



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Orientation diagnostique devant une coloration anormale des urines : la roue à urines 2.0

Abnormal urine color assessment: The urine wheel

Edouard Flamarion^{a,*}, Constance Reichert^a, Caroline Sayegh^a, David de Saint Gilles^a,
Romane Bariseel^a, Jean Baptiste Arnoux^b, Caroline Schmitt^c, Antoine Poli^c,
Alexandre Karras^d, Jacques Pouchot^a, Geoffrey Cheminet^a, Marie Aude Penet^a

^a Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de médecine interne, APHP-Centre, Université de Paris, France

^b Hôpital Necker Enfants Malades, Centre de Référence des Maladies Hérititaires du Métabolisme, APHP-Centre, Université de Paris, France

^c Hôpital Louis Mourier, Centre Français des Porphyries, APHP-Nord, Centre de recherche sur l'inflammation, INSERM U1149, Université de Paris, France

^d Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de néphrologie, APHP-Centre, Université de Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Couleurs des urines
Hématurie
Hémoglobininurie
Myoglobininurie
Porphyrie
Alcaptonurie
Chylurie
Médicaments

Keywords:

Urine color
Hematuria
Hemoglobinuria
Myoglobinuria
Porphyria
Alkaptonuria
Chyluria
Drugs

RÉSUMÉ

L'observation des urines à des fins diagnostiques, dont l'origine remonte à l'Égypte ancienne, est une pratique médicale toujours pertinente en médecine moderne. Plusieurs maladies portent le nom de la couleur observée et témoignent de la valeur sémiologique des urines : la maladie des langes bleus, le syndrome de la poche à urines violettes, la maladie des urines noires ou encore les porphyries. Une coloration anormale des urines peut poser quelques difficultés diagnostiques pour le clinicien : elle peut révéler une maladie néoplasique (cancer urologique ; mélanome), une lyse cellulaire (rhabdomyolyse ; hémolyse), une infection (filariose lymphatique ; paludisme), un déficit enzymatique (porphyries ; alcaptonurie) ou être simplement le témoin d'une prise médicamenteuse ou alimentaire particulière. Nous abordons dans cet article la démarche diagnostique, les mécanismes physiopathologiques et les principales étiologies à évoquer devant une coloration anormale des urines.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Looking at the urine for diagnostic purposes, once performed by ancient Egyptians, can still provide some valuable clues in modern medicine. Several diseases have been named after their associated urine color and this underlines the clinical value of visual urine inspection: blue diaper disease, purple urine bag syndrome, black urine disease or porphyria. Abnormal urine color could be challenging for the clinician: it may reveal neoplastic disease (urologic cancer; melanoma), cell lysis (rhabdomyolysis; hemolysis), infection (lymphatic filariasis; malaria), enzyme deficiency (porphyria; alkaptonuria), medication or food intake. In this article, we present the diagnostic approach, the mechanisms involved and the main causes of abnormal urine color.

© 2021 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

L'observation des urines, ou uroscopie, est une pratique médicale remontant à l'Égypte ancienne et très prisée au Moyen-Âge [1]. Les urines du patient étaient placées dans un récipient en verre

appelé « matula », véritable symbole de la profession médicale, afin d'en mirer la couleur et la transparence, d'observer la présence éventuelle de sédiments et de comparer les nuances chromatiques à l'aide d'une « roue à urines » (Fig. 1). Joannes Zacharias Actuarius (1275-1328), maître-mire byzantin, écrit ainsi dans son traité *De urinis*: « La science des urines est plus rapide et plus sûre que celle du pouls, car elle place tout sous nos yeux, tandis que l'autre

* Auteur correspondant.
Adresse e-mail : edouard.flamarion@aphp.fr (E. Flamarion).

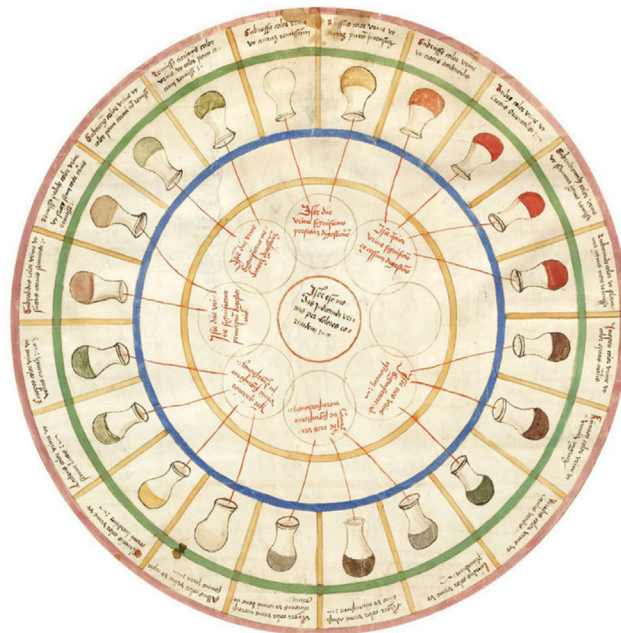


Fig. 1. À gauche : « Le médecin aux urines » (1828), par Émile Charles Wattier (1800-1868), Estampes, Paris, musée Carnavalet à droite : « Roue à urines » (1506) par Ulrich Pinder, « Epiphanie Medicorum », Nuremberg.

subordonne tout au toucher. Or, il me semble qu'il est plus facile de juger selon ce que l'on voit que d'après ce que l'on touche » [2].

Les urines normales sont constituées d'eau dans laquelle sont dissoutes des substances minérales (sodium, potassium, calcium, magnésium, chlore, phosphate) et organiques (urée, créatinine, acide urique, enzymes, hormones); elles peuvent contenir des hématies et des leucocytes en faible quantité (< 10 par mm^3), ainsi qu'une protéinurie de débit dit physiologique (< 150 mg/jour, en grande partie constituée de la protéine de Tamm Horsfall). La couleur normale des urines est jaune ; elle est liée à la présence d'un pigment biliaire hydrosoluble appelé urobiline, issu de l'oxydation de l'urobilinogène, produit final de la dégradation de l'hème. La valeur (claire versus sombre) et la nuance (citrin, ambré, paille, or, etc.) peuvent varier selon la teneur des urines en urobiline et en autres pigments, mais aussi selon la concentration urinaire, reflétant l'état d'hydratation du patient [3].

Plusieurs maladies portent le nom de la couleur observée et témoignent de la valeur sémiologique des urines : la maladie des langes bleus, le syndrome de la poche à urines violettes, la maladie des urines noires (alcaptonurie) ou encore les porphyries. Si le recueil de ce signe clinique ne pose pas de difficulté particulière (une coloration anormale des urines étant directement visible par le patient et facilement accessible pour le médecin), la diversité des couleurs et le caractère exceptionnel de certaines étiologies peuvent représenter un défi diagnostique pour le clinicien.

La bandelette urinaire et l'examen cytologique au microscope permettent de définir quatre grands cadres nosologiques que sont l'hématurie, la myoglobulinurie, l'hémoglobulinurie et les urines colorées. Un arbre diagnostique est proposé dans la Fig. 2. La bandelette urinaire est un examen colorimétrique rapide, reproductible, non invasif et peu coûteux, dont les indications sont multiples [4]. Elle permet le dépistage d'une hématurie avec une sensibilité proche de 100 % [5]. Des cas de faux négatifs induits par l'acide ascorbique ont cependant été rapportés [6]. La bandelette urinaire met en évidence l'activité peroxydase de l'hémoglobine des érythrocytes intacts ou lysés, mais également de la myoglobine. Un résultat positif peut donc indiquer une hématurie, une hémoglobulinurie ou une myoglobulinurie. L'examen cytologique du sédiment urinaire permet de

compenser le manque de spécificité de la bandelette et de faire la distinction entre une hématurie (présence d'hématies) et une lyse cellulaire (absence d'hématies).

1. Hématurie macroscopique

Une coloration rouge des urines peut être observée en cas d'hématurie abondante (Fig. 3D). La bandelette urinaire est positive et la cytologie urinaire retrouve un nombre élevé d'hématies (> 1000 par mm^3). L'aspect morphologique des hématies au microscope apporte une indication sur l'origine de l'hématurie : la présence de cylindres hématiques, d'acanthocytes ou d'hématies dysmorphiques oriente vers une origine glomérulaire avec une spécificité proche de 100 %, quand des hématies intactes doivent faire rechercher une anomalie des voies excrétrices [5]. L'absence de caillots (action fibrinolytique de l'urokinase tubulaire), la présence d'une protéinurie glomérulaire (majoritairement constituée d'albumine), d'une hypertension ou d'une insuffisance rénale orientent également vers une hématurie d'origine rénale et notamment glomérulaire. Une hémorragie de voisinage (menstruations, métrorragies) peut entraîner une contamination de l'échantillon urinaire et faire porter à tort le diagnostic d'hématurie.

Une hématurie macroscopique (aussi appelée hématurie visible) peut révéler un cancer urologique (reins ou voies urinaires), avec une sensibilité évaluée à 58,7 % ($\text{IC}_{0,95}$ 52,9-64,4) chez l'homme et à 51,2 % ($\text{IC}_{0,95}$ 42,1-60,2) chez la femme [7]. Dans cette cohorte rétrospective publiée en 2007 rapportant 11 000 épisodes d'hématurie survenant chez 760 000 patients suivis en soins primaires, la valeur prédictive positive d'une hématurie macroscopique pour le diagnostic de cancer était de 7,4 % ($\text{IC}_{0,95}$ 6,8-8,1) chez l'homme et de 3,4 % ($\text{IC}_{0,95}$ 2,9-4,0) chez la femme et augmente avec l'âge [7]. Les examens recommandés pour explorer l'hématurie dans l'hypothèse d'une étiologie maligne sont l'uroscanner, puis la cystoscopie [8]. L'indication de la cytologie urinaire est plus discutée en raison de sa faible sensibilité [9]. Les autres causes fréquentes d'hématurie d'origine urologique sont les infections urinaires, les lithiases et les traumatismes du rein ou des voies urinaires.

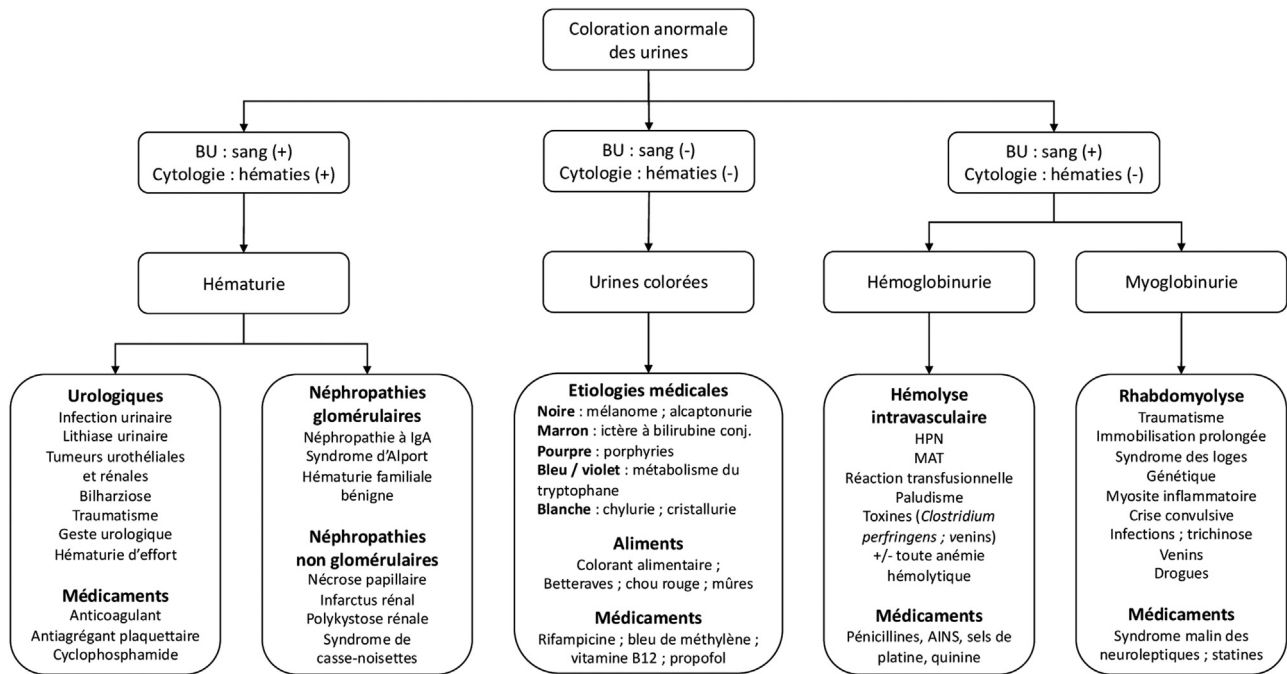


Fig. 2. Orientation diagnostique devant une coloration anormale des urines. BU : bandelette urinaire ; HPN : hémoglobinurie paroxystique nocturne ; MAT : micro-angiopathie thrombotique ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien.

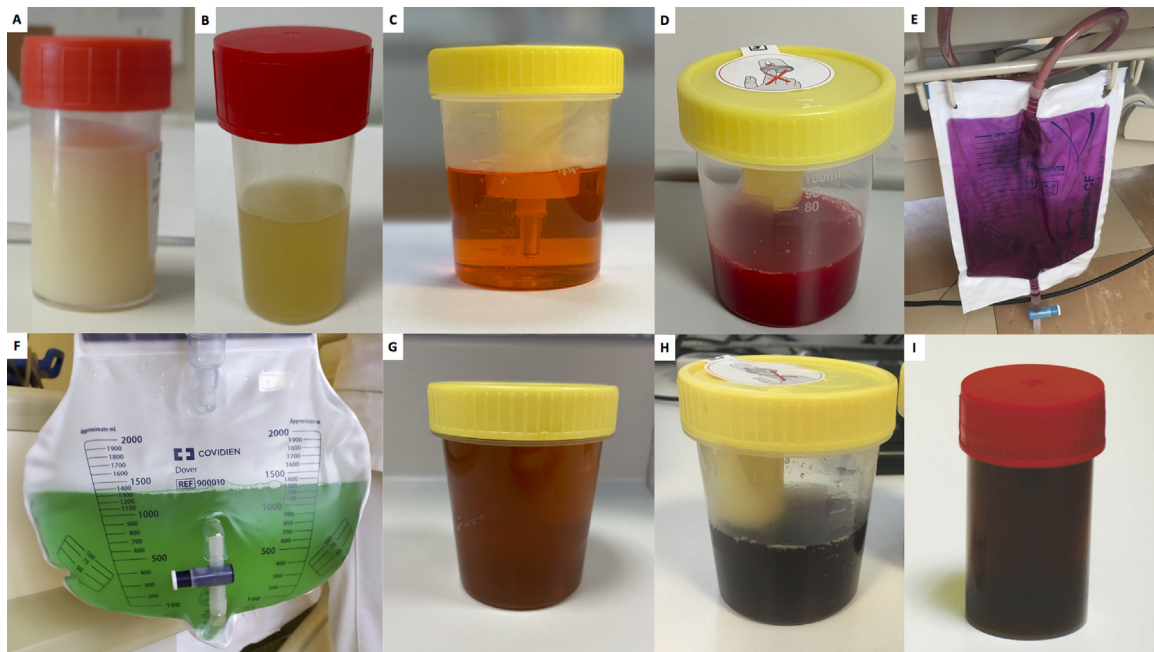


Fig. 3. A : chylurie (fistule lympo-urétérale gauche) [33] ; B : pyurie (infection urinaire) ; C : urines orangées (traitement par rifampicine) ; D : hématurie macroscopique (survenant sous traitement anticoagulant et révélant un cancer de vessie) ; E : urines violettes (purple urine bag syndrome) ; F : urines vertes (traitement au bleu de méthylène chez une patiente présentant une encéphalopathie à l'ifosfamide) ; G : urines ictériques (ictère cholestatique secondaire à une sténose tumorale des voies biliaires et révélant un cholangiocarcinome) ; H : urines noires « coca-cola » (hémoglobinurie paroxystique nocturne) ; I : mélanurie (mélanome métastatique) [56].

La survenue d'une hématurie macroscopique au cours d'un traitement anti-thrombotique est un événement indésirable fréquent. Son incidence est évaluée à 26,7 % avec les anticoagulants et à 0,5 % avec les antiagrégants plaquettaire [10]. Le risque est plus important avec les anti-vitamines K qu'avec les anticoagulants oraux directs (OR warfarine vs rivaroxaban à 33, IC_{0,95} 20-57 ; OR warfarine vs dabigatran à 16, IC_{0,95} 9-27) [10]. Le risque d'hématurie grave (définie comme une hématurie avec perte d'au moins 2 points d'hémoglobine ou compliquée d'hypotension artérielle, ou comme

une hématurie nécessitant une transfusion ou une hospitalisation) est cependant plus important avec les anticoagulants oraux directs (OR dabigatran vs warfarine à 198, IC_{0,95} [76–516] ; OR rivaroxaban vs warfarine à 56 [12,5–257]) [10]. Un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire peut favoriser la survenue d'une hématurie mais ne doit pas dispenser d'un bilan étiologique exhaustif : une maladie néoplasique est ainsi retrouvée dans 24 % des cas [10].

La néphropathie à dépôts d'IgA (ou maladie de Berger) est la cause la plus fréquente des hématuries d'origine glomérulaire. Une

hématurie macroscopique, volontiers récidivante, révèle la maladie dans 40 % à 50 % des cas, ce qui permet un diagnostic précoce et améliore le pronostic rénal [11,12]. Elle est souvent déclenchée par une infection de la sphère ORL. D'autres néphropathies peuvent être révélées par une hématurie, comme par exemple une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse, un syndrome d'Alport ou une polykystose rénale.

Le bilan étiologique d'une hématurie macroscopique ne permet d'identifier une pathologie sous-jacente que dans 50 % des cas [13]. Des causes plus rares peuvent alors être évoquées, comme une nécrose papillaire rénale pouvant révéler un trait drépanocytaire AS, un syndrome de casse-noisettes (compression de la veine rénale gauche entre l'aorte et l'artère mésentérique supérieure), un syndrome des hématuries récidivantes douloureuses ou un trouble factice [14-17].

2. Hémoglobinurie

L'hémolyse intravasculaire peut s'accompagner de l'émission d'urines noires « porto » ou « coca-cola ». La coloration est liée au passage dans les urines de l'hémoglobine (hémoglobinurie) : la bandelette urinaire est positive pour le sang mais la cytologie urinaire retrouve un nombre normal d'hématies (< 10 par mm³). Quelques éléments peuvent aider à déterminer le site préférentiel de l'hémolyse : les douleurs lombaires, les urines porto, la présence d'hémoglobine libre plasmatique et d'une haptoglobine indosable orientent vers une origine intravasculaire ; une splénomégalie, un ictère et une augmentation de la bilirubine libre plasmatique orientent vers une origine intra-tissulaire [18]. Notons que toute anémie hémolytique, quelle qu'en soit la cause, peut s'accompagner d'une part intravasculaire, notamment en cas d'hémolyse importante et de saturation du système phagocytaire mononucléé [18]. L'hémolyse intravasculaire s'accompagne d'un risque d'insuffisance rénale aiguë [19] et de thrombose artérielle et veineuse [20].

L'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) peut se révéler par une coloration noire des urines (Fig. 3H), témoin de l'hémolyse intravasculaire prédominante [21]. L'HPN est une maladie clonale acquise secondaire à une mutation somatique sur le gène PIG-A (Phosphatidyl Inositol Glycane de classe A), situé sur le chromosome X. Le gène PIG-A code une des sous-unités de l'enzyme impliquée dans la 1^{ère} étape de la synthèse de l'ancre GPI (Glycosaminyl Phosphatidyl Inositol). Un certain nombre de protéines régulatrices de l'activité du complément sont normalement ancrées par l'intermédiaire des protéines GPI à la membrane cellulaire des érythrocytes, des leucocytes et des plaquettes, dont deux jouent un rôle déterminant : CD55 (DAF : *Decay Accelerating Factor*) et CD59 (MACIF : *Membrane Attack Complex Inhibitory Factor*). Les érythrocytes dépourvus de CD55 et CD59 sont plus sensibles à l'activité lytique du complément. L'hémolyse intravasculaire est liée à l'absence du CD59, dont le rôle est d'inhiber la formation du complexe d'attaque membranaire C5b-C9 sur la surface érythrocytaire, conduisant ainsi à la lyse de la cellule [22]. Il s'y associe une hémolyse intra-tissulaire liée à l'absence de CD55, dont le rôle est d'inhiber la C3 convertase (opsonisation de l'érythrocyte par le C3 entraînant sa phagocytose) [23]. La présentation clinique de l'HPN est polymorphe : le diagnostic doit être évoqué en cas d'hémolyse intravasculaire, non mécanique et non auto-immune (souvent associée à une carence martiale par perte urinaire), d'aplasie médullaire, de thrombose artérielle ou veineuse (caractérisée par leur localisation inhabituelle et leur récurrence), d'une dysfonction érectile ou de symptômes digestifs inexplicables (douleurs abdominales et dysphagie). L'hémolyse intravasculaire, volontiers déclenchée par l'acidose nocturne, s'accompagne le matin d'urines noires « porto » ou « coca-cola ». La cytométrie de flux permet

de confirmer le diagnostic et retrouve un déficit partiel ou complet en protéines liées aux ancrés GPI, à la surface d'au moins deux lignées cellulaires dont les polynucléaires neutrophiles. Le traitement repose sur l'éculizumab, anticorps monoclonal anti-C5, et dans les formes aplasiantes sur la greffe de cellules souches hématopoïétiques. L'éculizumab est un traitement suspensif et n'interagit pas avec la composante intra-tissulaire de l'hémolyse ; une vaccination contre le méningocoque est recommandée chez les patients recevant ce traitement, afin de prévenir le risque de méningite bactérienne (complication favorisée par le blocage du complément).

Les accidents transfusionnels peuvent s'accompagner d'une hémolyse intravasculaire avec coloration noire des urines : la réaction peut être immédiate (incompatibilité ABO), ou retardée [24]. L'hémolyse post transfusionnelle retardée est une complication fréquente et grave dans la drépanocytose : dans une série française portant sur 99 épisodes, les auteurs rapportent une aggravation importante de l'anémie, avec un nadir de l'hémoglobine à 5,6 g/dL (soit une perte de 4,6 points d'hémoglobine) et un délai médian post transfusion de 10 jours (IQR 8-14) [25]. La coloration noire des urines est retrouvée chez la quasi-totalité des patients (96 %) ; l'hémoglobinurie se complique d'insuffisance rénale aiguë dans 10 % des cas. L'accident transfusionnel s'accompagne de crises vaso-occlusives sévères (89 %), dont 50 % évoluent vers un syndrome thoracique aigu. La disparition partielle ou totale de l'hémoglobine A à l'électrophorèse témoigne de la destruction des globules rouges du donneur et permet de confirmer le diagnostic. La profondeur de l'anémie est également expliquée par la destruction des globules rouges du receveur (hyper-hémolyse, aussi appelée « hémolyse des spectateurs » (*bystander hemolysis*), phénomène désignant la lyse des érythrocytes pourtant dépourvus de l'antigène contre lequel est dirigé l'anticorps) et par une réponse médullaire insuffisante (réticulocytes < 150 G/L chez 39 % des patients). L'allo-anticorps responsable n'est identifié que dans un tiers des cas. L'éculizumab pourrait permettre de diminuer l'hémolyse intravasculaire dans les formes sévères.

La fièvre bilieuse hémoglobinurique (*blackwater fever*) survient au cours de l'exposition chronique au *Plasmodium falciparum* et est responsable d'une coloration noire des urines [26]. Elle se manifeste par la survenue brutale d'une hémolyse intravasculaire avec anémie sévère, d'un ictère, d'une insuffisance rénale aiguë et d'une hypovolémie [27,28]. La parasitémie n'est positive que dans 32 à 49 % des cas, à des pourcentages souvent faibles [27-29]. Le mécanisme de l'hémolyse n'est pas complètement élucidé, entre clairance synchrone des hématies fragilisées par le parasite et mécanisme immuno-allergique secondaire au traitement antipaludéen. La fièvre bilieuse hémoglobinurique a été associée au traitement par halofantrine, quinine, méfloquine et plus récemment avec les dérivés de l'artémisinine, mais également avec le déficit en G6PD [27-30]. L'hémolyse retardée post-artésunate est plus rarement responsable d'une coloration noire des urines ou de défaillance rénale (élimination retardée des hématies ayant expulsé le parasite via un mécanisme de pitting dans la rate) [31].

3. Myoglobinurie

Une coloration marron des urines « couleur thé » peut être observée en cas de rhabdomyolyse [32]. Elle est liée au passage dans les urines de la myoglobine (myoglobinurie) lorsque le taux sérique dépasse les 100 mg/dL. La bandelette urinaire est positive pour le sang mais la cytologie urinaire retrouve un nombre normal d'hématies (< 10 par mm³). Le dosage des CPK (créatine phosphokinase) permet de confirmer la lyse musculaire. La principale complication en est l'insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë, retrouvée chez 13 à 50 % des patients. Les étiologies des

Tableau 1
Principales étiologies des urines colorées selon la couleur observée.

Couleur des urines	Pathologies	Médicaments*	Alimentation**
Blanche	Pyurie ; Chylurie Cristallurie	-	-
Bleu/Vert	Maladie des langes bleus Intoxication à l'éthylène glycol [48]	Propofol [36] ; Bleu de méthylène [37] Métoclopramide [38] ; Amitriptyline [39]	Colorant alimentaire
Violet	Syndrome de la poche à urines violettes	-	-
Rouge/Orange	-	Vitamine B12 [40] ; Rifampicine [41] Phénazopyridine [42] ; Déféroxamine [43] Mésalamine [44]	Betteraves [49] Chou rouge ; carottes Colorant alimentaire
Marron/Pourpre	Ictère à bilirubine conjuguée Porphyries	-	Rhubarbe
Noire	Mélanome Alcaptonurie	L-dopamine [45] ; Métronidazole [46] Intoxication au paracétamol [47]	Mûres

* : liste non exhaustive ; ** : décrit dans la littérature mais sans image rapportée.

rhabdomyolyses sont multiples et parfois intriquées : elles peuvent être d'origine mécanique (traumatisme ; exercice ; immobilisation prolongée), hypoxique (syndrome des loges ; occlusion artérielle) inflammatoire (infections ; auto-immunes), génétique (glycogénoses ; maladies mitochondriales ; désordres du métabolisme lipidique) ou encore toxique (médicaments ; alcool ; venins).

4. Urines colorées

Les urines colorées désignent une coloration anormale des urines non expliquée par une hématurie (cytologie urinaire avec un nombre d'hématies > 1000 par mm³) ni par une hémoglobininurie ou une myoglobinurie (bandelette urinaire positive). Les principales étiologies sont rapportées dans le [Tableau 1](#).

Des urines de couleur blanche et d'aspect « laiteux » peuvent être observées en cas de chylurie ([Fig. 3A](#)) [33]. Le diagnostic est confirmé par le dosage des triglycérides dans les urines et par la mise en évidence à l'imagerie d'une fistule lympho-urinaire. La filariose lymphatique est la principale pathologie responsable de chylurie : l'infection parasitaire à *Wuchereria bancrofti* doit être suspectée chez un patient ayant séjourné en zone d'endémie (Afrique, Inde, Asie du Sud-Est, Nouvelle Calédonie, Guyane) et peut être confirmée par la détection directe au microscope de microfilaire dans le sang (ou dans les urines), par la recherche des antigènes filaires circulants par ELISA ou par la sérologie ; l'origine parasitaire de la chylurie est cependant difficile à démontrer, la fistule témoignant alors d'une séquelle de l'infection. Les autres étiologies de chylurie sont plus rares et peuvent être en rapport avec une autre parasitose (ascaridiose, échinococcose, cysticercose), une infection granulomateuse (tuberculose, lèpre), une néoplasie, une anomalie congénitale du système lymphatique, un traumatisme ou être d'origine iatrogène (chirurgie ; radiothérapie) [34]. La chylurie peut se compliquer de dénutrition par fuite lipidique et protéique dans les urines (les chyluries font parties des étiologies des protéinuries de débit néphrotique d'origine post-néphronique). Les mesures diététiques (régime contrôlé en triglycérides et riche en protéines) et le traitement étiologique (antiparasitaire par diéthylcarbazine dans le cas d'une filariose active) permettent le contrôle de la chylurie dans 50 à 70 % des cas ; le traitement de la fistule par voie endoscopique (sclérothérapie pelvienne) ou coelioscopique (déconnexion réno-lymphatique) est parfois nécessaire dans les formes réfractaires. Des urines blanches peuvent également être observées dans les infections urinaires avec pyurie ([Fig. 3B](#)) ou dans les cristalluries [35].

Des urines colorées ont été observées avec de multiples médicaments [36–47]. Des urines vertes sont décrites avec le propofol, utilisé dans l'induction et l'entretien de l'anesthésie générale ou

dans la sédation lors de la ventilation mécanique. La substance responsable de cette coloration serait un dérivé phénolique issu du métabolisme hépatique du propofol et excrété dans les urines. Cet effet secondaire est bénin et non lié à un surdosage [36]. Des urines vertes ou bleues sont rapportées avec le bleu de méthylène ([Fig. 3F](#)), dont les indications médicales sont multiples (méthémoglobinémie, paludisme, encéphalopathie à l'ifosfamide) [37]. La coloration orangée des urines est quasi constante avec la rifampicine et peut être un marqueur d'observance thérapeutique ([Fig. 3C](#)) [41]. Un aspect fluorescent des urines peut être révélé par la lampe de Wood (lumière ultraviolette) et peut se voir lors des intoxications à l'éthylène glycol ou après une angiographie à la fluorescéine [48]. Une coloration des urines peut également survenir après ingestion de pigments alimentaires, comme la bétanine contenue dans la betterave (urines rouges liée à la beeturie) [49].

Une coloration violette peut être observée dans le syndrome de la poche à urines violettes (*purple urine bag syndrome* ; [Fig. 3E](#)) [50]. Le tryptophane alimentaire est dégradé par les bactéries de la flore intestinale en indole ; l'indole est ensuite absorbé puis métabolisé dans le foie en indoxylsulfate (indican) ; l'indican est enfin éliminé dans les urines. Dans des conditions de pH alcalin et sous l'action de sulfatases sécrétées par certaines entérobactéries, l'indoxylsulfate urinaire peut se décomposer en deux pigments : l'indirubine (rouge) et l'indigo (bleu), dont le mélange est à l'origine de la coloration violette des urines. La membrane de la poche à urines, constituée de polychlorure de vinyle, pourrait favoriser l'interaction entre les 2 pigments. Le syndrome de la poche à urines violettes est bénin et le traitement consiste simplement en un changement de la sonde urinaire et de la poche collectrice. Il s'agit le plus souvent d'une simple colonisation bactérienne et il n'y a pas d'indication à un traitement antibiotique.

Un autre désordre du métabolisme du tryptophane est responsable d'une coloration bleue des urines et porte le nom de « maladie des langes bleus » [51]. Elle associe atteinte digestive, hypercalcémie avec néphrocalcinose et indicanurie. Des mutations des gènes *LAT2* et *TAT1* (qui codent pour deux transporteurs d'acides aminés) ou du gène *PCSK1* pourraient être à l'origine de la maladie [52].

Des urines de couleur marron peuvent être observées en cas d'ictère à bilirubine conjuguée ([Fig. 3G](#)). Le diagnostic peut être évoqué devant la présence conjointe de selles décolorées et d'une coloration jaune des téguments. La coloration marron est liée à un défaut de clairance de la bilirubine conjuguée dans les selles, à son passage dans le plasma (hydrosoluble et non liée à l'albumine) et à son élimination dans les urines (libre diffusion à travers la barrière glomérulaire). L'ictère peut être secondaire à un obstacle sur la voie biliaire principale (lithiase biliaire, tumeur de la tête du pancréas,

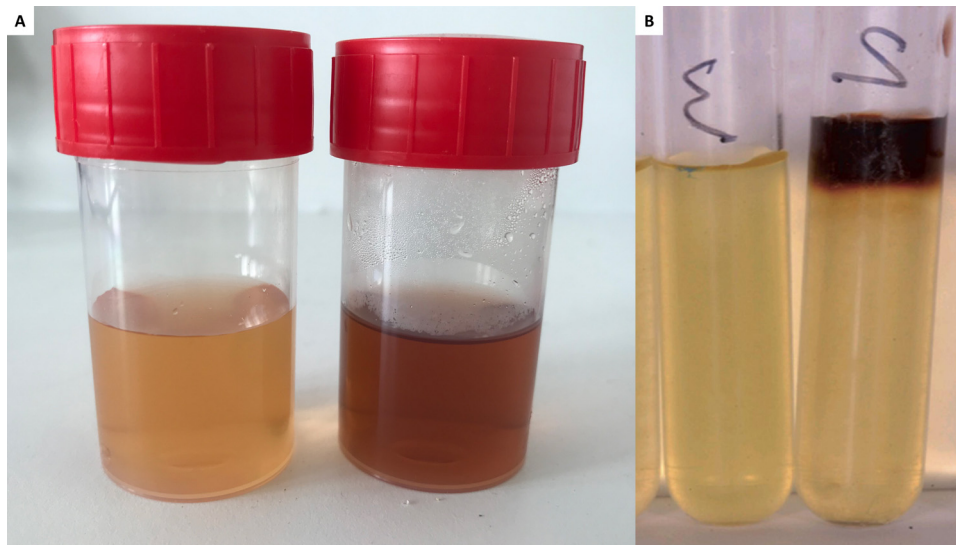


Fig. 4. A : urines pourpres dans le cadre d'une porphyrie aiguë intermittente (à gauche à l'émission des urines et à droite après exposition 30 minutes à la lumière ; [porphobilinogène]urines : $40 \mu\text{mol}/\text{mmol}$ de créatininurie pour une norme < 1) ; B : urines noires dans le cadre d'une alcaptonurie (à gauche, à l'émission des urines et à droite après oxydation à l'air libre et alcalinisation des urines).

cholangiocarcinome), à une cholestase intra-hépatique (cholangite biliaire primitive, cholangite sclérosante primitive, cholestase gravidique) ou à un défaut du transport de la bilirubine d'origine inflammatoire (ictère cytolytique des hépatites aiguës) ou héréditaire (syndrome de Dubin-Johnson et syndrome de Rotor) [53].

Les porphyries s'accompagnent d'urines de couleur rouge pourpre (porphyrie vient du grec « πορφύρεο ζ » qui signifie pourpre ; Fig. 4A) [54]. Les porphyries sont des maladies métaboliques rares affectant une des 8 enzymes impliquées dans la voie de biosynthèse de l'hème. Une altération de l'activité d'une de ces enzymes entraîne l'accumulation en excès de métabolites intermédiaires (porphyrines) ou de leurs précurseurs ALA (acide delta amino-lévilinique) et PBG (porphobilinogène). Les porphyries peuvent se manifester soit par des crises neuro-viscérales (secondaires à une accumulation de précurseurs, avec une neurotoxicité présumée de l'ALA), soit par des signes cutanés (secondaires à une accumulation de porphyrines, à l'origine d'une photosensibilisation). Les porphyries peuvent être classées selon le site dans lequel prédomine l'anomalie métabolique (hépatique versus érythropoïétique) ou selon le phénotype clinique (neuro-viscéral versus cutané).

La porphyrie aiguë intermittente (PAI) est la plus fréquente des porphyries hépatiques aiguës et est liée à un déficit en porphobilinogène désaminase (3^e enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème). La PAI est une maladie génétique de transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète. La PAI se présente typiquement chez une femme jeune par des douleurs abdominales intenses, irradiant volontiers dans la région lombaire, accompagnées de nausées, vomissements, iléus, hypertension artérielle et hypersudation (conséquence de la dysautonomie). Les épisodes sévères s'accompagnent de manifestations neurologiques centrales (agitation, troubles de l'humeur, confusion, hallucinations visuelles, délire, crise convulsive) ou périphériques (paresthésies et paralysie progressive débutant à la racine des membres). Ces manifestations peuvent faire évoquer différents diagnostics différentiels, comme le syndrome de Guillain-Barré ou le saturnisme (le plomb bloque la 2^e enzyme de la chaîne de synthèse de l'hème et entraîne également une accumulation d'ALA). Une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique est également fréquente. Les crises neuro-viscérales peuvent durer quelques jours à plusieurs semaines et être

déclenchées par les menstruations, une restriction calorique, une infection ou la prise de médicaments « porphyrinogènes ». Les médicaments inducteurs des cytochromes P450 (hémoprotéines) augmentent en effet la consommation hépatique en hème libre et stimulent l'activité de l'ALA synthase hépatique (1^{ère} enzyme de la chaîne), à l'origine d'une production accrue de précurseurs lors des crises. La coloration pourpre des urines est liée à la condensation du PBG en porphobiline et à la polymérisation *in vitro* du PBG en uroporphyrine, après exposition à la lumière (Fig. 4A). Le diagnostic est confirmé par le dosage urinaire du PBG et de l'ALA présents en excès lors des crises. Le traitement de la crise repose sur une prise en charge symptomatique (antalgiques de palier III, traitement antiémétique et anticonvulsivant, etc.), sur la perfusion de glucose (inhibition de l'ALA synthase hépatique) et en cas d'épisode sévère sur l'administration d'hémine humaine. Un traitement par Givosiran (siRNA inhibant la traduction de l'ALA-synthase) est désormais disponible dans les formes récurrentes de la maladie.

La porphyrie cutanée tardive (PCT) est la plus fréquente des porphyries hépatiques cutanées et est liée à un déficit en uroporphyrinogène décarboxylase (UROD, 5^e enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème). Le déficit peut être héréditaire (20 % des patients) ou sporadique (80 % des patients). Les patients porteurs d'une mutation sur le gène codant pour l'UROD ont une activité enzymatique résiduelle d'environ 50 % et ne seront symptomatiques qu'en cas de facteur de susceptibilité associé. Dans les formes acquises, la diminution de l'activité enzymatique est secondaire à l'association d'une hépatosidérose (à l'origine d'un stress oxydatif hépatocytaire) avec la synthèse d'un inhibiteur d'UROD ; cette situation est favorisée par la présence de plusieurs facteurs dits de susceptibilité (comme une hépatite virale C, une hémochromatose génétique, un syndrome métabolique, un traitement à base d'œstrogènes ou une exposition alcool-tabagique). L'association avec des variants (C282Y et/ou H63D) du gène de l'hémochromatose (HFE) est fréquente. La PCT se présente par une fragilité cutanée et une dermatose bulleuse en zone photo-exposée. La coloration pourpre des urines est présente dès l'émission des urines et est liée à la présence d'uroporphyrine. Le diagnostic de PCT est confirmé par l'analyse du profil des porphyrines dans les urines, le sang et les selles. Le traitement repose sur une déplétion en fer (par saignées ou en cas de contre-indication par traitement chélateur) ou sur l'hydroxychloroquine à faible dose (augmentation

de l'excrétion urinaire des porphyrines), ainsi qu'en la correction des facteurs de susceptibilité (traitement d'une hépatite virale C ; éviction de l'alcool et du tabac; arrêt d'une contraception oestroprogestative).

L'alcaptonurie est aussi appelée la maladie des « urines noires » (Fig. 4B) ou de « l'os noir » [55]. Il s'agit d'une maladie génétique rare de transmission autosomique récessive secondaire à une mutation du gène codant pour l'homogentisate 1,2-dioxygénase (HGD). Le déficit enzymatique en HGD entraîne un défaut de catabolisme des acides aminés aromatiques phénylalanine et tyrosine, à l'origine d'une accumulation tissulaire d'acide homogentisique (AHG) et de son produit d'oxydation, l'acide benzoquinone acétique (ABQA). L'ABQA se polymérise en un pigment noir apparenté à la mélanine, avec une forte affinité pour le tissu conjonctif (sclère de l'oeil ; pavillon de l'oreille ; cartilages articulaires ; disques intervertébraux) ; les dépôts d'ABQA (ochronose) induisent la production de dérivés réactifs de l'oxygène, à l'origine de lésions tissulaires dégénératives et inflammatoires. La coloration noire survient quelques secondes à plusieurs heures après l'émission des urines et est liée à l'oxydation de l'AHG en ABQA, favorisée par des conditions de pH alcalin (alcaptonurie). Les urines noires sont particulièrement visibles dans les couches des nourrissons (maladies des langes noires) et permettent un diagnostic précoce chez 55 % des patients. Les patients présentent à partir de la 3^e décennie une pigmentation bleue-noire de la sclère de l'œil et du pavillon de l'oreille, des calculs urinaires et biliaires, une atteinte ostéo-articulaire sévère (arthropathie ochronotique associant spondylarthropathie ankylosante, atteinte dégénérative des grosses articulations et ostéoporose fracturaire) et une valvulopathie aortique sténosante. Le dosage urinaire de l'acide homogentisique par chromatographie permet de confirmer le diagnostic. L'alimentation contrôlée en phénylalanine et en tyrosine est un régime souvent difficile à suivre pour les patients et le traitement de l'alcaptonurie demeure encore assez symptomatique (kinésithérapie, prothèse articulaire, remplacement valvulaire, etc.). La nitisinone, qui bloque la synthèse d'acide homogentisique (AMM dans la tyrosinémie héréditaire de type 1, autre maladie génétique du catabolisme de la tyrosine), permet de réduire l'ochronose et de ralentir la progression de la maladie ; ce traitement devrait être d'autant plus efficace qu'instauré de façon précoce, notamment avant l'apparition des complications ostéo-articulaires irréversibles [56].

Des urines noires peuvent enfin être observées au cours du mélanome au stade métastatique (Fig. 3I) [57]. La mélanurie est une présentation rare du mélanome et est souvent associée à une mélanodermie. La coloration noire peut être secondaire à l'oxydation dans les urines de dérivés mélanogènes produits par les cellules tumorales (indole-5,6-quinone, précurseur de la mélanine) ou être directement liée à l'excrétion urinaire de mélanine. La présence de cellules tumorales à la cytologie urinaire est inconstante. Le pronostic est sombre [58].

5. Conclusion

Une coloration anormale des urines peut révéler une maladie néoplasique (cancer urologique ; mélanome), une lyse cellulaire (rhabdomyolyse ; hémolyse), une infection (filariose lymphatique, paludisme), un déficit enzymatique (porphyries ; alcaptonurie) ou être le témoin d'une prise médicamenteuse ou alimentaire particulière. Cette mise au point, sans être une invitation à la pratique de l'uromancie (divination des maladies par les urines), permet de souligner la valeur sémiologique et diagnostique de l'observation des urines. Rappelons que les maîtres-mires ne se contentaient pas simplement d'apprécier les nuances chromatiques des urines ; l'analyse plus fine permettait par exemple devant un syndrome

polyuro-polydipsique de déterminer le caractère « sucré » ou « insipide » du diabète.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Serge Sireau (ALCAP : association pour la lutte contre l'alcaptonurie) et Nick Sireau (AKU : Alkaptonuria Society).

Stéphane Bally (service de néphrologie, centre hospitalier Métropole Savoie).

Marine Leprince (service de médecine interne, centre hospitalier universitaire Nord Marseille).

Ludovic Martin (service de dermatologie, centre hospitalier universitaire Angers).

Références

- [1] Antic T, DeMay RM. The fascinating history of urine examination. *J Am Soc Cytopathol* 2014;3:103-7.
- [2] Diamandopoulos AA, Joannes Zacharias Actuarius. A witness of late Byzantine uroscopy, closely linked with Thessaloniki. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:2-3.
- [3] Armstrong LE, Herrera Soto JA, Hacker FT, Casa DJ, Kavouras SA, Maresh CM. Urinary Indices during Dehydration, Exercise, and Rehydration. *Int J Sport Nutr* 1998;8:345-55.
- [4] Simerville JA, Maxted WC, Pahira JJ. Urinalysis : a comprehensive review. *Am Fam Physician* 2005;71:1153-62.
- [5] Cohen RA, Brown RS. Microscopic Hematuria. *N Engl J Med* 2003;348:2330-8.
- [6] Lee W, Kim Y, Chang S, Lee A-J, Jeon C-H. The influence of vitamin C on the urine dipstick tests in the clinical specimens: a multicenter study. *J Clin Lab Anal* 2017;31.
- [7] Jones R, Latinovic R, Charlton J, Gulliford MC. Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *BMJ* 2007;334:1040.
- [8] Linder BJ, Bass EJ, Mostafid H, Boorjian SA. Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU Int* 2018;121:176-83.
- [9] Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P, Rodney S, Mostafid H, Cresswell J, et al. Does urinary cytology have a role in haematuria investigations? *BJU Int* 2019;123:74-81.
- [10] Bhatt NR, Davis NF, Nolan WJ, Flynn RJ, McDermott T, Thomas AZ, et al. Incidence of Visible Hematuria Among Antithrombotic Agents: A Systematic Review of Over 175,000 Patients. *Urology* 2018;114:27-32.
- [11] Le W, Liang S, Chen H, Wang S, Zhang W, Wang X, et al. Long-Term Outcome of IgA Nephropathy Patients with Recurrent Macroscopic Hematuria. *Am J Nephrol* 2014;40:43-50.
- [12] Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN* 2017;12:677-86.
- [13] Mishriki SF, Vint R, Somani BK. Half of Visible and Half of Recurrent Visible Hematuria Cases Have Underlying Pathology: Prospective Large Cohort Study With Long-Term Followup. *J Urol* 2012;187:1561-5.
- [14] Duvic C, Bordier L, Hertig A, Ridet C, Didelot F, Herody M, et al. [Macroscopic hematuria associated with sickle cell anemia trait: report of ten cases]. *Rev Med Interne* 2002;23:690-5.
- [15] Gulleroglu K, Gulleroglu B, Baskin E. Nutcracker syndrome. *World J Nephrol* 2014;3:277-81.
- [16] Abrol RP, Heck A, Gleckel L, Rosner F. Self-induced hematuria. *J Natl Med Assoc* 1990;82:127-8.
- [17] Taba Taba Vakili S, Alam T, Sollinger H. Loin Pain Hematuria Syndrome. *Am J Kidney Dis* 2014;64:460-72.
- [18] Phillips J, Henderson AC. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician* 2018;98:354-61.
- [19] Van Avondt K, Nur E, Zeerleder S. Mechanisms of haemolysis-induced kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2019;15:671-92.
- [20] L'Acqua C, Hod E. New perspectives on the thrombotic complications of haemolysis. *Br J Haematol* 2015;168:175-85.
- [21] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2014;124:2804-11.
- [22] Holt DS, Botto M, Bygrave AE, Hanna SM, Walport MJ, Morgan BP. Targeted deletion of the CD59 gene causes spontaneous intravascular hemolysis and hemoglobinuria. *Blood* 2001;98:442-9.
- [23] Risitano AM, Notaro R, Marando L, Serio B, Ranaldi D, Seneca E, et al. Complement fraction 3 binding on erythrocytes as additional mechanism of disease in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients treated by eculizumab. *Blood* 2009;113:4094-100.
- [24] Panch SR, Montemayor-Garcia C, Klein HG. Hemolytic Transfusion Reactions. *N Engl J Med* 2019;381:150-62.
- [25] Habibi A, Mekontso-Dessap A, Guillaud C, Michel M, Razazi K, Khellaf M, et al. Delayed hemolytic transfusion reaction in adult sickle-cell disease:

- presentations, outcomes, and treatments of 99 referral center episodes: DHTR in SCD Patients. *Am J Hematol* 2016;91:989–94.
- [26] Tombe M. Hemoglobinuria with Malaria. *N Engl J Med* 2008;358:1837.
- [27] Bruneel F, Gachot B, Wolff M, Régnier B, Danis M, Vachon F, et al. Resurgence of blackwater fever in long-term European expatriates in Africa: report of 21 cases and review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 2001;32:1133–40.
- [28] Olupot-Olupot P, Engoru C, Uyoga S, Muhindo R, Macharia A, Kiguli S, et al. High Frequency of Blackwater Fever Among Children Presenting to Hospital With Severe Febrile Illnesses in Eastern Uganda. *Clin Infect Dis* 2017;64:939–46.
- [29] Tran TH, Day NP, Ly VC, Nguyen TH, Pham PL, Nguyen HP, et al. Blackwater fever in southern Vietnam: a prospective descriptive study of 50 cases. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1996;23:1274–81.
- [30] Dondorp AM, Fanello CI, Hendriksen IC, Gomes E, Seni A, Chhaganlal KD, et al. Artesunate versus quinine in the treatment of severe falciparum malaria in African children (AQUAMAT): an open-label, randomised trial. *Lancet* 2010;376:1647–57.
- [31] Jauréguiberry S, Ndour PA, Roussel C, Ader F, Safeukui I, Nguyen M, et al. Postartesunate delayed hemolysis is a predictable event related to the lifesaving effect of artemisinins. *Blood* 2014;124:167–75.
- [32] Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 2009;361:62–72.
- [33] Bally S, Demey A, Arrivé L, Rullier C. Chylurie révélée par un « pseudo-syndrome néphrotique »: démarche diagnostique et thérapeutique. *Prog En Urol* 2016;26:1153–6.
- [34] Tan Y. Chyluria in non-filarial endemic areas: an internist's perspective. *BMJ Case Rep* 2017 [bcr-2017-220772].
- [35] Trimarchi H, Young P, Lombi F. Milky urine and struvite crystals. *Kidney Int* 2015;88:205.
- [36] Boshkovska Spaseski M, Spaseski D. Green Urine. *N Engl J Med* 2020;383:e128.
- [37] Stratta P, Barbe MC. Green Urine. *N Engl J Med* 2008;358:e12.
- [38] Pak F. Green urine: an association with metoclopramide. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2677.
- [39] Greenberg M. Verdoglobinuria. *Clin Toxicol* 2008;46:485–6.
- [40] Geraci MJ, McCoy SL, Aquino ME. Woman with Red Urine: Hydroxocobalamin-induced Chromaturia. *J Emerg Med* 2012;43:e207–9.
- [41] Snider DE, Farer LS. Rifampin and red urine. *JAMA* 1977;238:1628.
- [42] Feix MK, Polito FA, Cervinski MA. A Urine Sample with an Orange to Red Hue, What Should We Do? *Clin Chem* 2012;58:1497–8.
- [43] Fernández S, Castro P, Nogué S, Nicolás JM. Acute iron intoxication: change in urine color during chelation therapy with deferoxamine. *Intensive Care Med* 2014;40:104.
- [44] Smeets T, van Hunsel F. Red-brown Urine discolouration in two patients taking Mesalamine. *Drug Saf - Case Rep* 2016;3:6.
- [45] Brown Urine, Bleach and L-Dopa. *N Engl J Med* 1974;291:1142.
- [46] Bruce TA. Dark urine related to Metronidazole Therapy. *JAMA J Am Med Assoc* 1971;218:1832.
- [47] Clark PM, Clark JD, Wheatley T. Urine discoloration after acetaminophen overdose. *Clin Chem* 1986;32:1777–8.
- [48] Salem SA, Gurung S, Maiti A. Urine fluorescence in antifreeze poisoning. *BMJ Case Rep* 2017 [bcr-2017-221373].
- [49] Watson WC, Luke RG, Inall JA. Beeturia: its incidence and a clue to its mechanism. *BMJ* 1963;2:971–3.
- [50] Lee J. Purple Urine. *N Engl J Med* 2007;357:e14.
- [51] Drummond KN, Michael AF, Ulstrom RA, Good RA. The blue diaper syndrome: Familial hypercalcemia with nephrocalcinosis and indicanuria. *Am J Med* 1964;37:928–48.
- [52] Distelmaier F, Herebian D, Atasever C, Beck-Woedl S, Mayatepek E, Strom TM, et al. Blue diaper syndrome and PCSK1 mutations. *Pediatrics* 2018;141:S501–5.
- [53] Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D. Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: New insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 2014;146:1625–38.
- [54] Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL. Porphyruria. *N Engl J Med* 2017;377:862–72.
- [55] Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, Bernardini I, Murphey MD, Fitzpatrick DL, et al. Natural history of Alkaptonuria. *N Engl J Med* 2002;347:2111–21.
- [56] Ranganath LR, Psarelli EE, Arnoux J-B, Braconi D, Briggs M, Bröijersén A, et al. Efficacy and safety of once-daily nitisinone for patients with alkaptonuria (SONIA 2): an international, multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:762–72.
- [57] Guérin M, Chappard D, Giard C, Dompormartin-Blanchière A, Martin L. Mélanose et mélanurie au cours d'un mélanome multimetastatique. *Images en Dermatologie* 2012;88–90.
- [58] Piana S, Longo C. Diffuse Melanosis and Melanuria. *N Engl J Med* 2019;380:1166.