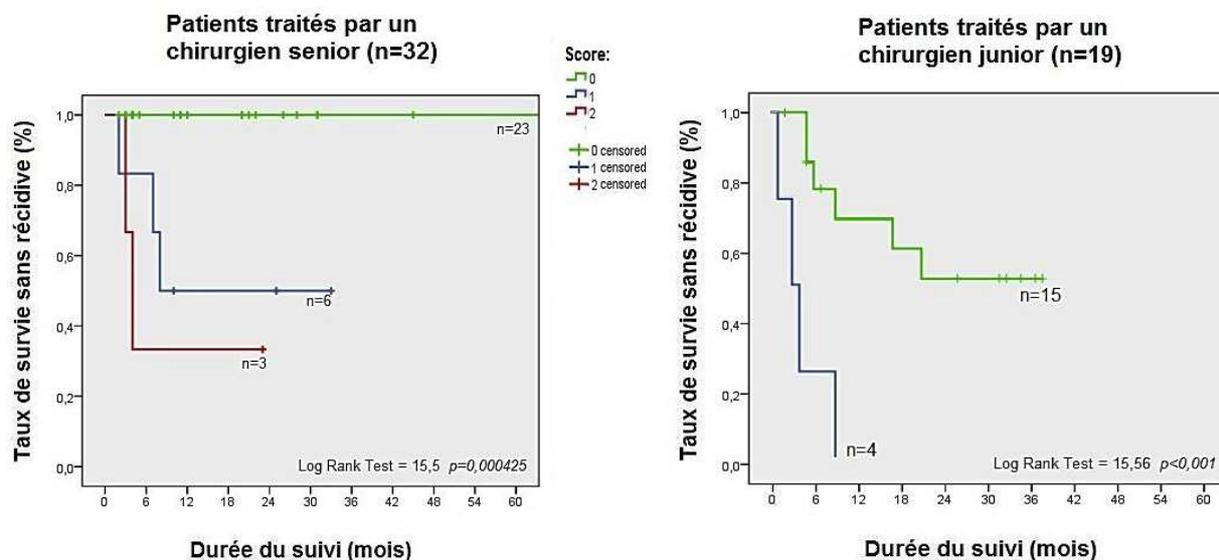


Figure 27 : Survie sans récurrence de PNAG en fonction du score de risque de récurrence du patient et du statut de l'opérateur.

Tableau 4 : Taux de survie sans récurrence de PNAG selon le score de risque et le statut de l'opérateur

STATUT DU CHIRURGIEN	SCORE	DELAI DE SUIVI POST TRAITEMENT ENDOSCOPIQUE		
		6 mois	1 an	2 ans
SENIOR (n=32)	0 (n=23)	100 %	100 %	100 %
	1 (n=6)	77,9 %	69,3%	51,9%
	2 (n=3)	33,3 %	33,3 %	33,3 %
JUNIOR (n=19)	0 (n=15)	83,3 %	50 %	50 %
	1 (n=4)	25 %	25 %	25 %
	2	-	-	-

E. DISCUSSION

Ce travail consistait à évaluer l'impact du traitement endoscopique du RVUG sur la survenue des épisodes de pyélonéphrite du transplant. De 2000 à 2012, 48 patients présentant un total de 51 RVUG responsables de PNAG récidivantes ont bénéficié d'une injection de Macroplastique™ en 1^{ère} intention. L'incidence du reflux symptomatique dans notre série (4,8%) était comparable à celle de Mallet et al.^[36] (3,7% pour 408 patients transplantés). Si la prise en charge endoscopique du reflux primitif de l'enfant a été bien étudiée, peu de travaux concernent son évaluation sur le RVU du Greffon ^[24,35-47]. Le tableau 5 résume nos résultats et ceux des séries dédiées à la population de patients greffés.

Tableau 5 : Résumé des principales caractéristiques des séries de traitement endoscopique du reflux du greffon

Critères Séries	Bio-matériel	Nombres de RVUG/greffés	Sexe F/H (%)	Age moyen (± DS ou marges)	Nbre de succès clinique (%)	Taux de succès clinique par grade (/ nombre patients traités)	Nombre moyen (± DS) de PNAG/pers/an avant Vs après TTT	Correction du RVUG en UCRM après 1 - plusieurs TTT	Suivi moyen en mois (± DS ou extrêmes)
Notre série	Macroplastique™	51 / 48	83 / 17	50 (±14,8)	36 (70,8%)	I (75% /4) / II (70% /20) III (67%/21) IV (100%/5) V (0%/1)	1,48 (±1,4) Vs 0,39 (±0,8)	-	28 (±19,7)
Melquist & al. (2012) [46]	Deflux®	12 / 12	75 / 25	45,7 (-)	-	III (-/-) / IV (-/-) / V (-/-)	1,5 (-) Vs 0,85 (-)	-	20,2 (-)
Song et al. (2011) [24]	Macroplastique™	19 / 19	91 / 9	50,6 (±1,4)	12 (63,2%)	I (50% /2) / II (33% /3) III (75% /8) / IV (67% /8)	1,34 (-) Vs 0,21 (-)	-	< 12
Antonopoulos & al. (2011) [43]	Durasphere®	8 / 8	62 / 38	38,8 (±13,8)	6 (75%)	II (100% /1) III (50% /4) / IV (100% /3)	-	25 %	22,3 (±16,1)
Yucel & al. (2010) [42]	Deflux®	26 / 26	54 / 46	32,2 (15-55)	-	I (-/2) / II (-/8) III (-/ 10) / IV (-/ 8)	-	54 %	-
Pichler & al. (2010) [45]	Deflux®	19 / 19	84 / 16	48 (19-78)	-	I (-/ 8) / II (-/ 5) / III (-/ 12) / IV (-/ 2)	3 (±3,4) Vs 1 (±1,1)	58 % - 79%	6,5 (2-19)
Romero & al. (2010) [44]	Deflux®	9 / 7	86 / 14	62 (46-73)	6 (86%)	II (-/ 1) III (-/ 8)	-	20 %	5 (2-9)
Vermulakonda & al. (2010) [41]	Deflux®	11 / 11	55 / 45	8 (3-16)	10 (91%)	-	-	55 %	-
Williams & al. (2008) [40]	Deflux®	9 / 8	75 / 25	11,6 (7-19)	9 (100%)	II (100% /1) III (100% /4) / IV (100% /4)	- Vs 0	44 %	17,3 (9-26)
Seifert & al. (2008) [38]	Deflux®	4 / 4	100 / 0	51,3 (±13,9)	3 (75%)	II (100% /1) III (67% /3)	-	50 % - 100%	29 (16-38)
Joshi & al. (2004) [47]	Contingen®	9 / 9	78 / 22	-	6 (67%)	II (- /8) III (- /3)	-	67 %	12 (-)
Latchamsetty & al. (2003) [37]	Contingen®	7 / 7	-	47,3 (26-67)	-	II (- /1) III (- /4) / IV (- /2)	-	0 %	2
Mallet & al. (2003) [36]	Polytef®	15 / 15	73 / 27	41,9 (±12,8)	12 (80%)	II (- /4) III (- /8) / IV (- /5)	-	x – 53 %	25 (±16,7)
Cloix & al. (1993) [35]	Polytef®	21 / 21	52 / 48	37 (17-60)	-	II (- /2) III (- /12) / IV (- /4)	-	29 %	11 (1-60)

1. Taux de succès de l'IEP :

Le critère de jugement de l'efficacité de l'IEP était dans ce travail l'absence de récurrence de PNAG. Le taux global de succès de notre série est de 70,6% avec un suivi moyen de 25,75 (\pm 19,6) mois. Ce résultat est comparable aux 63,2% de succès observés par Song et al. [24] après IEP chez 19 patients pour un suivi inférieur à 12 mois. Les taux de succès cliniques rapportés par 4 études [38,40,41,44] évaluant les injections endoscopiques de Deflux® étaient de 75% à 100%. Ceux retrouvés par les 3 équipes [36,37,43] utilisant des biomatériaux qui ne sont plus utilisés (Polytef®, Durasphere® et Contigen®) variaient entre 67% et 80%. La comparaison de ces résultats avec les nôtres est délicate en raison de séries inhomogènes (en termes d'âge moyen et de suivi) et de faibles effectifs.

Nous avons observé sur l'ensemble de notre population d'étude une réduction hautement significative ($p < 0,001$) du nombre de PNAG/année/patient après IEP (0,0001 EIQ [0-0,38] Vs 0,95 EIQ [0,49-2,12]). Deux autres études rapportaient une amélioration de cet indice après traitement endoscopique par Macroplastique™ [24] (0,21 Vs 1,34) et par Deflux® [45] (0,85 Vs 1,5).

Si l'on s'intéresse au taux de succès clinique en fonction du grade du reflux, nous retrouvons dans notre série une bonne efficacité de l'IEP pour 75% des RVUG de grade I, 70% de grade II, 66,7% de grade III et 100% de grade IV.

Aucune conclusion ne peut être tirée sur l'échec de l'unique RVUG de grade V rapporté ici. Il n'a pas été retrouvé d'autres cas de traitement endoscopique pour reflux de grade V dans les séries dédiées au RVUG et la question d'un biais de sélection peut se poser. Certaines équipes préfèrent proposer une correction chirurgicale de 1^{ère} intention dans le traitement des reflux primitifs de grade V de l'enfant [83]. En effet, si

les taux de succès radiologique de l'injection endoscopique du Macroplastique™ et du Deflux® sont évalués entre 50% et 100% dans ces séries [84,85], elles ne concernent que de faibles effectifs (variant de 2 à 11). Après échec de réimplantation, Kitchens et al. [86] rapportent la correction radiologique d'un reflux secondaire de grade V pour 3 enfants chez qui un traitement endoscopique avait été secondairement réalisé sans préciser l'évolution clinique des patients.

Les taux de succès cliniques, en terme de prévention de récurrence de PNAG, observés dans notre étude sont similaires pour les reflux de bas grade (BG) et de haut grade (HG) avec respectivement 70,8% et 70,4%. Ces résultats sont comparables à ceux de Song et al.[24] concernant les Hauts Grades (71,4% de succès pour 14 patients) mais semblent meilleurs dans notre série pour les Bas Grades (70,8% Vs 40%). Ce contraste est probablement expliqué par la différence d'effectif pour ce sous-groupe entre nos 2 populations (24 Vs 5). Lorsque l'on calcule les taux moyen de succès pour les études d'Antonopoulos et al.[43], Williams et al.[40] et Seifert et al.[38] (pour lesquelles les résultats cliniques en fonction du grade étaient disponibles), on obtient des taux de succès de 100% pour les bas grades (n=3) et de 83,3% pour les hauts grades (n=18). Les différences d'effectifs ne permettent pas de comparer de façon fine les résultats de ces séries avec la nôtre, néanmoins, elles semblent confirmer nos constatations, à savoir que le traitement endoscopique diminue significativement le risque de survenue des PNAG dans la population de RVUG de grades III et IV. Dans notre étude, la présence d'un RVUG préopératoire de haut grade n'influe pas sur la survenue d'une récurrence d'infection urinaire fébrile après traitement endoscopique. Cette analyse, a déjà été réalisée dans le cadre de la prise en charge du reflux primitif de l'enfant, et plusieurs auteurs retrouvaient les mêmes conclusions :

- Pour Traxel et al. ^[86], les grades IV et V n'étaient pas plus à risque de récurrence de PNA post traitement endoscopique (p=0,8),
- Chi et al. ^[87], Sedberry-Ross et al. ^[88] et Hunziker et al. ^[89] ne retrouvaient pas de différence de répartition des grades de RVU dans les groupes avec et sans récurrence de PNA post injection (respectivement p=0,94, p=0,4, p=0,805)

Récemment, Dwyer et al. ^[90], évaluaient la survenue de récurrence infectieuse après injection endoscopique de Deflux chez 106 patients traités pour reflux primitif et rapportaient une corrélation entre le risque de récurrence infectieuse et le grade préopératoire du reflux (2,2 IC 95% [1,3-3,6]). Cependant, le faible nombre d'échecs cliniques du traitement endoscopique (n=4) nous incite à pondérer cette interprétation de l'impact du grade.

Notre étude confirme, dans la population de patients greffés, les données de la littérature disponible sur le reflux primitif, à savoir, l'efficacité de l'IEP de 1^{ère} intention comme traitement du RVUG symptomatique sur la survenue des épisodes de PNAG et ce, indépendamment du grade.

2. Evaluation radiologique de l'IEP :

Si l'objectif de l'IEP est la prévention de la récurrence de PNG, la vérification de la correction anatomique du reflux vésico-urétéral par cystographie rétrograde est cependant le moyen d'évaluation du traitement endoscopique le plus répandu dans la littérature. Dans notre étude rétrospective, l'UCRM était réalisée dans 80% des cas de récurrence infectieuse et n'avait été contrôlée que dans 8,3% des cas dans le groupe succès.

Il n'est plus réalisé dans notre centre, comme pour de nombreuses équipes [24,95], de contrôle radiologique systématique en post-opératoire après IEP en l'absence de récurrence infectieuse ou d'altération de la fonction rénale (non expliquée par une étiologie immunologique ou médicamenteuse). La iatrogénie infectieuse potentielle de ce geste rapportée dans la littérature atteint jusqu'à 20% [57,91] et est d'autant plus redoutée qu'elle est associée à une population sous traitement immunosuppresseur.

De plus, la réalisation d'une seule UCRM en période post-opératoire n'est pas prédictive, en cas d'absence de reflux résiduel, d'une correction anatomique pérenne à long-terme chez les patients asymptomatiques comme chez les patients présentant une récurrence infectieuse. En effet, Dodat et al. [92] et Lee et al. [93] lors d'études par UCRM systématique de 590 IEP et 150 injections de Deflux® respectivement pour reflux primitif, avec correction radiologique, rapportaient à 1 an des taux de récurrence de 8,7% et 26%. Par ailleurs, Coletta et al. [94], Sedberry-Ross et al. [88] et Chi et al. [87] montrent, après succès radiologique initial post-traitement endoscopique, une récurrence du reflux pour 31% à 92% des patients présentant de nouveau une infection urinaire fébrile.

- En outre, la corrélation entre la persistance cystographique d'un reflux post IEP et le risque de survenue d'un nouvel épisode de pyélonéphrite n'est pas clairement établie [95]. Dwyer et al. [90] ne mettaient pas en évidence d'impact de la persistance radiologique du reflux sur la récurrence infectieuse après traitement endoscopique ou chirurgicale pour 316 enfants présentant un reflux primitif (OR 1,8 [0,3-3,3]). Cette situation n'est pas isolée dans la littérature dédiée au reflux du greffon où l'on observe une inadéquation entre le taux de succès clinique (67% à 100% des cas selon les séries) et la correction radiologique du RVUG (25% à 67%) [36-38-43-44]. La question de la prise en charge des patients asymptomatiques chez qui il persiste un reflux

radiologique se pose. Celle-ci est d'autant plus justifiée en regard de la morbidité potentielle d'un retraitement alors que l'objectif de prévention des infections (sources de cicatrices parenchymateuses et de dégradation du greffon) a été atteint. Dans notre série, un patient asymptomatique a été traité par réimplantation pour reflux radiologique persistant et a présenté une complication post-opératoire nécessitant une ré-intervention.

- Enfin, le délai médian précoce de survenue des PNAG (seul critère clinique influant sur la décision thérapeutique) en cas de récurrence post- IEP est dans notre série de 9 mois (EIQ: [8-12]). Cet intervalle de temps est compatible avec les délais de survenue de récurrence de l'étude de Song et al. [24]. La majorité des études évaluant radiologiquement la correction anatomique après IEP ont un délai de réalisation de l'UCRM entre 3 mois et 1 an [24,35-47,84,92,93], délai pour lequel 75% des récurrences infectieuses étaient rapportées dans notre série. Si l'impact d'une évaluation systématique de l'IEP par UCRM n'apparaît pas informative chez le patient asymptomatique, le pourcentage élevé de reflux persistant de grade \geq II dans notre groupe échec (75%) confirme l'intérêt de notre réévaluation cystographique systématique en cas de récurrence infectieuse, comme pour d'autres équipes [24,96,97].

3. Morbidité de l'IEP :

Il n'a pas été observé dans cette série d'insuffisance rénale aiguë obstructive après 51 procédures d'IEP. L'innocuité était similaire à celle de l'étude de Song et al. [24], pour un nombre total (si l'on tient compte des injections multiples) de 23 traitements. Sur uretères natifs, Serrano et al. [98] rapportaient une obstruction urétérale pour 2 des 455 reflux traités par polydiméthylsiloxane. L'obstruction post

traitement endoscopique du RVUG a été décrite 2 fois après injections de Deflux® par l'équipe de Pichler ^[45] et 1 fois par Seifert et al. ^[38] (soit 3,4% du nombre de patients traités pour RVUG dans la littérature). Mallet et al ^[36] observaient une obstruction après 20 traitements par PTFE. La iatrogénie était expliquée pour les 2 cas de Pichler par une réaction inflammatoire, avec régression spontanée en une semaine après l'ablation du drainage par pyélostomie ou endoprothèse. Les 2 autres patients ont nécessité une reprise chirurgicale pour dilatation endoscopique du néo-méat ^[36] et anastomose pyélo-urétérale ^[38] en raison d'une obstruction prouvée par l'étude anatomopathologique. Aucune difficulté opératoire induite par l'injection et aucune conséquence fonctionnelle sur le greffon n'ont été rapportées pour ces patients ou pour ceux des autres séries ayant bénéficié d'une chirurgie de rattrapage après échec radiologique du traitement endoscopique.

La chirurgie d'anastomose pyélo-urétérale utilisant l'uretère natif intéresse une région anatomique située à distance du néo-méat. Sa réalisation en seconde intention n'est donc pas perturbée par une tentative de traitement endoscopique préalable. Sur uretère natif, Elmore et al. ^[99], Chertin et al. ^[100] et Moreira-Pinto et al. ^[101] lors d'études évaluant les résultats d'une réimplantation de type Lich-Gregoir après traitement endoscopique (pour un nombre total de 97 patients), indiquaient que la chirurgie n'avait pas été rendue plus complexe par la présence d'un implant.

Dans notre série, la comparaison à 3 mois des créatininémies des patients traités par injection endoscopique par rapport à la créatininémie pré-IEP ne montrait pas d'impact négatif sur le fonctionnement du greffon tout comme l'observaient Pichler et al ^[45].

Il n'a pas été mis en évidence d'altération de la fonction rénale lors de la dernière revue des patients pour qui un traitement chirurgical avait été secondairement proposé après récurrence de PNAG sur RVUG contrairement à celle des patients sans retraitement. Cette donnée indique qu'il n'y a pas d'impact négatif d'un échec d'IEP sur le fonctionnement du greffon en cas de réalisation d'une chirurgie de « rattrapage » dans un délai raisonnable (ici, 9,5 mois \pm 3,7) et après un nombre limité de PNAG. Cela implique la nécessité d'une réévaluation clinique et radiologique rapide dès la survenue d'une récurrence infectieuse afin d'envisager une deuxième ligne de traitement.

Dans notre étude, la survenue d'une obstruction urétérale post-IEP n'a pas été observée. Cette complication potentielle connue de la littérature ne semble cependant pas hypothéquer la possibilité de réalisation ultérieure d'un traitement chirurgical (quelle que soit sa technique) en cas de récurrence de PNAG. De plus, le fonctionnement du greffon n'est pas altéré en cas d'échec d'une tentative d'IEP si une chirurgie de réimplantation urétérale est secondairement envisagée. La simplicité d'exécution et l'innocuité de l'IEP légitiment sa place en traitement de 1^{ère} intention du RVUG symptomatique.

4. Emergence de facteurs prédictifs d'échec :

Afin de préciser dans notre population les facteurs prédictifs de récurrence de PNAG après IEP, nous avons comparé entre les groupes succès et échec plusieurs variables rapportées dans la littérature.

La comparaison de nos résultats avec ceux des études se rapportant au reflux du greffon est rendue difficile par le fait qu'une seule d'entre-elles ^[36] analysait, sur une

série de 15 patients, les facteurs prédictifs d'échec du traitement endoscopique. De plus, son critère de définition de succès était purement radiologique.

Nous n'avons pas observé d'influence du sexe sur la survenue de PNAG post traitement. La majorité de nos patients étaient de sexe féminin (83% Vs 17%) ce qui était également rapporté dans les séries dédiées au RVUG [24,35-46]. Ce sexe ratio est probablement lié à la plus grande incidence d'infection urinaire basse non fébrile dans la population féminine globale.

Le taux de PNAG/année/patient pré-IEP était significativement plus élevé en analyse univariée dans le groupe échec que dans le groupe succès ($p=0,021$). La même constatation était réalisée par Mallet et al. [36] après traitement par Polytef®. Ce critère n'a pas été mis en évidence comme facteur de risque de récurrence de PNAG en analyse multivariée dans notre série, cependant Sedberry-Ross & al. [88] et Traxel & al. [86] l'ont identifié comme facteur indépendant de survenue d'infection urinaire fébrile après traitement du reflux primitif chez l'enfant ($p=0,04$ et $p=0,03$ respectivement).

L'absence de diurèse résiduelle pré-greffe dans notre série était associée en analyse multivariée à une probabilité 4,5 fois plus grande de récurrence après IEP ($p=0,014$). Inoue et al. [102] et Martin et al. [103] avaient montré une relation entre la durée de dialyse pré-greffe, la capacité vésicale et le risque de survenue de RVUG après transplantation. La diminution de la diurèse résiduelle pré-greffe induit une perte de l'expansion vésicale et des phénomènes de fibrose pouvant altérer les capacités contractiles et de compliance modifiant le régime de pression intra-vésicale. Si pour Serrano et al. [104] les vessies déshabitées retrouvent une capacité et une compliance proches de la normale rapidement après la greffe, elles rendent néanmoins la réalisation de l'anastomose urétéro-vésicale difficile et potentiellement moins efficace

en terme de mécanisme anti-reflux. Lee et al.^[105] et Sha et al.^[106] retrouvaient une correction radiologique après traitement de respectivement 12 sur 17 et 16 sur 22 reflux chez des patients présentant un trouble de la compliance vésicale. Cependant, ils ne précisent pas leur évolution en termes de récurrence infectieuse. La diurèse résiduelle pré-greffe conditionne la qualité fonctionnelle de la vessie et dans notre étude était impliquée dans la réussite de l'IEP en prévention des PNAG.

Les troubles de la vidange vésicale étaient le second facteur lié au patient, prédictif de récurrence de PNAG après IEP retrouvé dans notre série (OR 8,910 [2,236-35,508] $p=0,001$). Ils concernaient 26,7% des patients du groupe échec contre 2,6% du groupe succès. Si peu d'études ont évalué le traitement endoscopique du reflux chez les adultes présentant un trouble de la vidange vésicale, plusieurs auteurs ont retrouvé un lien entre les troubles de vidange du bas appareil urinaire et la survenue de pyélonéphrites après traitement endoscopique pour reflux primitif. Ainsi Traxel et al.^[86] mettaient en évidence un risque de récurrence infectieuse augmenté de 3,3 fois ($p=0,001$) dans une série de 311 patients. Sedberry-Ross et al.^[88] et Chi et al.^[87] observaient une fréquence plus importante de ces troubles dans les groupes de patients présentant de nouveau des infections (75 % vs 39% et 79% Vs 21% respectivement). Enfin Colleta et al.^[94] rapportaient un risque de récurrence tardive 2,7 fois supérieur ($p=0,0082$) en cas de troubles de vidange associés et préconisaient une surveillance prolongée pour ces patients après un contrôle négatif lors de l'UCRM réalisée entre 3 et 5 mois post-injection. La mise en évidence de ce facteur comme élément pronostique majeur implique la nécessité d'une évaluation clinique plus fine des habitudes mictionnelles des candidats à un traitement endoscopique. L'utilisation systématique des outils d'évaluation des troubles du bas appareil (score IPSS, débimétrie, mesure du résidu post-mictionnel) en consultation permettrait d'améliorer

leur dépistage. Cette évaluation peut toutefois être délicate voire impossible en consultation pré-greffe si la diurèse résiduelle est très faible. En cas de trouble de la vidange vésicale, par exemple en cas d'obstruction sous vésicale (Hypertrophie Bénigne de Prostate (HBP), sténose urétrale), il existe un rôle favorisant de la dysurie elle-même sur la survenue du reflux et des infections. En effet le régime de pressions vésicales élevées, cause de vessie de lutte, de diverticules vésicaux, peut également représenter un obstacle au bon fonctionnement du montage chirurgical anti reflux. Un de nos patients (avec une diurèse résiduelle négligeable avant transplantation) a dû bénéficier après la greffe d'une résection trans-urétrale de prostate (RTUP) dans le même temps que l'IEP. La réalisation d'une débimétrie urinaire systématique en post-greffe (lors de la consultation à 1 mois pour retrait de la sonde double j par exemple) avec mesure du résidu post-mictionnel, pourrait permettre de dépister et de traiter un trouble de la vidange vésicale parfois non exprimé par le patient. L'examen urodynamique, plus invasif, ne serait réalisé qu'en seconde intention dans certains cas (dyssynergie vésico-sphinctérienne). Certains auteurs comme Errando et al.^[107,108] proposaient même la réalisation d'un bilan urodynamique avant transplantation chez les patients ayant une diurèse pré-greffe inférieure à 300ml/jour, ayant des antécédents de RVU ou des signes fonctionnels urologiques (obstructifs et/ou irritatifs).

Lorsque nous avons comparé les paramètres "techniques" liés au geste endoscopique, nous n'avons pas retrouvé de durée opératoire ou de volume de Macroplastique™ utilisé supérieurs dans le groupe échec. Les données de la littérature concernant l'impact du volume utilisé sont discordantes. Si Kirsch et al.^[65] ne mettent pas en évidence d'impact du volume utilisé sur la correction du reflux,

certain auteurs décrivent un cut-off au-delà duquel le taux de succès serait augmenté (0,8 ml pour le Deflux®) ^[109]. Yucel et al. ^[110] observaient paradoxalement un taux d'échec majoré en cas d'utilisation quantitative plus importante de bio-matériel. Cette dernière refléterait pour les auteurs une difficulté à la réalisation de la correction endoscopique. Ils rapportaient également une corrélation entre l'aspect endoscopique satisfaisant de la correction de l'orifice méatique et la résolution du reflux ^[111]. Nous n'avons pas observé dans notre série de lien entre l'évaluation endoscopique de la correction en fin de procédure et la survenue de PNAG post-IEP. L'aspect post injection du méat en endoscopie ne permettrait pas de juger réellement de la modification engendrée sur le trajet intra-mural de l'uretère pour Higham et al. ^[112], d'autant plus qu'il peut exister une migration secondaire de l'implant ^[113].

Le seul facteur prédictif d'échec indépendant lié à l'intervention retrouvé dans notre série est l'expérience limitée du chirurgien (OR 7,2 (p=0,006)). Ce facteur a également été rapporté par Dave et al.^[109] (p=0,025) et Lorenzo et al.^[114] (p=0,014) lors d'études évaluant la correction radiologique d'un reflux primitif après traitement endoscopique chez 126 et 351 patients. Il convient néanmoins de préciser que la définition de l'expérience du chirurgien était, pour le 1^{er} auteur, établie à partir d'un nombre de procédures réalisées alors que pour le second les critères qualifiant l'expérience du chirurgien n'étaient pas exprimés. Récemment, Bauschard et al.^[68] conscients de l'importance de ce paramètre publiaient une méthode de formation et de simulation au traitement endoscopique du reflux primitif à l'aide d'outils multimédia.

Notre étude indiquait donc que 3 facteurs apparaissaient déterminants dans la survenue d'un échec lors du traitement endoscopique du RVUG : la présence d'une diurèse résiduelle pré-greffe, l'expérience limitée du chirurgien et la présence d'un trouble de la vidange vésicale. Si le premier facteur est difficilement modifiable,

l'évaluation et la modification des 2 autres peut significativement et indépendamment du grade du reflux diminuer le risque d'apparition d'une nouvelle PNAG. Le score établi avec ces 3 facteurs, puis avec les facteurs liés au patient si l'on considère que l'injection est réalisée par un opérateur entraîné est un outil prédictif intéressant. Certains facteurs qui semblaient significatifs en analyse univariée (délai de survenue du 1er épisode de PNAG après greffe, ou leur nombre) perdaient leur « influence statistique » en analyse multivariée.

5. Stratégie de prise en charge en fonction des facteurs de risque

d'échec :

Chez les patients présentant respectivement 0, 1 et 2 de ces facteurs de risques indépendants que sont l'absence de diurèse résiduelle et un trouble de vidange vésicale non ou mal équilibré et sans possibilité de traitement ultérieur, les chances de succès de l'IEP à 2 ans (équivalent au taux de survie sans récurrence de PNAG), étaient de 100%, 50% et 33,3%.

Se posent alors deux questions :

1) la question de la prévention du reflux lors de la transplantation chez les patients identifiés comme à risque de RVUG et d'échec de l'IEP.

L'absence de diurèse résiduelle et la présence d'un trouble de vidange vésicale font le lit d'une paroi vésicale de mauvaise qualité, et donc d'une anastomose urétéro-vésicale difficile, avec un risque plus important de procédé anti-reflux non efficient.

De plus, pour les patients présentant ces 2 facteurs de risque dans le sous-groupe de greffés opérés par un chirurgien sénior (9,4%), le taux d'échec après IEP était

de 66,7% à 6 mois et 1 an. Dans ce cas, un traitement de seconde ligne par anastomose pyélo-urétérale leur était proposé. Il paraît légitime de poser la question de l'intérêt chez ces patients de la réalisation d'une anastomose pyélo-urétérale d'emblée, lors de la transplantation, plutôt que d'une réimplantation urétéro-vésicale. Cette anastomose pyélo-urétérale « d'emblée » est bien entendu nettement plus aisée techniquement que celle réalisée plusieurs mois après la transplantation, dans des conditions de reprise chirurgicale souvent difficiles (fibrose, inflammation). Certaines équipes ^[56] réalisent déjà une anastomose utilisant les uretères natifs non reflnants (évalués lors de l'UCRM pré-greffe) de 1^{ère} intention lors de la greffe et observent un taux de réintervention pour complications graves moins importants ($P < 0,05$), mais également un taux de reflux sur greffon nul ou quasi nul. Faenza et al. ^[115] sur une série de 359 greffes consécutives avec anastomose urétéro-urétérale initiale ne mettent en évidence aucun RVUG.

On pourrait ainsi proposer dans l'évaluation pré-greffe, tout comme il existe pour l'analyse de la faisabilité des anastomoses vasculaires, un volet concernant l'anastomose urinaire. En fonction des résultats de l'UCRM pré-greffe, de l'examen clinique, débitométrique et de la réalisation d'un calendrier mictionnel par le candidat à une transplantation, le choix d'une technique d'anastomose pourrait être précisé. La figure 28 est un exemple d'algorithme que nous pourrions proposer à l'avenir. La validation de ce type d'arbre décisionnel nécessiterait une évaluation par des travaux ultérieurs. Une étude multicentrique pourrait apporter un effectif plus important afin de préciser l'impact des facteurs péjoratifs retrouvés et d'affiner le score prédictif d'échec en leur associant un coefficient propre.

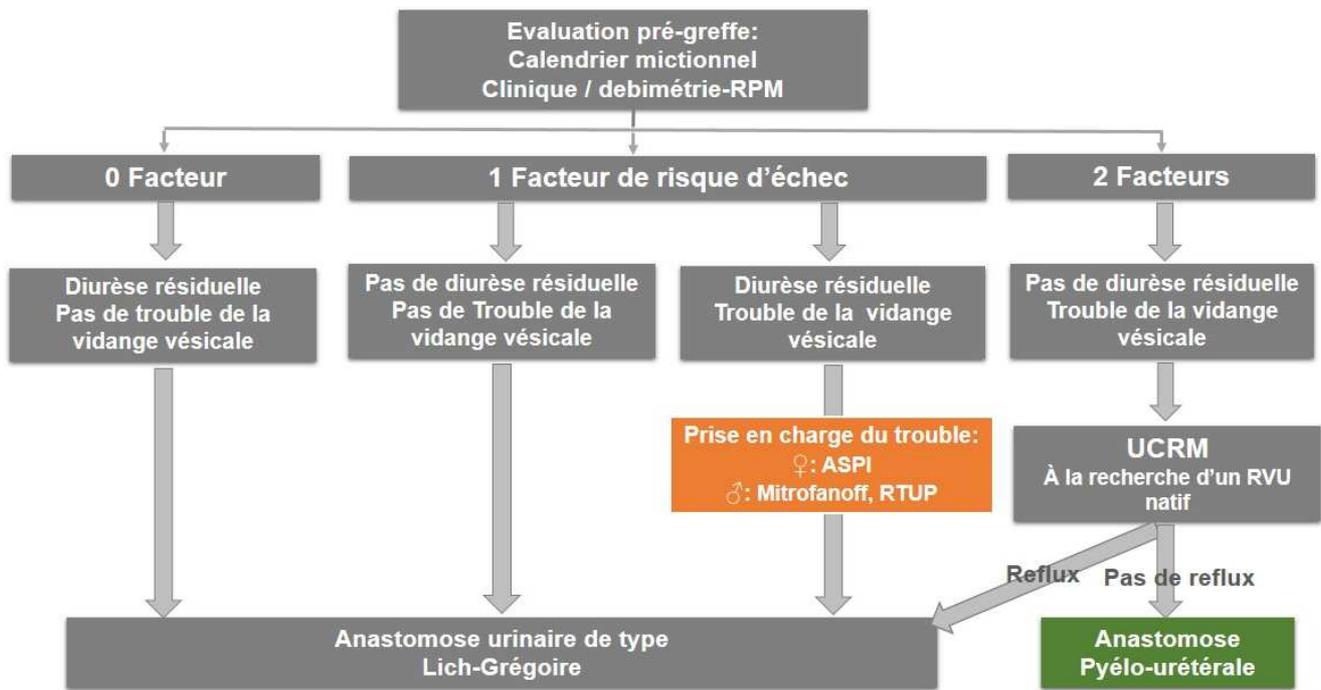


Figure 28 : Arbre décisionnel d'évaluation pré-greffe de l'anastomose urinaire

ASPI : Auto-Sondage Propre Intermittent, RTUP : Résection Trans-Urethrale de Prostate

2) Quelle stratégie adopter en cas d'échec d'une IEP ? La faible morbidité du traitement endoscopique du RVUG fait qu'en cas d'échec d'une première procédure, plusieurs équipes proposent, comme pour la prise en charge du reflux primitif, un deuxième essai d'IEP avant d'envisager un traitement chirurgical classique [24-36-38-45]. Mallet et al.^[36], dans leur série de 15 patients, réalisaient pour 4 d'entre eux 2 injections et même pour un cas une 3^{ème} procédure. Le délai moyen entre les injections était de 7,25 mois. Les patients « radiologiquement » améliorés n'avaient pas bénéficié d'un nombre supérieur d'injection (1,3 en moyenne contre 1,6 dans le groupe échec, $p=0,37$). Pour d'autres auteurs, il existait un bénéfice d'un 2^{ème} traitement endoscopique, en terme de correction anatomique du RVUG, après échec d'une 1^{ère} tentative. Pichler et al.^[45] sur une série de 19 patients obtenaient un taux de succès de 57,9% après une 1^{ère} injection de Deflux et 78,9% après une seconde. Song et al. ^[24] dans une série de 19 patients, où le critère

d'évaluation du traitement était clinique, rapportait l'absence de récurrence de PNAG après une 2^{ème} injection pour 2 des 4 patients re-traités et augmentait donc le taux de guérison de 52% à 63%. Seifert et al.^[38] obtenaient pour leurs 4 patients traités (dont 2 avec 2 procédures) une correction radiologique du reflux dans 100% des cas et n'observaient plus d'infection chez les patients ayant bénéficié de 2 injections. De la même manière, Bar-Yosef et al.^[116] après 26 injections endoscopiques de rattrapage pour échec de réimplantation urétéro-vésicale (pour traitement de reflux primitif) observaient une amélioration du taux de correction de 71% à 83% en cas de seconde procédure. Les facteurs prédictifs d'échec décrits dans notre série et nous permettant d'établir un score, n'étaient pas mentionnés dans ces études. Nous avons observé un taux supérieur de succès pour les patients ayant un faible score de facteurs prédictifs d'échec.

Il a parallèlement été constaté un taux de complication post-chirurgie de réimplantation de 42,8%. On peut concevoir qu'une 2^{ème} injection, si elle est réalisée par un opérateur entraîné et accompagnée de la prise en charge d'un éventuel trouble de la vidange vésicale, permettrait pour certains patients d'éviter une chirurgie complexe de cure de RVUG et sa morbidité associée. Les résultats d'un 2^{ème} traitement par IEP en terme d'efficacité sont à évaluer sur des effectifs supérieurs à ce qui est disponible dans la littérature actuellement. De même l'éventuel retentissement sur le fonctionnement du greffon du délai induit par l'échec d'une seconde injection avant chirurgie de réimplantation doit être précisé.

L'impact sur la récurrence des épisodes de PNAG d'une cure chirurgicale de RVUG a également été peu évalué. Aussi, Krishnan et al.^[33] retrouvent, sur une série de 16 patients, un taux de succès clinique de 75% après traitement d'un RVUG de grade moyen 3,2 par augmentation du trajet sous muqueux sans résection de

l'anastomose entre l'uretère du greffon et la muqueuse vésicale pour un suivi moyen de 3,6 ans. Récemment, une étude menée par Dinckan^[96] mettait en évidence un taux de succès clinique de 87,7% après 60 prises en charge chirurgicales (30 réimplantations urétéro-vésicales et 30 anastomose avec utilisation de l'uretère natif ipsi-latéral). Notre série n'est pas directement comparable à cette dernière. En effet, les nombres de reflux de grades IV et V étaient proportionnellement plus importants dans leur cohorte de patients. De plus, les patients présentant un trouble de la vidange vésicale étaient exclus et aucune information concernant l'expérience du chirurgien ou l'existence d'une diurèse résiduelle pré-greffe n'était disponible.

La majorité des équipes réalisent un ou plusieurs essais de traitement endoscopique en 1^{ère} intention et réservent le traitement chirurgical aux échecs de ceux-ci ^[36,41,96,117]. La réalisation d'une étude prospective multicentrique comparative permettrait de préciser la place de chaque technique dans un algorithme décisionnel qui reste à évaluer mais qui pourrait être celui proposé ci-dessous (Figure 29).

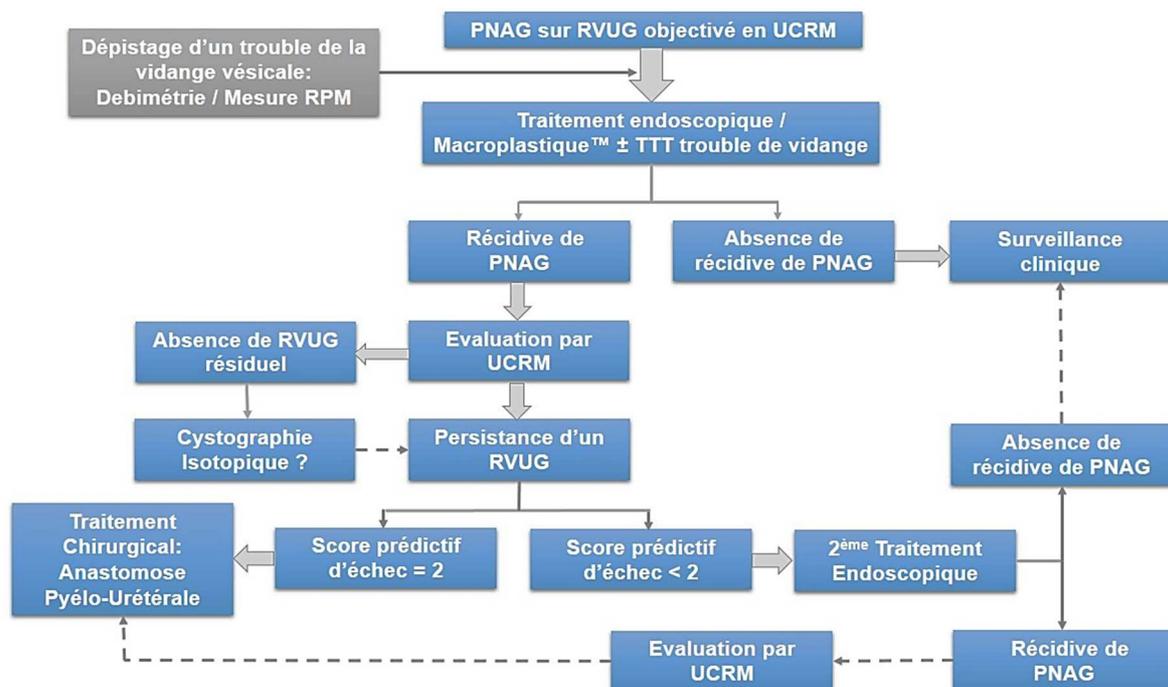


Figure 29 : Arbre décisionnel de prise en charge du RVUG

6. Limites de l'étude :

Les limites de cette étude sont celles de toute étude rétrospective, à savoir la faible durée de suivi des derniers patients inclus légèrement inférieure au délai médian de survenue de la 1^{ère} récurrence de PNAG en cas d'échec. Contrairement à la majorité des publications sur le traitement endoscopique du RVUG, notre étude n'évaluait pas l'efficacité d'une 2^{ème} procédure d'IEP en raison d'une stratégie locale ne permettant qu'une seule tentative de traitement endoscopique du reflux avant une chirurgie classique. L'évaluation par UCRM après récurrence de PNAG post-IEP était manquante pour 20% des patients (mauvaise adhérence au suivi). Bien que l'étude n'ait pas été prospective, le recueil des données d'évaluation des variables néphrologiques était homogène du fait d'une fiche d'évaluation standardisée utilisée par tous les praticiens. De la même façon, le grade diagnostique du reflux bénéficiait de la relecture en aveugle d'un radiologue sénior expérimenté en uro-radiologie.

F. CONCLUSION

Le reflux symptomatique du greffon est une des principales complications urinaires de la transplantation rénale (4,8% des greffés rénaux dans notre centre entre 2000 et 2012). Le rôle des PNAG récidivantes dans le dysfonctionnement chronique du greffon n'est plus à démontrer, en revanche la prise en charge du reflux à l'origine de ces pyélonéphrites reste mal codifiée. Cette étude de 48 patients traités par une seule injection de polydiméthylsiloxane objective l'innocuité de la technique et un taux de succès global de 70,6% sans différence selon le grade du reflux, sur un effectif et un recul moyen jusqu'ici non rapportés. Ces éléments justifient la réalisation d'un traitement endoscopique en 1^{ère} intention. L'absence de diurèse résiduelle pré-greffe, les troubles de vidange vésicale et la faible expérience du chirurgien réalisant l'injection sont les facteurs prédictifs d'échec. Leur dépistage et prise en compte lors du bilan étiologique après un premier épisode de pyélonéphrite du greffon, mais également en amont, lors de l'évaluation des candidats à une transplantation, permettrait d'améliorer les résultats de la prise en charge du RVUG symptomatique. Ces résultats préliminaires pourraient servir de base de travail pour une étude multicentrique prospective visant à confirmer nos résultats mais également à préciser la place d'un 2^{ème} traitement endoscopique avant chirurgie de réimplantation.

G. BIBLIOGRAPHIE

- [1] Haute Autorité de Santé - Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France - Analyse des possibilités de développement de la transplantation rénale en France. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1291640/evaluation-medico-economique-des-strategies-de-prise-en-charge-de-linsuffisance-renale-chronique-terminale-en-france-volet-analyse-des-possibilites-de-developpement-de-la-transplantation-renale-en-france
- [2] Tonelli M, Wiebe N, Knoll G, Bello A, Browne S, Jadhav D, et al. Systematic review: kidney transplantation compared with dialysis in clinically relevant outcomes. *Am. J. Transplant.* oct 2011;11(10):20932109.
- [3] Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MGM. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health.* oct 2007;10(5):390397.
- [4] Soc Néphrologie : registre REIN. <http://www.soc-nephrologie.org/REIN/documents.htm>
- [5] Jevnikar AM, Mannon RB. Late kidney allograft loss: what we know about it, and what we can do about it. *Clin J Am Soc Nephrol.* mars 2008;3 Suppl 2:S5667.
- [6] El-Zoghby ZM, Stegall MD, Lager DJ, Kremers WK, Amer H, Gloor JM, et al. Identifying specific causes of kidney allograft loss. *Am. J. Transplant.* mars 2009;9(3):527535.
- [7] Li C, Yang CW. The pathogenesis and treatment of chronic allograft nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* sept 2009;5(9):513519.
- [8] Abbott KC, Swanson SJ, Richter ER, Bohlen EM, Agodoa LY, Peters TG, et al. Late urinary tract infection after renal transplantation in the United States. *American Journal of Kidney Diseases.* août 2004;44(2):353362.
- [9] Giral M, Pascuariello G, Karam G, Hourmant M, Cantarovich D, Dantal J, et al. Acute graft pyelonephritis and long-term kidney allograft outcome. *Kidney Int.* mai 2002;61(5):18801886.
- [10] Pellé G, Vimont S, Levy PP, Hertig A, Ouali N, Chassin C, et al. Acute Pyelonephritis Represents a Risk Factor Impairing Long-Term Kidney Graft Function. *American Journal of Transplantation.* 2007;7(4):899907.
- [11] Parasuraman R, Abouljoud M, Jacobsen G, Reddy G, Koffron A, Venkat KK. Increasing trend in infection-related death-censored graft failure in renal transplantation. *Transplantation.* 15 janv 2011;91(1):9499.
- [12] Dupont PJ, Psimenou E, Lord R, Buscombe JR, Hilson AJ, Sweny P. Late recurrent urinary tract infections may produce renal allograft scarring even in the absence of symptoms or vesicoureteric reflux. *Transplantation.* 15 août 2007;84(3):351355.
- [13] Müller V, Becker G, Delfs M, Albrecht KH, Philipp T, Heemann U. Do urinary tract infections trigger chronic kidney transplant rejection in man? *J. Urol.* juin 1998;159(6):18261829.
- [14] Audard V, Amor M, Desvaux D, Pastural M, Baron C, Philippe R, et al. Acute graft pyelonephritis: a potential cause of acute rejection in renal transplant. *Transplantation.* 27 oct 2005;80(8):11281130.
- [15] Rice JC, Peng T, Kuo Y -f., Pendyala S, Simmons L, Boughton J, et al. Renal Allograft Injury Is Associated with Urinary Tract Infection Caused by *Escherichia coli* Bearing Adherence Factors. *American Journal of Transplantation.* 2006;6(10):237583.

- [16] Kamath NS, John GT, Neelakantan N, Kirubakaran MG, Jacob CK. Acute graft pyelonephritis following renal transplantation. *Transpl Infect Dis.* sept 2006;8(3):140147.
- [17] Floc'h A-P, Buchler M, Bruyère F. [Characteristics of acute pyelonephritis in renal transplant patients]. *Prog. Urol.* juin 2012;22(7):397401.
- [18] Mathew TH, Kincaid-Smith P, Vikraman P. Risks of vesicoureteric reflux in the transplanted kidney. *N. Engl. J. Med.* 25 août 1977;297(8):414418.
- [19] Mastrosimone S, Pignata G, Maresca MC, Calconi G, Rabassini A, Butini R, et al. Clinical significance of vesicoureteral reflux after kidney transplantation. *Clin. Nephrol.* juill 1993;40(1):3845.
- [20] Ranchin B, Chapuis F, Dawhara M, Canterino I, Hadj-Aïssa A, Saïd MH, et al. Vesicoureteral reflux after kidney transplantation in children. *Nephrol. Dial. Transplant.* nov 2000;15(11):18521858.
- [21] Ohba K, Matsuo M, Noguchi M, Nishikido M, Koga S, Kanetake H, et al. Clinicopathological study of vesicoureteral reflux (VUR)-associated pyelonephritis in renal transplantation. *Clinical Transplantation.* 2004;18:348.
- [22] Dunn SP, Vinocur CD, Hanevold C, Wagner CW, Weintraub WH. Pyelonephritis following pediatric renal transplant: increased incidence with vesicoureteral reflux. *J. Pediatr. Surg.* déc 1987;22(12):10951099.
- [23] Ostrowski M, Włodarczyk Z, Wesółowski T, Gracz H, Sluzar T, Sieńko J, et al. Influence of ureterovesical anastomosis technique on the incidence of vesicoureteral reflux in renal transplant recipients. *Ann. Transplant.* 1999;4(1):5458.
- [24] Song JC, Hwang HS, Yoon HE, Kim JC, Choi BS, Kim YS, et al. Endoscopic subureteral polydimethylsiloxane injection and prevention of recurrent acute graft pyelonephritis. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(4):c385389.
- [25] Tekgül S, Riedmiller H, Hoebeke P, Kočvara R, Nijman RJM, Radmayr C, et al. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur. Urol.* sept 2012;62(3):534542.
- [26] Mamzer Bruneel, *Infections chez les transplantés rénaux à l'exception des infections virales – Actualités néphrologiques 2008.* Flammarion Médecine-Sciences
- [27] Green H, Rahamimov R, Goldberg E, Leibovici L, Gafter U, Bishara J, et al. Consequences of treated versus untreated asymptomatic bacteriuria in the first year following kidney transplantation: retrospective observational study. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* janv 2013;32(1):127-131.
- [28] Wu S-W, Liu K-S, Lin C-K, Hung T-W, Tsai H-C, Chang H-R, et al. Community-acquired urinary tract infection in kidney transplantation: risk factors for bacteremia and recurrent infection. *J. Formos. Med. Assoc.* mars 2013;112(3):138-143.
- [29] Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, Manzoni G, Park JM, Retik AB, et al. Vesicoureteral Reflux: Current Trends in Diagnosis, Screening, and Treatment. *European Urology.* avr 2012;61(4):773782.
- [30] Aubert D. [Vesico-ureteric reflux treatment by implant of polydimethylsiloxane (Macroplastique): Review of the literature]. *Prog. Urol.* avr 2010;20(4):251259.
- [31] Dinckan A, Aliosmanoglu I, Kocak H, Gunseren F, Mesci A, Ertug Z, et al. Surgical correction of vesico-ureteric reflux for recurrent febrile urinary tract infections after kidney transplantation. *BJU International.* 2013;n/an/a.
- [32] Sandhu K, Masters J, Ehrlich Y. Ureteropyelostomy using the native ureter for the management of ureteric obstruction or symptomatic reflux following renal transplantation. *Urology.* avr 2012;79(4):929932.
- [33] Krishnan A, Swana H, Mathias R, Baskin LS. Redo ureteroneocystostomy using an extravesical approach in pediatric renal transplant patients with reflux: a retrospective analysis and description of

technique. *J. Urol.* oct 2006;176(4 Pt 1):1582-1587; discussion 1587.

[34] Oza UG, Punjani HM, Thatte SW, Somaya A, Kirpalani AL, Phadke AG. Management of vesicoureteral reflux in renal transplant recipients by endoscopic Teflon injection. *Transplant. Proc.* oct 1992;24(5):1875.

[35] Cloix P, Gelet A, Desmettre O, Cochat P, Garnier JL, Dubernard JM, et al. Endoscopic treatment of vesicoureteric reflux in transplanted kidneys. *Br J Urol.* juill 1993;72(1):2022.

[36] Mallet R, Game X, Mouzin M, Sarramon J-P, Vaessen C, Malavaud B, et al. [Symptomatic vesicoureteral reflux in kidney transplantation: results of endoscopic injections of teflon and predictive factors for success]. *Prog. Urol.* sept 2003;13(4):598-601.

[37] Latchamsetty KC, Mital D, Jensik S, Coogan CL. Use of collagen injections for vesicoureteral reflux in transplanted kidneys. *Transplant. Proc.* juin 2003;35(4):1378-1380.

[38] Seifert HH, Mazzola B, Ruszat R, Muller A, Steiger J, Bachmann A, et al. Transurethral injection therapy with dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux) for treatment of secondary vesicoureteral reflux after renal transplantation. *J. Endourol.* nov 2007;21(11):1357-1360.

[39] Frattini A, Capocasale E, Granelli P, Mazzoni MP, Maestroni MP, Dalla Valle R, et al. [Endourological management of ureteral stenosis and vesicoureteral reflux after renal transplantation.]. *Urologia.* déc 2007;74(4):212-216.

[40] Williams MA, Giel DW, Colleen Hastings M. Endoscopic Deflux® injection for pediatric transplant reflux: A feasible alternative to open ureteral reimplant. *Journal of Pediatric Urology.* oct 2008;4(5):341-344.

[41] Vemulakonda VM, Koyle MA, Lendvay TS, Risk MC, Kirsch AJ, Cheng EY, et al. Endoscopic treatment of symptomatic refluxing renal transplant ureteroneocystostomies in children. *Pediatr Transplant.* mars 2010;14(2):212-215.

[42] Yucel S, Akin Y, Celik O, Erdogru T, Baykara M. Endoscopic vesicoureteral reflux correction in transplanted kidneys: does injection technique matter? *J. Endourol.* oct 2010;24(10):1661-1664.

[43] Antonopoulos IM, Piovesan AC, Falci R Jr, Kanashiro H, Saito FJA, Nahas WC. Transurethral injection therapy with carbon-coated beads (Durasphere®) for treatment of recurrent pyelonephritis in kidney transplant patients with vesico-ureteral reflux to the allograft. *Clin Transplant.* avr 2011;25(2):329-333.

[44] Romero NP, Romo MIG, Vegas AG, Izquierdo JB, Varela JC, Arteché AH, et al. Deflux injections for vesicoureteral reflux in transplanted kidneys. *Transplant. Proc.* oct 2010;42(8):2892-2895.

[45] Pichler R, Buttazzoni A, Rehder P, Bartsch G, Steiner H, Oswald J. Endoscopic application of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation. *BJU Int.* juin 2011;107(12):1967-1972.

[46] Melquist J, Steiner B, McCaffrey H, Abate M, Suh H, Nord E, et al. Subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer (Deflux®) in transplant patients with vesicoureteral reflux and recurrent UTI. *The Journal of Urology.* avr 2012;187 (4, Supplement):e918.

[47] Karam G, Kälble T, Alcaraz A, Aki FT, Budde K, Humke U, et al. Guidelines on renal transplantation 2009. Disponible sur: http://www.uroweb.org/gls/pdf/26_Renal_Transplant_LR.pdf

[48] Averous M, Biserte J, Doré B. Primary vesicoureteric reflux in children and adults. *Proceedings of the 1998 Congress of the French Association of Urology.* *Prog. Urol.* nov 1998;8(5):639-941.

[49] Faure G, Dechelette E, Rambeaud J.J. Reflux vésico-urétéral. *Encycl. Méd. Chir. (Paris, France), Rein – Organes génito-urinaires, 18069 F¹⁰, 7-1986*, 16p.

- [50] Homsy YL. Dysfunctional voiding syndromes and vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.* févr 1994;8(1):116-121.
- [51] Schulman CC, Denis R, Grégoir W. [Physiopathology of the vesico-ureteral reflux]. *Chir Pediatr.* 1979;20(4):239-245.
- [52] Tanagho EA, Pugh RC. The anatomy and function of the ureterovesical junction. *Br J Urol.* juin 1963;35:151-165.
- [53] Tanagho EA, Meyers FH, Smith DR. The trigone: anatomical and physiological considerations. I. In relation to the ureterovesical junction. *J. Urol.* nov 1968;100(5):623-632.
- [54] Elbadawi A. Anatomy and function of the ureteral sheath. *J. Urol.* févr 1972;107(2):224-229.
- [55] François Desgrandchamps. Aspects chirurgicaux de la transplantation rénale. *EMC - Techniques chirurgicales - Urologie* 2002:1-7 [Article 41-104-A].
- [56] Timsit M-O, Lalloué F, Bayramov A, Taylor M, Billaut C, Legendre C, et al. Should routine pyeloureterostomy be advocated in adult kidney transplantation? A prospective study of 283 recipients. *J. Urol.* nov 2010;184(5):2043-2048.
- [57] Maskell R, Pead L, Vinnicombe J. Urinary infection after micturating cystography. *Lancet.* 2 déc 1978;2(8101):1191-1192.
- [58] Lebowitz RL, Olbing H, Parkkulainen KV, Smellie JM, Tamminen-Möbius TE. International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr Radiol.* 1985;15(2):105-109.
- [59] Canivet E, Wampach H, Brandt B, Toupance O, Lavaud S, Lardennois B, et al. Assessment of radioisotopic micturating cystography for the diagnosis of vesicoureteric reflux in renal transplant recipients with acute pyelonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* janv 1997;12(1):67-70.
- [60] McLaren CJ, Simpson ET. Direct comparison of radiology and nuclear medicine cystograms in young infants with vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* janv 2001;87(1):93-97.
- [61] Gelfand MJ, Strife JL, Hertzberg VS. Low-grade vesicoureteral reflux. Variability in grade on sequential radiographic and nuclear cystograms. *Clin Nucl Med.* avr 1991;16(4):243-246.
- [62] Matouschek E. [Treatment of vesicorenal reflux by transurethral teflon-injection (author's transl)]. *Urologe A.* sept 1981;20(5):263-264.
- [63] O'Donnell B, Puri P. Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br Med J (Clin Res Ed).* 7 juill 1984;289(6436):7-9.
- [64] Le Normand L, Karam G, Buzelin JM. Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, Techniques chirurgicales – Urologie,* 41-134, 2000, 6 p.
- [65] Kirsch AJ, Perez-Brayfield M, Smith EA and Scherz HC. The modified STING procedure to correct vesicoureteral reflux: improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. *J Urol* 2004; 171:2413.
- [66] Lavelle MT, Conlin MJ, Skoog SJ. Subureteral injection of Deflux for correction of reflux: analysis of factors predicting success. *Urology.* mars 2005;65(3):564-567.
- [67] Ben-Meir D, Morgenstern S, Sivan B, Efrat R, Livne PM. Histology proved malpositioning of dextranomer/hyaluronic acid in submucosal ureter in patients after failed endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *J. Urol.* juill 2012;188(1):258-261.
- [68] Bauschard M, Maizels M, Kirsch A, Koyle M, Chaviano T, Liu D, et al. Computer-Enhanced Visual Learning Method to Teach Endoscopic Correction of Vesicoureteral Reflux: An Invitation to Residency

Training Programs to Utilize the CEVL Method. *Adv Urol.* 2012;2012:831384.

[69] Routh JC, Reinberg Y, Ashley RA, Inman BA, Wolpert JJ, Vandersteen DR, et al. Multivariate Comparison of the Efficacy of Intraureteral Versus Subtrigonal Techniques of Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection. *The Journal of Urology.* oct 2007;178(4, Supplement):1702-1706.

[70] Yucel S, Akin Y, Celik O, Erdogan T, Baykara M. Endoscopic vesicoureteral reflux correction in transplanted kidneys: does injection technique matter? *J. Endourol.* oct 2010;24(10):1661-1664.

[71] Perlmutter AE, Talug C, Darbandi SS, Morabito R, Tarry WF. Utility of an intra-operative cystogram with a simulated voiding phase after endoscopic treatment of vesicoureteral reflux. *W V Med J.* août 2008;104(4):22-24.

[72] Schulman C.C. A new uro-implant for the endoscopic correction of reflux. *Communication X Congress E.A.U., Gênes, 1992.*

[73] Allen O. Response to subdermal implantation of textured microimplants in humans. *Aesthetic Plast Surg.* 1992;16(3):227-230.

[74] Aaronson IA, Rames RA, Greene WB, Walsh LG, Hasal UA, Garen PD. Endoscopic treatment of reflux: migration of Teflon to the lungs and brain. *Eur. Urol.* 1993;23(3):394-399.

[75] Vandenbossche M, Delhove O, Dumortier P, Deneft F, Schulman CC. Endoscopic treatment of reflux: experimental study and review of Teflon and collagen. *Eur. Urol.* 1993;23(3):386-393

[76] Aragona F, D'Urso L, Marcolongo R. Immunologic aspects of bovine injectable collagen in humans. A review. *Eur. Urol.* 1998;33(2):129-133.

[77] Aragona F. Letter to the editor. *J. Urol.* 1992, 148, 895-896

[78] Haferkamp A, Contractor H, Möhring K, Staehler G, Dörsam J. Failure of subureteral bovine collagen injection for the endoscopic treatment of primary vesicoureteral reflux in long-term follow-up. *Urology.* mai 2000;55(5):759-763.

[79] Frey P, Gudinchet F, Jenny P. GAX 65: new injectable cross-linked collagen for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux--a double-blind study evaluating its efficiency in children. *J. Urol.* sept 1997;158(3 Pt 2):1210-1212.

[80] Conort P, Averous M, Pariente J-L. [Injectable synthetic biomaterials: filling agents for the treatment of incontinence and vesicoureteric reflux]. *Prog. Urol.* nov 2005;15(5):942-952.

[81] Oswald J, Riccabona M, Lusuardi L, Bartsch G, Radmayr C. Prospective comparison and 1-year follow-up of a single endoscopic subureteral polydimethylsiloxane versus dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for treatment of vesicoureteral reflux in children. *Urology.* nov 2002;60(5):894-897; discussion 898.

[82] Bae YD, Park MG, Oh MM, Moon DG. Endoscopic Subureteral Injection for the Treatment of Vesicoureteral Reflux in Children: Polydimethylsiloxane (Macroplastique(R)) versus Dextranomer/Hyaluronic Acid Copolymer (Deflux(R)). *Korean J Urol.* févr 2010;51(2):128-131.

[83] Alkan M, Ciftci AO, Senocak ME, Tanyel FC, Buyukpamukcu N. Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux in children: our experience and analysis of factors affecting success rate. *Urol. Int.* 2008;81(1):41-46.

[84] Aubert D. [Vesico-ureteric reflux treatment by implant of polydimethylsiloxane (Macroplastique): Review of the literature]. *Prog. Urol.* avr 2010;20(4):251-259.

[85] Puri P, Kutasy B, Colhoun E, Hunziker M. Single Center Experience with Endoscopic Subureteral Dextranomer/Hyaluronic Acid Injection as First Line Treatment in 1,551 Children with Intermediate and High Grade Vesicoureteral Reflux. *The Journal of Urology.* oct 2012;188(4, Supplement):1485-1489.

[86] Traxel E, DeFoor W, Reddy P, Sheldon C, Minevich E. Risk factors for urinary tract infection after dextranomer/hyaluronic acid endoscopic injection. *J. Urol.* oct 2009;182(4 Suppl):1708-1712.

- [87] Chi A, Gupta A, Snodgrass W. Urinary tract infection following successful dextranomer/ hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux. *J. Urol.* mai 2008;179(5):1966-1969.
- [88] Sedberry-Ross S, Rice DC, Pohl HG, Belman AB, Majd M, Rushton HG. Febrile urinary tract infections in children with an early negative voiding cystourethrogram after treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid. *J. Urol.* oct 2008;180(4 Suppl):1605-1609; discussion 1610.
- [89] Hunziker M, Mohanan N, D'Asta F, Puri P. Incidence of febrile urinary tract infections in children after successful endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a long-term follow-up. *J. Pediatr.* juin 2012;160(6):1015-1020.
- [90] Dwyer ME, Husmann DA, Rathbun SR, Weight CJ, Kramer SA. Febrile urinary tract infections after ureteroneocystostomy and subureteral injection of dextranomer/hyaluronic acid for vesicoureteral reflux--do choice of procedure and success matter? *J. Urol.* Janv 2013;189(1):275-282.
- [91] Maskell R, Pead L, Vinnicombe J. Urinary infection after micturating cystography. *Lancet.* 2 déc 1978;2(8101):1191-1192.
- [92] Dodat H, Valmalle AF, Weidmann JD, Collet F, Pelizzo G, Dubois R. [Endoscopic treatment of vesicorenal reflux in children. Five-year assessment of the use of Macroplastique]. *Prog. Urol.* déc 1998;8(6):1001-1006.
- [93] Lee EK, Gatti JM, Demarco RT, Murphy JP. Long-term followup of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup. *J. Urol.* avr 2009;181(4):1869-1874; discussion 1874-1875.
- [94] Coletta R, Olivieri C, Briganti V, Perrotta ML, Oriolo L, Fabbri F, et al. Patients with a history of infection and voiding dysfunction are at risk for recurrence after successful endoscopic treatment of vesico ureteral reflux and deserve long-term follow up. *Urol Ann.* janv 2012;4(1):19-23.
- [95] Kaye JD, Srinivasan AK, Delaney C, Cerwinka WH, Elmore JM, Scherz HC, et al. Clinical and radiographic results of endoscopic injection for vesicoureteral reflux: defining measures of success. *J Pediatr Urol.* juin 2012;8(3):297-303.
- [96] Dinckan A, Aliosmanoglu I, Kocak H, Gunseren F, Mesci A, Ertug Z, et al. Surgical correction of vesico-ureteric reflux for recurrent febrile urinary tract infections after kidney transplantation. *BJU Int.* 27 févr 2013;
- [97] Chertin B, Kocherov S. Long-term results of endoscopic treatment of vesicoureteric reflux with different tissue-augmenting substances. *J Pediatr Urol.* juin 2010;6(3):251-256.
- [98] Serrano Durba A, Bonillo García MA, Moragues Estornell F, Domínguez Hinarejos C, Sanguesa C, Martínez Verduch M, et al. [Vesicoureteric reflux endoscopic treatment complications in childhood]. *Actas Urol Esp.* févr 2006;30(2):170-174.
- [99] Elmore JM, Kirsch AJ, Perez-Brayfield MR, Scherz HC, Koyle MA. Salvage extravesical ureteral reimplantation after failed endoscopic surgery for vesicoureteral reflux. *J. Urol.* sept 2006;176(3):1158-1160.
- [100] Chertin B, Prosolovich K, Aharon S, Nativ O, Halachmi S. Surgical Reimplantation for the Correction of Vesicoureteral Reflux following Failed Endoscopic Injection. *Adv Urol.* 2011;2011:352716.
- [101] Moreira-Pinto J, Osório A, Pereira J, Sousa C, Ribeiro de Castro JL, Réis A. Ureteroneocystostomy after failed dextranomer/hyaluronic acid copolymer injection for vesicoureteral reflux treatment. *J Pediatr Urol.* 17 août 2012
- [102] Inoue T, Satoh S, Saito M, Numakura K, Tsuruta H, Obara T, et al. Correlations between pretransplant dialysis duration, bladder capacity, and prevalence of vesicoureteral reflux to the graft. *Transplantation.* 15 août 2011;92(3):311-315.

- [103] Martin X, Aboutaieb R, Soliman S, el Essawy A, Dawahra M, Lefrancois N. The use of long-term defunctionalized bladder in renal transplantation: is it safe? *Eur. Urol.* nov 1999;36(5):450-453.
- [104] Serrano DP, Flechner SM, Modlin CS, Wyner LM, Novick AC. Transplantation into the long-term defunctionalized bladder. *J. Urol.* sept 1996;156(3):885-888.
- [105] Lee KS, Han DH, Jeong JY, Lee YS, Ko JW. Efficacy of endoscopic subureteral injection for vesicoureteral reflux in adults with decreased bladder compliance. *Int. J. Urol.* juill 2010;17(7):650-654.
- [106] Shah N, Kabir MJ, Lane T, Avenell S, Shah PJ. Vesico-ureteric reflux in adults with neuropathic bladders treated with Polydimethylsiloxane (Macropastique). *Spinal Cord.* févr 2001;39(2):92-96.
- [107] Errando C, Batista JE, Caparros J, Vicente J, Arañó P. Urodynamic evaluation and management prior to renal transplantation. *Eur. Urol.* oct 2000;38(4):415-418.
- [108] Errando C, Batista JE, Caparros J, Arañó P, Villavicencio H. Is bladder cycling useful in the urodynamic evaluation previous to renal transplantation? *Urol. Int.* 2005;74(4):341-345.
- [109] Dave S, Lorenzo AJ, Khoury AE, Braga LHP, Skeldon SJ, Suoub M, et al. Learning from the learning curve: factors associated with successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux using dextranomer/hyaluronic acid copolymer. *J. Urol.* oct 2008;180(4 Suppl):1594-1599; discussion 1599-1600.
- [110] Yucel S, Gupta A, Snodgrass W. Multivariate analysis of factors predicting success with dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux. *J. Urol.* Avr 2007;177(4):1505-1509.
- [111] Yucel S, Ucar M, Guntekin E, Kukul E, Melikoglu M, Baykara M. The effect of location of the ureteric orifice on the efficacy of endoscopic injection to correct vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* juin 2005;95(9):1314-1318.
- [112] Higham-Kessler J, Reinert SE, Snodgrass WT, Hensle TW, Koyle MA, Hurwitz RS, et al. A review of failures of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer microspheres. *J. Urol.* févr 2007;177(2):710-714; discussion 714-715.
- [113] Diamond DA, Caldamone AA, Bauer SB, Retik AB. Mechanisms of failure of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux based on endoscopic anatomy. *J. Urol.* oct 2003;170(4 Pt 2):1556-1558; discussion 1559.
- [114] Lorenzo AJ, Pippi Salle JL, Barroso U, Cook A, Grober E, Wallis MC, et al. What are the most powerful determinants of endoscopic vesicoureteral reflux correction? Multivariate analysis of a single institution experience during 6 years. *J. Urol.* oct 2006;176(4 Pt 2):1851-1855.
- [115] Faenza A, Nardo B, Fuga G, Liviano-D'Arcangelo G, Grammatico F, Montalti R, et al. Urological complications in kidney transplantation: ureterocystostomy versus uretero-ureterostomy. *Transplant. Proc.* août 2005;37(6):2518-2520.
- [116] Bar-Yosef Y, Castellan M, Joshi D, Labbie A, Gosalbez R. Salvage Dextranomer-Hyaluronic Acid Copolymer for Persistent Reflux After Ureteral Reimplantation: Early Success Rates. *The Journal of Urology.* juin 2011;185(6, Supplement):2531-2535.
- [117] Bouzouita A, Dugardin F, Safsaf A, Sibert L, Pfister C, Grise P. A novel surgical technique for management of vesicoureteral reflux following kidney transplantation: prospective study of 12 cases. *Transplant. Proc.* déc 2010;42(10):4326-4328.

H. REFERENCES DES FIGURES:

[A] : P. Kamina. Anatomie Introduction à la clinique– Petit bassin et périnée : Rectum et organes urogénitaux Tome 1. Editions Maloine 1995.

[B] : AVÉROUS, M., BISERTE, J., et DORE, B. Physiopathologie du reflux vésico-rénal. Prog. Urol., 1998, vol. 8.

[C] : François Desgrandchamps. Aspects chirurgicaux de la transplantation rénale. EMC - Techniques chirurgicales - Urologie 2002:1-7 [Article 41-104-A].

[D] : Rolland E, Barrou B. Traitement chirurgical des sténoses urétérales après transplantation rénale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Techniques Chirurgicales-Urologie, 41-104-C, 2007

[E] : B. Boillot, Y. Teklali, P.-Y. Rabattu. Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral chez l'enfant. EMC – Techniques chirurgicales – Urologie 2013 ; 6(2) :1-6 [Article 41-134]

[F] : Loïc Le Normand, Georges Karam, Jean-Marie Buzelin. Traitement endoscopique du reflux vésico-urétéral. EMC - Techniques chirurgicales - Urologie 2000;5(3):1-6 [Article 41-134].

[G] : DEFLUX® [Package Insert]. Edison, NJ : Oceana Therapeutics (US), Inc ;2009

[H] : Pichler R, Buttazzoni A, Rehder P, Bartsch G, Steiner H, Oswald J. Endoscopic application of dextranomer/hyaluronic acid copolymer in the treatment of vesico-ureteric reflux after renal transplantation. BJU Int. juin 2011;107(12):1967-1972.

[I] : AVÉROUS, M., BISERTE, J., et DORE, B. La Néphropathie du reflux. Prog. Urol., 1998, vol. 8.

Nom : NISON

Prénom : Laurent

Date de Soutenance : 26 Juin 2013

Titre de la Thèse : Pyélonéphrites du greffon rénal et reflux vésico-urétéral du greffon : Evaluation du traitement par injection endoscopique de Polydiméthylsiloxane et étude des facteurs prédictifs d'échec.

Thèse, Médecine, Lille, 2013

Cadre de classement : Chirurgie Urologique

Mots clés : Transplantation rénale, reflux vésico-urétéral, endoscopie, facteurs pronostiques, polydiméthylsiloxane.

Résumé :

L'effet délétère des pyélonéphrites aiguës du greffon (PNAG) associées à un reflux vésico-urétéral (RVUG) sur le fonctionnement du greffon justifie une attitude thérapeutique dont les modalités restent à définir. L'objectif de cette étude était d'évaluer le taux de succès et les facteurs prédictifs de récurrence de PNAG après traitement endoscopique du RVUG.

Quarante-huit patients traités par injection endoscopique de Polydiméthylsiloxane (Macropastique™) (IEP) pour 51 RVUG responsables de PNAG entre 2000 et 2012 étaient inclus rétrospectivement. Les cystographies rétrogrades permettaient de classer les reflux en bas grade (I+II) (BG) et haut grade (III+IV+V) (HG). L'échec du traitement était défini par la récurrence de PNAG. Les facteurs pronostiques étudiés étaient la durée de dialyse, la présence d'un RVU natif, le nombre de PNAG prétraitement, le délai de survenue après transplantation, le grade radiologique du reflux, le délai de prise en charge, l'expérience du chirurgien, la fonction rénale prétraitement. Les survies sans récurrence (SSR) étaient calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et une régression de Cox était utilisée pour l'analyse d'éventuels facteurs prédictifs d'échec.

L'âge médian était de 50 ans (EIQ: 37-63), la durée médiane de suivi de 25 mois (EIQ: 10-37). Les groupes BG (n=24) et HG (n=27), comparables pour toutes les variables étudiées ($p>0,05$), comprenaient respectivement 4, 20, 21, 5 et 1 reflux de grades I à V. Aucune obstruction post injection n'était observée. Le taux de succès global était de 70,6% (n=36). Les taux de SSR à 1 et 3 ans de l'IEP étaient de 70,6% et 64,2%, sans différence entre les 2 groupes ($p=0,549$). La récurrence (n=15) survenait dans un délai médian de 5 mois (EIQ: 3-9) indépendamment du grade ($p=0,131$), avec 75% de reflux persistants. Trois facteurs pronostiques indépendants d'échec étaient mis en évidence : l'absence de diurèse résiduelle pré-greffe ($p=0,014$), la présence d'un trouble de la vidange vésicale ($p=0,001$) et l'expérience limitée du chirurgien ($p=0,006$). Pour les patients traités par un chirurgien sénior (n=32), la présence de 0, 1 ou 2 facteurs de risque étaient associées respectivement à des taux de SSR à 2 ans de 100%, 51,9% et 33,3% ($p<0,001$).

L'innocuité et l'efficacité du traitement endoscopique justifient son utilisation en 1^{ère} intention. Le dépistage et la prise en compte des facteurs prédictifs d'échec lors du bilan étiologique après PNAG permettrait d'améliorer l'efficacité de l'IEP. Ces résultats préliminaires pourraient servir de base de travail pour une étude multicentrique prospective visant à confirmer nos résultats mais également à préciser la place d'un 2^{ème} traitement endoscopique avant chirurgie de réimplantation.

Composition du Jury :

Président : Professeur VILLERS

Assesseurs : Professeur PRUVOT, Professeur HAZZAN, Docteur PUECH, Docteur BOUYE