

# Carnets de pédiatrie

Physiopathologie rénale et éléments de  
néphrologie pédiatrique

Professeur Oreste Battisti, Faculté de Médecine, Ulg

## Sommaire

Les Principales fonctions du rein.....	4
<b>Anatomie fonctionnelle du rein</b> .....	12
<b>Fonction exocrine du rein</b> Le rein assure le maintien des volumes des fluides de l'organisme (eau et compartiment hydriques). Le rein assure le maintien du bilan (quantité) et de la composition (concentration) ionique d'un grand nombre d'ions mono- ou divalents : Na, K, Ca, Mg, Cl, Li, H, CO <sub>3</sub> , PO <sub>4</sub> . Cette fonction, dite homéostasique, est assurée par filtration glomérulaire et modifications tubulaires, celles-ci étant régulées.....	12
<b>Filtration glomérulaire (FG)</b> .....	12
<b>Fonctions tubulaires</b> .....	13
L'estimation et la mesure de la filtration glomérulaire rénale ou FGR La fonction globale de rein est estimée par la filtration glomérulaire. L'évaluation de la fonction rénale repose sur la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui fait elle-même appel au concept de clairance rénale. Le concept de clairance rénale repose sur le fait que pour une substance ayant une concentration plasmatique stable P, la quantité filtrée par le rein, c'est-à-dire le produit de la concentration P de cette substance par la filtration glomérulaire (P x DFG) est égale à la quantité éliminée dans l'urine (U x V), c'est-à-dire le produit de la concentration urinaire U de la substance en question et du débit urinaire V (loi de conservation de masse). De cette équation, la filtration glomérulaire peut être calculée très simplement comme $DFG = U \times V / P$ Pour une substance librement filtrée et complètement éliminée par le rein, la clairance de cette substance (celle-ci est habituellement définie comme le volume de plasma virtuellement épuré de cette substance par unité de temps) est égale au débit de filtration glomérulaire. La clairance et donc le débit de filtration glomérulaire sont exprimés en ml/min. ....	15
<b>Intérêts et limites de la créatinine plasmatique comme marqueur de la filtration glomérulaire</b> .....	17
<b>Place du dosage de l'urée sanguine pour l'évaluation de la fonction rénale</b> : .....	19
La classification des maladies rénales.....	20
Approche des atteintes glomérulaires .....	21
Le syndrome néphritique .....	24
Le syndrome néphrotique .....	25
<b>La volhémie et sa régulation</b> .....	41
La déplétion volhémique.....	46
Physiopathologie de l'équilibre acide-base .....	58
L'acidose métabolique .....	60
<b>L'alcalose métabolique</b> .....	65
L'acidose et l'alcalose respiratoire .....	71
Approche diagnostique d'une hématurie .....	73
Approche de la protéinurie .....	82
ETIOLOGIE DES SYNDROMES OEDÉMATEUX Les principales causes d'œdèmes généralisés vus en clinique sont :.....	89
<b>MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DES OEDÈMES</b> .....	94
<b>Approche de l'interprétation des électrolytes urinaires</b> .....	99
<b>Rôle du rein dans l'homéostasie minérale</b> .....	103

**Approche des diurétiques** ..... 107

## Les Principales fonctions du rein

Le rein joue un rôle central dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme (homéostasie). Les modifications importantes de débit des urines et de leur composition traduisent les capacités du rein à s'adapter à une situation physiologique ou pathologique donnée. C'est ainsi qu'il n'y a pas de débit ou de composition "normale" ou "fixe" de l'urine. Ceux-ci doivent être interprétés en fonction du contexte clinique.

Le rein est la voie principale d'excrétion des déchets métaboliques non volatils, certains d'entre eux étant potentiellement toxiques. C'est le cas par exemple pour l'urée, l'acide urique, la créatinine, l'acide oxalique. Le rein élimine un grand nombre de produits chimiques exogènes (toxines, médicaments) et leurs métabolites. Le rein participe également au catabolisme des protéines de petit poids moléculaire et à l'interconversion métabolique qui régule la composition des fluides biologiques. Enfin, le rein participe aux fonctions endocrines de l'organisme. Le rein est le site de production de nombreuses hormones. Le rein est aussi la cible et l'effecteur endocrine d'hormones fabriquées dans l'organisme ou dans le rein lui-même. Les principales fonctions du rein sont résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Principales fonctions du rein

- Maintien du volume et de la composition ionique des liquides de l'organisme (homéostasie)
- Excrétion des déchets métaboliques terminaux (urée, créatinine, acide urique, oxalate).
- Détoxification et élimination des toxines, médicaments et de leur métabolites.
- Régulation endocrine des volumes extracellulaires et de la pression artérielle (système rénine-angiotensine ; prostaglandines rénales; système kallikréine)
- Contrôle endocrine de la masse érythrocytaire (érythropoïétine)
- Contrôle endocrine du métabolisme minéral (calcitriol)
- Catabolisme des protéines de petit poids moléculaire ( $\beta$ 2-microglobuline, chaînes légères) et des hormones polypeptidiques (insuline, glucagon, parathormone, calcitonine, hormone de croissance, etc...)
- Interconversion métabolique (néoglucogénèse, métabolisme lipidique)
- Synthèse de facteurs de croissance (IGF1 ; EGF).

## FONCTION RENALE

## GLOMERULE

### DEBIT SANGUIN RENAL

#### Généralités

☐☐ Débit sanguin rénal (DSR) = 1,3 l/min soit 1700 l/jour... le volume total de sang passe 300 fois par jour dans les reins

☐☐ Débit plasmatique rénal (DPR) = 0,55 x 12 = 650 ml/min

☐☐ Filtration glomérulaire (FG) = 125 ml/min

☐☐ Fraction filtrée (FF = FG / DSR) = 10 – 20%

#### Mesure

☐☐ Débitmètre électromagnétique

☐☐ Loi de Fick : détermination grâce au PAH (acide p-aminohippurique)

NB : Le PAH est une substance à la fois filtrée et sécrétée (on ne le retrouve pas dans le plasma veineux)

Débit plasma rénal efficace (DPRE) = UPAH x V / PPAH = CPAH

Débit plasma rénal réel (DPR) = DPRE / 0,9

Où

0.9 = taux d'extraction du PAH

Débit sanguin rénal = DPR / (1 – Ht) = 1,3 l/min

La pression dans les vaisseaux

☐☐ Part = 100mmHg

☐☐ Pglom = 45mmHg : favorise la filtration

☐☐ Part péritubulaire = 8mmHg : favorise la réabsorption

☐☐ Pveine = 4mmHg

### FILTRATION GLOMERULAIRE

#### Généralités

☐☐ Déterminants immédiats de la filtration glomérulaire : loi de Starling-Landis

$DFG = K_f \times ((P_c - P_i) - (\pi_c - \pi_i))$

=  $K_f \times P_{uf}$

Où

$K_f$  = coefficient d'ultrafiltration

$P_{uf}$  = pression nette de filtration

Mesure de la filtration glomérulaire

☐☐ L'inuline = substance de petit poids moléculaire, non fixée aux protéines et qui est ultrafiltrée mais ni réabsorbée, ni sécrétée

$U_{in} \times V = P_{in} \times FG$

$C_{in} = U_{in} \times V / P_{in}$

=  $P_{in} \times FG / P_{in}$

$C_{in} = FG$

☐☐ En pratique clinique : la créatine

Cockcroft :

$C_{créa} (ml/min) = (Poids (kg) \times (140 - \text{âge})) / (créatinémie (mg/dl) \times 72 \times 0.85 \text{ (chez la femme)})$

Où

Créatinémie = 0.8-1.3 chez l'homme

0.6-1 chez la femme

### Facteurs influençant la filtration glomérulaire

#### La perméabilité

1. Les capillaires glomérulaires sont 50 x plus perméables car fenestrés

2. Paramètre de filtration

#### Le diamètre (<8 nm)

La charge : la paroi des capillaires glomérulaires contiennent des sialoprotéines chargées négativement

NB : L'albumine est une molécule de 7 nm, elle n'est cependant pas filtrée car elle est chargée

négativement... on observe alors sa présence lors d'une néphrite (disparition des charges - )  
ou

lorsque les membranes sont altérées (diabète,...)

Modification du Kf par les cellules mésangiales : leur contraction cause une réduction du Kf par une diminution de la surface de filtration efficace

Pression hydrostatique et osmotique

### REGULATION

#### Facteurs neurohormonaux

##### Régulation neurogène sympathique

1. Situation normale : tonus sympathique minimal et vaisseaux dilatés

2. Situation modérée : sécrétion de rénine via les récepteurs  $\alpha$ -adrénergique des cellules juxta-glomérulaires + augmentation de la réabsorption de Na au niveau tubulaire par action directe de la noradrénaline sur les cellules endothéliales

3. Stimulation intense : diminution du débit sanguin via les récepteurs  $\alpha$ -adrénergiques des artères afférentes et efférentes

##### Régulation hormonale

1. Système rénine-angiotensine : vasoconstriction

2. Prostaglandines (effet mineur) : action vasodilatatrice ; modulent l'effet de l'angiotensine 2 et de la stimulation des nerfs rénaux

3. ANP : dilatation de l'artériole afférente et constriction de l'artériole efférente...

Inhibe aussi la sécrétion de rénine et s'oppose aux effets de l'angiotensine 2

4. Autres

Dopamine : vasodilatation et natriurèse

Acétylcholine : vasodilatation

Bradykinine : vasodilatation

ADH ou vasopressine : vasoconstriction

#### Autorégulation

Absence de variation du débit et de la filtration glomérulaire entre 80 et 180mmHg

1. théorie myogène : les muscles lisses sont à la fois transducteurs et effecteurs

2. Théorie juxtagomérulaire : modification secondaire de la concentration locale d'angiotensine 2

Augmentation de la FG

Le flux urinaire traversant la macula densa augmente, sa composition change (NaCl diminue)

Stimulation de l'appareil juxtaglomérulaire : sécrétion de rénine

## TUBE CONTOURNE PROXIMAL

### REABSORPTION TUBULAIRE

#### Réabsorption passive

##### Exemples

1. L'eau : suit les électrolytes
2. Mg, Ca, K,...
3. Acide urique : 10% de l'acide urique filtré est excrété
4. Urée : réabsorption consécutive de celle de l'eau, elle varie donc avec le débit urinaire
5. Acides et bases faibles : seule la fraction non ionisée est suffisamment liposoluble pour diffuser ; le rapport d'ionisation varie en fonction du pH

L'acidification du liquide tubulaire favorise la réabsorption des acides faibles car augmente la fraction non ionisée

L'alcalinisation favorise leur excrétion (et inversement pour les bases faibles)

#### Réabsorption active

Capacité maximale de réabsorption :  $T_{mx}$

1. Transport maximal

$T_{mx}$  = masse maximum réabsorbée / t

Et

Pertes urinaires :  $(U_x \times V) = (P_g \times FG) - T_{mx}$

2. Seuil rénal d'élimination = la concentration plasmatique au-delà de laquelle apparaît la substance dans l'urine

$P_{thx} = T_{mx} / GFR$

##### Exemples

1. le glucose

$T_m = 375$  mg/min chez l'homme et 300 mg/min chez la femme

Seuil rénal =  $375 / 125 = 200$  mg/ml

Mécanisme de transport : symport avec le Na (SGLT 2)

2. Les acides aminés : cotransport avec le Na
3. Les peptides et les protéines : symport Na ou H, pinocytose ; ceux-ci sont dégradés dans les cellules tubulaires
4. Le sodium

2/3 du Na est réabsorbé à ce niveau, et ce quel que soit la quantité absolue de Na filtrée

Pour maintenir l'électronégativité, le Na est accompagné par le Cl (75%) et par le  $HCO_3$  (25%)

5. Autres

Lactate, citrate et autres intermédiaires du cycle de Krebs

Vitamines liposolubles

### SECRETION TUBULAIRE

#### Sécrétion tubulaire active

Exemple : K, acide urique

Mesure de la sécrétion grâce au PAH (le PAH est une substance à la fois filtrée (20%) et sécrétée (80%) :  $CPAH > C_{in}$ )

$$Q_E = Q_F + Q_S$$

$$Q_S = Q_E - Q_F$$

$$= (V \times U_{PAH}) - (DFG \times P_{PAH})$$

Où

DFG = Cinuline

## **ANSE DE HENLE**

### **GRADIENT MEDULLAIRE**

Multiplication par contre-courant

?? Cas des néphrons corticaux

1. Temps 0 : osmolalité de 300 mosm/kgH<sub>2</sub>O partout

2. Arrêt temporaire (B)

?? Branche ascendante : réabsorption de Na et de Cl

?? Branche descendante : appel d'eau

3. Progression du liquide (C et D) : formation d'un gradient de 100 mosm/kg entre la branche ascendante, l'espace intertubulaire et la branche descendante

4. Continuation (E et H) : au fur et à mesure, il y a dans le sens vertical multiplication d'un gradient qui s'établit à chaque niveau horizontal

?? Cas des néphrons juxtaglomérulaire

1. Temps 0 : osmolalité de 300 mosm/kgH<sub>2</sub>O

2. Réabsorption active de NaCl au niveau du tube distal : formation d'un gradient de concentration

3. Réabsorption passive de l'urée au niveau du tube collecteur

L'urée provoque une réabsorption d'eau dans la branche descendante de la Anse de Henlé et augmente les concentrations intraluminales de Na et Cl

4. Réabsorption passive de NaCl dans la branche ascendante : il se forme ainsi un gradient osmotique horizontal en dépit de l'absence de transport actif à ce niveau

Echange à contre-courant des vasa-recta : maintient du gradient

?? Niveau descendant : de l'eau quitte le compartiment cellulaire, des solutés pénètrent... l'osmolalité augmente donc progressivement

?? Niveau ascendant : mouvement opposé d'eau

NB : le volume de sang qui quitte les vasa recta est supérieur au volume initial, emportant avec lui

les substances dissoutes réabsorbées

Facteurs affectant le mécanisme de concentration et de dilution

?? Facteurs principaux

1. Gradient médullaire (qui augmente avec la longueur de la Anse de Henlé)

2. Le taux plasmatique d'ADH

?? Facteurs accessoires

1. La disponibilité de l'urée

2. le débit des vasa recta

3. Les prostaglandines

?? Augmentation du débit des vasa recta

?? Inhibition de l'adénylcyclase et donc des effets de l'ADH

### **BRANCHE DESCENDANTE**

Evolution de l'osmolalité du liquide tubulaire

?? Perméabilité à l'eau : l'osmolalité tubulaire et interstitiel sont égaux

?? Augmentation de l'osmolalité du liquide pérítubulaire (et donc du liquide tubulaire) dans le sens corticomédulaire



Evolution de la composition du liquide tubulaire

?? Imperméabilité aux substances dissoutes

?? Les concentrations de Na, Cl et urée évoluent proportionnellement par rapport à l'osmolalité

#### BRANCHE ASCENDANTE

Segment grêle (présent que dans les néphrons juxtaglomérulaire)

?? Imperméabilité à l'eau, très perméable au Na et Cl et modérément perméable à l'urée

1. Diffusion du NaCl de la lumière tubulaire vers l'espace périlitubulaire

2. Diffusion de l'urée en sens inverse

Segment épais

?? Perméabilité faible voire nulle à l'eau et à l'urée

?? Transports actifs : cotransport Na-K-2Cl (inhibé par la classe de médicaments diurétiques de l'anse)

?? Création d'une différence de potentiel (lumière positive) due aux transports de Cl et de K et transport passif paracellulaire de Na, Ca et Mg dû à la différence de potentiel

#### TUBE CONTOURNE DISTAL

DIFFERENTS TYPES CELLULAIRES

Cellules principales

?? Imperméable à l'eau et à l'urée

?? Réabsorption de Na

?? Sécrétion passive de K

Cellules intercalaires

?? Imperméable à l'eau et à l'urée

?? Type A : sécrétion d'H

?? Type B : sécrétion de HCO<sub>3</sub>

NB : Le transporteur Na/Cl est la cible des thiazides

FACTEURS MODIFIANT LA FONCTION DU TUBE CONTOURNE DISTAL

Régulation physique

?? La quantité filtrée est fonction de la quantité délivrée par la Anse de Henlé

?? Une augmentation de la réabsorption de Na augmente la sécrétion tubulaire de K et d'H

Régulation hormonale de la réabsorption de NaCl

?? Aldostérone

?? Endothéline

#### TUBE COLLECTEUR

CANAL COLLECTEUR CORTICAL ET MEDULLAIRE

Propriétés

?? Imperméabilité à l'urée

?? Perméabilité à l'eau modulée par l'ADH

Transports

?? Réabsorption active de Na : formation d'une différence de potentiel (lumière négative)

?? Sécrétion de K

?? Sécrétion de H par les cellules de type A

1. Formation de NH<sub>4</sub>

## 2. Formation d'acide titrable

### CANAL COLLECTEUR PAPILLAIRES

#### Propriétés

☒☒ Réabsorption active de Na

☒☒ Perméabilité à l'eau ET à l'urée modulée par l'ADH

### SYNTHESE

#### ABSORPTION/SECRETION

#### RECYCLAGE

Recyclage de l'urée

Recyclage du potassium

Recyclage de l'ammonium

### VIDANGE

#### CONSIDERATION ANATOMIQUE

#### Musculature de la vessie

☒☒ Détrusor : fibres lisses entourant la vessie et pouvant y augmenter la pression jusqu'à 40-60 mmHg

☒☒ Sphincter interne : continuum du détrusor intriqué avec des fibres élastiques

☒☒ Sphincter externe : muscle strié volontaire

#### Innervation de l'urètre

☒☒ Parasymphatique : augmente la fréquence des ondes péristaltiques

☒☒ Sympathique

1. Diminue la fréquence des ondes péristaltiques

2. Réflexe urétéral : les influx douloureux stimulent un réflexe sympathique vers le rein qui provoque une vasoconstriction des artéioles rénales diminuant ainsi le débit urinaire

#### Innervation de la vessie

☒☒ Fibres parasymphatiques

1. Relié par les plexus sacrés à la moelle (S1 à S3)

2. Fibres afférentes : détectent surtout l'étirement des parois de la vessie (signaux puissants responsables des réflexes conduisant à la vidange de la vessie)

☒☒ Fibres sympathiques

1. Via le nerf hypogastrique provenant du segment L2

2. Stimulation des vaisseaux

3. Aucun effet sur la contraction vésicale

☒☒ Fibres volontaires

1. Innervation du détrusor par les nerfs pelviens qui sont des fibres parasymphatiques

2. Innervation motrice volontaire transmise par les nerfs honteux au sphincter externe

## LA MICTION

Courbe pression-volume pendant le remplissage de la vessie

?? Courbe basale due au tonus de la paroi de la vessie

?? Pics de pressions périodiques dus aux réflexes mictionnels

Réflexe mictionnel

?? Récepteurs à l'étirement dans la paroi vésicale

?? Influx afférent envoyé à la moelle épinière via les nerfs pelviens

?? Influx efférent via les fibres parasymphatiques des mêmes nerfs

?? Auto-entretien du réflexe : la contraction de la vessie augmente les influx afférents ...

?? Interruption du cycle après un temps variable

?? Lorsque le réflexe de miction devient suffisamment puissant, il provoque un nouveau réflexe qui passe par les nerfs honteux et inhibe le sphincter externe... si son inhibition est plus puissante que les influx de contraction volontaires en provenance du cerveau, la miction a lieu

NB : Envie d'uriner au-delà de 150ml ; sensation forte à 400ml

Contrôle de la miction

?? Activation du centre mictionnel du tegmentum pontique (noyau de Barrington) par le réflexe segmentaire : inhibition du noyau d'Onuf qui innerve les muscles périnéaux, favorisant ainsi la miction

?? Inhibition de la miction pontique par le centre mictionnel frontal

?? Inhibition du réflexe segmentaire par la voie sympathique provenant des neurones préganglionnaires sympathiques en D12-L1

Anomalies de la miction

?? Vessie atonique

1. Destruction des fibres afférentes : perte de contrôle de la vessie

2. La vessie se remplit jusqu'à sa capacité maximale et quelques gouttes de trop pleines sont éliminées de temps en temps (miction par regorgement)

?? Vessie automatique

1. Moelle lésée au-dessus de la région sacrée mais cette dernière reste intacte : la miction survient uniquement de façon réflexe ; une simple stimulation de la peau dans la région génitale peut provoquer un réflexe mictionnel

?? Vessie neurogène non inhibée

1. Atteinte partielle de la moelle ou du tronc cérébral interrompant la plupart des influx inhibiteurs

2. Les mictions sont fréquentes et relativement incontrôlables

## **Anatomie fonctionnelle du rein**

Chez l'homme adulte, chaque rein pèse environ 150 g. Le rein comporte 2 régions bien distinctes : le cortex où se trouvent tous les glomérules et la médullaire dont l'extrémité interne ou papille se projette dans la cavité excrétrice (petit calice). L'urine sort du tube collecteur et s'écoule dans les calices, le bassinet puis l'uretère. Les 2 uretères s'abouchent dans la vessie après un trajet sous muqueux qui assure un dispositif anti-reflux.

Le rein est un organe très richement vascularisé qui reçoit environ 1/4 du débit cardiaque. L'artère rénale principale se divise en artères lobaires. Après avoir pénétré le parenchyme rénal, ces artères donnent les artères interlobaires qui se dirigent radialement vers le cortex pour former les artères arquées situées à la base de la médullaire. Les artères intra-lobulaires se branchent à angle droit sur les vaisseaux arqués pour traverser le cortex jusqu'à sa périphérie. Ce faisant, elles donnent naissance aux artéριοles afférentes, chacune d'entre elles se terminant par un fin réseau capillaire, appelé glomérule.

Chaque glomérule est donc alimenté par une seule artéριοle afférente et drainé par une artéριοle efférente qui se ramifie en nombreux capillaires pérítubulaires qui entourent les segments tubulaires du cortex. Les vasa recta (ou vaisseaux médullaires) qui traversent la médullaire sont des capillaires qui proviennent des artéριοles efférentes des glomérules juxtamédullaires, c'est-à-dire situés dans la partie la plus profonde du cortex .

Le néphron est l'unité fonctionnelle du rein. Chaque rein comprend environ 1.2 million de néphron par rein avec des variations importantes 0.7 à 1.5 million qui sont déterminés génétiquement et qui pourraient expliquer la susceptibilité à certaines maladies rénales.

Chaque néphron comporte un glomérule et sa capsule et le tubule attenant.

Le tubule est formé successivement d'un tube proximal, une anse de Henle, un tube distal et un tube collecteur. L'ultrafiltrat d'origine glomérulaire est ensuite modifié le long de son parcours tubulaire.

## **Fonction exocrine du rein**

Le rein assure le maintien des volumes des fluides de l'organisme (eau et compartiment hydriques). Le rein assure le maintien du bilan (quantité) et de la composition (concentration) ionique d'un grand nombre d'ions mono- ou divalents : Na, K, Ca, Mg, Cl, Li, H, CO<sub>3</sub>, PO<sub>4</sub>. Cette fonction, dite homéostasique, est assurée par filtration glomérulaire et modifications tubulaires, celles-ci étant régulées.

Le rein assure l'excrétion des déchets métaboliques terminaux endogènes, tels que l'urée, la créatinine, l'acide urique et l'oxalate. Le rein assure aussi l'élimination des toxines, médicaments et xénobiotiques en général. Le mécanisme d'élimination varie selon la substance considérée : filtration glomérulaire et modifications tubulaires.

### **Filtration glomérulaire (FG)**

La FG est l'ultrafiltration à travers la paroi des capillaires glomérulaires, processus qui sépare l'eau plasmatique et ses constituants non protéiques qui entrent dans l'espace de Bowman, des cellules sanguines et des protéines qui restent dans la lumière capillaire.

Environ 20 % du débit plasmatique capillaire glomérulaire est ainsi ultrafiltré pour constituer l'urine primitive. Ce pourcentage de filtration sur le débit sanguin glomérulaire constitue la fraction filtrée. Le débit de filtration glomérulaire dépend de 2 facteurs :

$$DFG = K_f \times UF$$

- $K_f$  est le coefficient d'ultrafiltration qui dépend lui-même de la surface de capillaire disponible pour la filtration. Ce coefficient est abaissé au cours de la plupart des maladies rénales.
- PUF est la pression efficace de filtration, définie par  $PUF = P_{cg} - P_B - P_{onc}$ .
- $P_{cg}$  est la pression capillaire glomérulaire. C'est un déterminant essentiel du débit de filtration.  $P_{cg}$  est régulée ; elle dépend du niveau de la pression artérielle et du diamètre de l'artériole afférente (plus cette artériole est en vasoconstriction, plus la pression dans le capillaire glomérulaire en aval est basse, et plus le débit de sang perfusant le glomérule est réduit).
- $P_{cg}$  dépend également de la contre-pression exercée par le diamètre de l'artériole efférente ; plus cette artériole est en vasoconstriction plus la  $P_{cg}$  augmente, tous les autres paramètres étant égaux par ailleurs.
- $P_{onc}$  est la pression oncotique du plasma qui dépend essentiellement de la concentration plasmatique des protéines.
- $P_B$  est la pression hydrostatique dans l'espace de Bowman, elle-même égale à la pression dans le tube proximal ; en cas d'obstacle serré sur la voie excrétrice urinaire, l'augmentation de pression dans les cavités urinaires se transmet en amont jusque dans le tube. Lorsque  $P_B$  est égal ou supérieur à  $P_{cg} - P_{onc}$ , PUF s'annule et la filtration glomérulaire cesse.

### Fonctions tubulaires

Les principales fonctions tubulaires du rein sont abordées dans la section "Fonction tubulaire et interprétation des électrolytes urinaires" ainsi que dans les différentes sections spécifiques consacrées aux désordres du métabolisme de l'eau, du sel, du potassium et de l'acide-base

### Fonction endocrine du rein

Le rein représente un véritable organe endocrine capable de synthèse et de sécrétion d'un grand nombre d'hormones et de médiateurs autacoides.

Le rein assure un rôle important dans la régulation endocrine du volume extracellulaire et de la pression artérielle. La rénine est une hormone exclusivement synthétisée dans le rein ; elle est responsable de l'étape limitante de l'activation du système rénine-angiotensines-aldostérone aboutissant à la production d'un vasoconstricteur puissant l'angiotensine II, celle-ci étant également la stimuline principale de l'aldostérone, hormone impliquée dans la

rétenion du sel et l'excrétion du potassium. Les prostaglandines rénales, notamment PGI<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> jouent un rôle important dans l'adaptation de la microcirculation rénale en cas d'hypovolémie et dans l'excrétion rénale du sodium. Enfin, le système kinine-kallikréine rénal intervient dans l'excrétion du sodium.

Le rein assure la synthèse et la libération de l'érythropoïétine. L'érythropoïétine est la principale hormone stimulant la production médullaire des érythrocytes et régulant la masse globulaire.

L'érythropoïétine est produite par certaines cellules péri-tubulaires spécialisées (fibroblastes interstitiels) en réponse à la baisse de tension en oxygène dans le rein. L'érythropoïétine stimule la différenciation, la prolifération et la maturation des précurseurs érythrocytaires médullaires. La carence relative en EPO explique l'anémie de l'insuffisance rénale chronique. Inversement une concentration élevée d'érythropoïétine et une polyglobulie peuvent être observées en association avec une sténose de l'artère rénale, des kystes rénaux, un adénocarcinome rénal, une hydronéphrose ou après transplantation rénale.

Le rein assure également la régulation hormonale du métabolisme minéral en assurant la formation de calcitriol (1 $\alpha$ -25 dihydroxycholecalciférol), la 1  $\alpha$  hydroxylase est une enzyme présente exclusivement au niveau des cellules tubulaires proximales) qui assure la production de l'hormone active à partir du 25-OH-vit D<sub>3</sub>.

Le rein joue un rôle très important dans le catabolisme des protéines de petit poids moléculaire, en particulier des hormones polypeptidiques. Ces protéines de petit PM (< 40 KD) sont librement filtrées par le glomérule, réabsorbées à plus de 99 % et catabolisées dans le tube proximal. Cette importante fonction tubulaire permet d'une part de limiter la perte urinaire de nutriments azotés et d'autre part de réguler efficacement la concentration plasmatique de ces protéines et hormones polypeptidiques. Chez certains patients ayant des anomalies de la fonction tubulaire proximale, ou une néphropathie tubulo-interstitielle chronique, la réabsorption proximale des protéines est diminuée et ces protéines de petit PM peuvent apparaître dans l'urine. Inversement, chez les patients en insuffisance rénale, le catabolisme rénal de certaines protéines et hormones est diminué si bien que leur concentration plasmatique augmente (d'un facteur 2 en moyenne). C'est le cas notamment pour le lysozyme, la  $\beta$ 2-microglobuline, l'insuline, la gastrine, le glucagon, l'hormone parathyroïdienne et l'hormone de croissance.

Enfin, le rein intervient dans un certain nombre d'interconversions métaboliques, comme la néoglucogénèse, le métabolisme lipidique ou de l'homocystéine.

Le rein assure enfin la synthèse de facteurs de croissance agissant selon un mode autocrine ou paracrine : l'Insulin-like Growth Factor 1 (IGF1) est un peptide qui intervient dans le processus d'hypertrophie rénale après néphrectomie unilatérale ou au cours du diabète. L'Epidermal Growth Factor (EGF) intervient notamment dans les phases de réparation après une nécrose tubulaire aiguë.

## L'estimation et la mesure de la filtration glomérulaire rénale ou FGR

La fonction globale de rein est estimée par la filtration glomérulaire. L'évaluation de la fonction rénale repose sur la mesure du débit de filtration glomérulaire (DFG) qui fait elle-même appel au concept de clairance rénale. Le concept de clairance rénale repose sur le fait que pour une substance ayant une concentration plasmatique stable P, la quantité filtrée par le rein, c'est-à-dire le produit de la concentration P de cette substance par la filtration glomérulaire ( $P \times \text{DFG}$ ) est égale à la quantité éliminée dans l'urine ( $U \times V$ ), c'est-à-dire le produit de la concentration urinaire U de la substance en question et du débit urinaire V (loi de conservation de masse). De cette équation, la filtration glomérulaire peut être calculée très simplement comme  $\text{DFG} = U \times V / P$

Pour une substance librement filtrée et complètement éliminée par le rein, la clairance de cette substance (celle-ci est habituellement définie comme le volume de plasma virtuellement épuré de cette substance par unité de temps) est égale au débit de filtration glomérulaire. La clairance et donc le débit de filtration glomérulaire sont exprimés en ml/min.

### Mesure de la filtration glomérulaire

La filtration glomérulaire peut être mesurée par la clairance d'un marqueur (endogène ou exogène) à condition que celui-ci remplisse les conditions suivantes : marqueur inerte, filtré par le glomérule sans subir de retouche tubulaire et ayant une concentration plasmatique stable. L'inuline (ou poly fructose, un sucre naturel atoxique de poids moléculaire 5.2 KD) est le marqueur habituel de référence.

La filtration glomérulaire mesurée par la clairance de l'inuline est de  $130 \pm 20$  (SD) par minute et pour 1.73 m<sup>2</sup> de surface corporelle. La correction par la surface corporelle est particulièrement utile chez l'enfant ou chez le sujet obèse.

Chez environ 2/3 des individus la filtration glomérulaire varie avec l'âge et diminue progressivement de 1 ml/mn/année d'âge après 40 ans. Ceci signifie en pratique que chez le sujet âgé de 80 ans, la filtration glomérulaire est de 60 ml/mn en moyenne ; cette valeur est souvent considérée comme "physiologique" pour l'âge mais doit être considérée comme une véritable insuffisance rénale avec les conséquences classiques (nécessité d'adapter la posologie des médicaments à élimination rénale, précautions d'emploi liées à la grande susceptibilité à la néphrotoxicité).

En pratique, la détermination de la filtration glomérulaire par la clairance de l'inuline n'est pas réalisée facilement (mesures longues, techniques de dosages difficiles et coûteuses) et l'on fait appel à la mesure de la clairance de la créatinine endogène.

La créatinine (PM 113 D) est un déchet métabolique azoté produit terminal du catabolisme de la créatine musculaire. Pour un individu donné, la production de créatinine est stable et dépend essentiellement de sa masse musculaire. La production et donc la concentration plasmatique de créatinine sont relativement constantes au cours du nyctémère (la fluctuation de concentration plasmatique est inférieure à 10 % sur 24 heures).

La clairance de la créatinine chez un sujet normal est d'environ  $120 \pm 20$  ml/mn et donc proche de la filtration glomérulaire mesurée par les techniques de référence. En fait, la clairance de la créatinine et la filtration glomérulaire par la clairance de l'inuline ne sont pas strictement identiques et le rapport Ccr/Cin est d'environ 1,10 à 1,20 chez les sujets à fonction rénale normale.

Cette égalité approximative de la clairance de la créatinine et de celle de l'inuline résulte de 2 erreurs systématiques qui se corrigent mutuellement :

1. la plupart des techniques de dosage colorimétrique de la créatinine plasmatique surestiment celle-ci en raison de la présence de substances chromogènes présentes dans le plasma (surestimation de 10 à 20 %)(voir le tableau "Facteurs influant la créatinine plasmatique").
2. la créatinine excrétée dans l'urine provient à la fois de la créatinine filtrée par le glomérulaire et de la créatinine sécrétée par le tube proximal (selon un processus de transport actif non spécifique et en compétition avec d'autres acides faibles organiques).

Cette surestimation à la fois du numérateur (U) et du dénominateur (P) explique que la clairance de la créatinine soit numériquement proche de la filtration glomérulaire chez le sujet à fonction rénale normale. Cette égalité n'est pas plus vraie lorsque la fonction rénale est altérée et au cours de l'insuffisance rénale car la fraction de créatinine sécrétée par le tube proximal augmente si bien que la clairance de la créatinine surestime systématiquement la filtration glomérulaire ; cette surestimation peut aller jusqu'à un facteur 2 lorsque la filtration glomérulaire est réduite à 10 à 20 % de la valeur normale (voir le tableau "Sécrétion tubulaire de la créatinine"). .

La clairance de la créatinine peut être facilement déterminée directement par la mesure de la concentration plasmatique et urinaire de créatinine ainsi que le débit précis urinaire sur 24 heures.



### Technique de recueil correct des urines de 24 heures

- Vider la vessie à 8 h du matin et jeter les urines
- A partir de cette heure jusqu'au lendemain à 8 heures, recueillir toutes les urines dans le bocal.
- Pendant la période de collection, vider la vessie avant d'aller à la selle.
- Le lendemain à 8 h, vider la vessie et conserver les urines avec l'ensemble de la collection ; selon le cas, apporter la totalité des urines, ou seulement un échantillon (mais après avoir noté le volume total des urines émises).

En fait, la principale cause d'erreur de cette mesure est liée au caractère incomplet du recueil urinaire ; un recueil urinaire incomplet peut être facilement détecté car la quantité de créatinine excrétée dans l'urine est à peu près constante et équivalente à environ 0,2 mmol/jour/kg de masse maigre.

Ainsi chez un homme de 70 kg, la quantité urinaire de créatinine excrétée dans l'urine est

$$\text{Ucr} \times \text{V} = 0,2 \times 70, \text{ soit environ } 14 \text{ ml/jour.}$$

Pour une femme de 60 kg, la valeur est de

$$\text{Ucr} \times \text{V} = 0,2 \times 60 \times 0,85, \text{ c'est-à-dire environ } 10,2 \text{ ml/jour.}$$

Le coefficient 0,85 est utilisé pour tenir compte des variations constitutionnelles de masse maigre entre les sexes.

### Intérêts et limites de la créatinine plasmatique comme marqueur de la filtration glomérulaire

En raison de cette relative constance d'excrétion de la quantité excrétée de créatinine urinaire (UV), la créatinine plasmatique et la filtration glomérulaire sont inversement reliées selon une courbe hyperbolique inverse et la simple mesure de la créatinine plasmatique est utilisée comme un reflet de la filtration glomérulaire.

Les valeurs considérées comme normales de la créatinine plasmatique sont de 80 à 110  $\mu\text{mol/l}$  chez l'homme (9 à 13 mg/l) et 60 à 90  $\mu\text{mol/l}$  chez la femme (7 à 10 mg/l). Il faut retenir que la notion de "fourchettes de valeurs normales" est conceptuellement erronée. En effet pour un individu donné et en fonction de son sexe et de sa masse musculaire, il n'existe qu'une seule valeur de créatinine plasmatique normale. Par exemple chez une femme à poids constant, une créatinine plasmatique passant de 60  $\mu\text{mol}$  à 90  $\mu\text{mol}$  correspond à une réduction d'environ 50 % de la fonction rénale.

En raison de cette relation hyperbole inverse entre la créatinine plasmatique et la filtration glomérulaire, la créatinine plasmatique représente un marqueur extrêmement peu sensible d'insuffisance rénale débutante. On peut facilement observer sur la figure 1 qu'une créatinine plasmatique de 110  $\mu\text{mol/l}$ , (valeur considérée comme la limite supérieure de la normale chez l'homme), peut correspondre à des filtrations glomérulaires variant entre 100 et 20 ml/mn selon les individus (et leur masse musculaire).

Par contre, en cas d'insuffisance rénale avancée, le créatinine plasmatique est un marqueur sensible de modification de la filtration glomérulaire. Dans ce cas en effet, si le DFG diminue de 50 %, la Pcr est multiplié par 2. Par exemple si le DFG diminue de 50 à 25 ml/min, Pcr augmente de 200 à 400  $\mu\text{mol/l}$  et reste stable à ce niveau. Un nouvel état d'équilibre est atteint pour lequel, l'excrétion urinaire de créatinine ( $\text{UCr} \times \text{V}$ ) est inchangée. Il faut noter que 3 jours environ sont nécessaires à l'obtention d'un nouvel état d'équilibre (une Pcr stable). Dans une condition de variation rapide de la fonction rénale (insuffisance rénale aiguë), les modifications de Pcr peuvent survenir à distance de la lésion rénale.

Pour mieux rendre compte de la relation créatinine plasmatique-filtration glomérulaire et pour d'autre part tenir compte de la masse musculaire et éviter les erreurs liées à un recueil urinaire, il a été proposé d'estimer la clairance de la créatinine à partir de formules. La plus utilisée et la mieux validée de toutes ces formules est celle proposée par Cockcroft et Gault en 1976. La clairance de la créatinine estimée selon la formule de Cockcroft et Gault est :

$$\text{COcr} = a \times 140 - \text{âge} \times \text{PDC} / \text{Pcr}$$

L'âge est exprimé en année, le poids du corps (PDC) en kg et Pcr (créatinine plasmatique) en  $\mu\text{mol/l}$ , a est un coefficient = 1,05 chez la femme et 1,25 chez l'homme pour tenir compte des différences de masse musculaire.

Par exemple, un homme de 40 ans, pesant 75 kg, une Pcr de 100  $\mu\text{mol/l}$  correspond à un DFG de 100 ml/min. La même Pcr chez une femme de 60 ans pesant 60 kg correspond à un DFG de 48 ml/min, soit une fonction rénale réduite de moitié.

Cette formule a l'avantage essentiel de ne pas nécessiter de recueil urinaire. Cette formule a été validée dans un grand nombre de circonstances cliniques. Elle n'est pas utilisable chez l'enfant, la femme enceinte, la cirrhose décompensée (ascite) et probablement les obésités monstrueuses. Les valeurs normales de clairance de la créatinine estimées sont en cours d'évaluation mais une valeur inférieure à 80 ml/mn traduit une insuffisance rénale avec une grande sensibilité.

D'autres limitations à l'utilisation de la créatinine plasmatique doivent être soulignées. Il s'agit essentiellement de situations où la créatinine plasmatique augmente sans variation concomitante de la filtration glomérulaire, situation appelée "**pseudo-insuffisance rénale**". Cette situation se rencontre dans au moins 3 circonstances (voir le tableau "Facteurs influant la créatinine plasmatique") :

1. production augmentée de créatinine (rhabdomyolyse massive, ingestion de viandes bouillies riches en créatine),

2. substances diminuant la sécrétion tubulaire de créatinine (cimétidine, Tagamet® et triméthoprime, Bactrim®).
3. substances interférant avec le dosage de la créatinine plasmatique: acide acéto-acétique au cours de l'acidocétose ; acide ascorbique (vitamine C) ; certains antibiotiques, comme la céphoxitine (Mefoxin®) ou la flucytosine (Ancotil®).

### **Place du dosage de l'urée sanguine pour l'évaluation de la fonction rénale :**

L'**urée** est un catabolite azoté terminal de petit PM (60 D) qui traverse librement les membranes cellulaires. L'urée diffuse passivement depuis le liquide tubulaire vers les capillaires péri-tubulaires, si bien que la clairance de l'urée est inférieure au DFG. La réabsorption d'urée dépend étroitement du débit intratubulaire d'eau ; quand le débit urinaire est faible, la réabsorption passive augmente et la clairance diminue en conséquence. La concentration plasmatique d'urée est de 3-7 mmol/l. La concentration plasmatique d'urée dépend de trois facteurs : 1) la fonction rénale (le DFG) ; 2) le débit urinaire ; 3) la production d'urée qui varie elle-même selon l'apport protidique alimentaire et le catabolisme protéique.

L'urée plasmatique est inversement reliée à la filtration glomérulaire. Cependant, la fonction rénale ne représente qu'un parmi plusieurs déterminants de la concentration plasmatique d'urée. Il existe un grand nombre de situations dans lesquelles l'urée plasmatique varie sans changement notable de filtration glomérulaire :

- Hyperproduction d'urée lors d'un régime riche en protide ou lors des catabolismes tissulaires (traumatisme musculaire, saignement digestif, traitement glucocorticoïde, etc...).
- Réabsorption passive d'urée (débit urinaire faible, déshydratation et contraction volémique).
- En l'absence de ces différents facteurs, il est par contre possible d'estimer l'apport protidique alimentaire à partir de la quantité d'urée excrétée dans l'urine ( $U_{urée} \times V$ ).

En pratique clinique, l'urée plasmatique ou sanguine constitue un marqueur à la fois trop peu sensible et trop peu spécifique pour dépister une insuffisance rénale ou suivre l'évolution de celle-ci. Le dosage isolé de l'urée sanguine n'a aucun intérêt et doit être remplacé systématiquement par celui de la créatinine qui a une meilleure valeur. Le dosage de l'urée en pratique clinique n'a d'intérêt qu'associé à celui de la créatinine dans le cas d'une insuffisance rénale dont on souhaite savoir si elle est fonctionnelle ou organique. En effet, le rapport urée/créatinine plasmatique molaire normal est d'environ 50. Lorsque ce rapport U/C plasmatique devient supérieur à 100, l'élévation disproportionnée de l'urée sanguine par rapport à celle de la créatinine doit faire rechercher soit une hyperproduction d'urée, soit une insuffisance rénale fonctionnelle (l'urée, petite molécule facilement diffusible est réabsorbée passivement dans la médulla rénale dans toutes les situations à débit urinaire faible).

## La classification des maladies rénales

Elle repose sur des bases en partie arbitraires. Cette classification peut se faire par exemple selon le caractère primitif ou secondaire de l'atteinte rénale.

En pratique cependant cette classification repose sur deux éléments principaux :

- d'une part la vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale lorsque celle-ci existe
- d'autre part l'association des différents éléments sémiologiques en tableaux anatomo-cliniques relativement spécifiques.

La vitesse d'évolution de l'insuffisance rénale permet de différencier :

1. l'insuffisance rénale aiguë, lorsque l'insuffisance rénale évolue en quelques heures à quelques jours,
2. l'insuffisance rénale rapidement progressive lorsque l'insuffisance rénale évolue en quelques jours à quelques semaines et
3. l'insuffisance rénale chronique lorsque l'évolution se fait sur un mode plus lent en quelques mois à quelques années.

Les principaux éléments sémiologiques sont la présence ou non d'une hypertension artérielle, d'oedèmes ou d'un syndrome urinaire : protéinurie ou anomalie du sédiment urinaire, hématurie, cylindres hématiques, leucocyturie.

Schématiquement les principaux syndromes néphrologiques sont au nombre de 4 :

1. Le syndrome de néphropathie vasculaire est caractérisé par une hypertension artérielle au premier plan, un syndrome urinaire pauvre ou absent et une insuffisance rénale souvent sévère et rapidement progressive. Le diagnostic de ces néphropathies vasculaires repose essentiellement sur l'imagerie artérielle et/ou la biopsie rénale.
2. Le syndrome de néphropathie glomérulaire est plus variable dans sa présentation. La protéinurie est généralement au premier plan, des oedèmes sont possibles en fonction de l'importance de la protéinurie (syndrome néphrotique). L'hypertension artérielle est fréquente. L'insuffisance rénale est également fréquente mais sa progression est variable selon le type de l'atteinte glomérulaire. Le diagnostic repose quasi-exclusivement sur l'analyse histologique du tissu rénal obtenu par biopsie rénale percutanée.
3. Le syndrome de néphropathie tubulaire se résume en pratique à la nécrose tubulaire aiguë, première cause d'insuffisance rénale aiguë organique. L'insuffisance rénale aiguë est au premier plan, le syndrome urinaire est généralement absent et l'hypotension fréquente. Le diagnostic repose sur le contexte évocateur complété dans certains cas par une biopsie rénale. Exceptionnellement, une tubulopathie peut se manifester sous la forme d'une dysfonction tubulaire proximale (syndrome de Fanconi) ou distale soit héréditaire soit acquise.

4. Le syndrome de néphropathie interstitielle est caractérisé par une présentation insidieuse avec un syndrome urinaire modéré parfois limité à une leucocyturie. L'hypertension artérielle y est moins fréquente que dans les syndromes glomérulaires ou vasculaires. L'hypertension est le plus souvent tardive concomitante de l'insuffisance rénale avancée. L'insuffisance rénale évolue lentement sur plusieurs années ou dizaines d'années. Le diagnostic repose souvent sur l'imagerie rénale (urographie intra-veineuse, scanner) et dans certains cas sur la biopsie rénale. Les atteintes kystiques du rein évoluant vers l'insuffisance rénale sont souvent rattachées à des néphropathies interstitielles en raison des lésions interstitielles péri-kystiques.

## Approche des atteintes glomérulaires

Les maladies glomérulaires peuvent se présenter par différents symptômes qui peuvent être regroupés en syndromes glomérulaires. L'intérêt d'identifier ces syndromes glomérulaires est qu'ils permettent souvent une orientation étiologique, pronostique et thérapeutique commune.

### 1. Sémiologie "élémentaire" des néphropathies glomérulaires

La **protéinurie** constituée majoritairement d'albumine est la caractéristique des néphropathies glomérulaires.

La proportion d'albumine et de globuline dépend de la nature de l'atteinte glomérulaire et notamment des propriétés de perméabilité. La protéinurie est dite "sélective" lorsque la protéinurie est constituée quasi-exclusivement d'albumine et ne comporte pas ou peu de protéines de gros poids moléculaire (immunoglobuline par exemple). En pratique, cette notion de sélectivité est quantifiée par le rapport IgG/albumine urinaire. Un rapport IgG/albumine inférieur à 0,20 témoigne d'une protéinurie sélective comme on peut la voir dans le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes. Le plus souvent la protéinurie n'est pas sélective, ce qui signifie qu'elle comprend de nombreuses protéines plasmatiques de gros poids moléculaire, en particulier des immunoglobulines.

La quantité de protéines est de peu de valeur diagnostique sauf lorsque la protéinurie est très abondante, supérieure à 3 g/24 h, ce qui témoigne pratiquement toujours de lésions glomérulaires. Inversement une protéinurie de faible abondance inférieure à 1 - 1,50 g/24 h peut s'observer au cours d'un grand nombre de maladies rénales même non glomérulaires.

L'**hématurie** est également un signe fréquent mais non constant de néphropathie glomérulaire. Cette hématurie peut être micro- ou macroscopique. L'existence de cylindres hématiques a une grande valeur sémiologique car elle oriente vers la cause glomérulaire de l'hématurie. La présence d'une hématurie macroscopique traduit souvent des lésions glomérulaires prolifératives. Les arguments en faveur de l'origine glomérulaire d'une hématurie sont discutés dans le chapitre "Hématurie".

Les **oedèmes** de la glomérulonéphrite sont liés à une rétention hydrosodée. Ils s'accompagnent toujours d'une prise de poids qui précède l'apparition des oedèmes.

L'**hypertension artérielle** est une complication fréquente des glomérulonéphrites. Elle est quasiment constante au stade d'insuffisance rénale avancée mais très fréquemment rencontrée à un stade plus précoce lorsqu'il existe une néphropathie glomérulaire ou vasculaire à fonction rénale normale.

L'**insuffisance rénale chronique** est la complication redoutée de toutes les maladies rénales. L'incidence de survenue d'une insuffisance rénale terminale est variable selon le type histologique de la glomérulonéphrite, le degré de protéinurie et d'hypertension artérielle.

## **2. Syndromes de néphropathie glomérulaire**

Ces syndromes de néphropathie glomérulaire correspondent à l'association variée de ces différents signes élémentaires.

### **2.1 Le syndrome d'hématurie macroscopique récidivante.**

Il s'agit d'hématurie macroscopique faisant souvent suite à un épisode infectieux de la sphère ORL. Il s'associe à une protéinurie variable souvent absente. Ce syndrome d'hématurie macroscopique récidivante fait évoquer 2 diagnostics principaux :

1. La néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA encore appelée maladie de Berger.
2. La néphropathie glomérulaire héréditaire par anomalie constitutive des membranes basales (syndrome d'Alport).

### **2.2 Le syndrome néphritique aigu.**

Il s'agit de l'installation brutale en quelques heures ou jours d'une protéinurie parfois abondante jusqu'au syndrome néphrotique, d'une hématurie macroscopique avec des cylindres hématiques (la coloration des urines est souvent caractéristique, dite "bouillon sale" ou "coca-cola"), d'une rétention hydrosodée avec hypervolémie. Il s'agit essentiellement d'oedèmes viscéraux avec leurs risques propres (oedème aigu du poumon, oedème cérébral, oedème papillaire d'une rétinopathie exsudative) survenant dans un contexte d'hypertension sévère. Enfin, l'insuffisance rénale est fréquente, elle peut être oligoanurique.

A côté de cette forme typique qui représente une urgence thérapeutique et diagnostique, il existe un grand nombre de formes atypiques car dissociées et l'hématurie macroscopique peut même manquer. Ces formes se révèlent en apparence sous la forme d'une poussée d'hypertension artérielle ou d'une décompensation cardiaque isolée en apparence, en particulier chez des sujets âgés. Dans ces circonstances, il faut évoquer de principe : un syndrome néphritique aigu et rechercher les anomalies urinaires (protéinurie, hématurie) par la bandelette.

La signification du syndrome néphritique aigu est celle d'une hypercellularité intra-glomérulaire aiguë. Ceci correspond sur le plan histologique soit à une glomérulonéphrite endocapillaire pure (type glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse), soit à une glomérulonéphrite membrano-proliférative à début aigu.

### **2.3 Glomérulonéphrite rapidement progressive.**

Ce tableau correspond à la constitution en quelques jours ou semaines d'un tableau semblable au syndrome néphritique aigu mais

- l'hématurie macroscopique est souvent inaugurale,
- l'hypertension artérielle est moins marquée et peut totalement manquer.
- l'insuffisance rénale s'aggrave très rapidement mais sans aucune tendance spontanée à régresser.

La règle d'or à retenir est que tout syndrome néphritique aigu qui ne commence pas à régresser après 48 heures doit être considéré jusqu'à preuve du contraire, comme une glomérulonéphrite rapidement progressive. Ce syndrome glomérulaire représente une indication urgente et impérative à la biopsie rénale.

La glomérulonéphrite rapidement progressive correspond sur le plan histologique à des lésions inflammatoires très sévères : présence de croissants cellulaires et souvent de nécrose fibrinoïde. Sans traitement spécifique, ces atteintes rénales évoluent constamment vers une destruction rapide et définitive des reins.

### **2.4 Syndrome néphrotique**

Le syndrome néphrotique a une définition purement biologique. Classiquement, le syndrome néphrotique est défini par l'association d'une protéinurie abondante supérieure à 3 g/24 h (supérieure à 50 mg/kg/jour chez l'enfant), d'une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l et d'une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l.

Les oedèmes et l'hyperlipidémie sont fréquemment associés au syndrome néphrotique mais ne font pas partie de la définition classique. La définition du syndrome néphrotique est en fait quelque peu arbitraire et il faut savoir que le pronostic d'une atteinte glomérulaire avec une protéinurie abondante persistante de plus de 3 - 4 g/24 h (on parle alors de protéinurie néphrotique), même sans hypoalbuminémie, n'est pas fondamentalement différent de celui d'un syndrome néphrotique.

### **2.5 Syndrome de glomérulonéphrite chronique**

Le syndrome de glomérulonéphrite chronique est caractérisé par des anomalies persistantes du sédiment urinaire et une protéinurie accompagnée par une diminution lente mais inexorable du débit de filtration glomérulaire. Il s'agit d'une présentation fréquente de nombreuses néphropathies glomérulaires. Aucune lésion histologique n'est caractéristique de cette présentation mais une glomérulosclérose extensive globale ou segmentaire avec une fibrose tubulo-interstitielle chronique et une atrophie du parenchyme rénal sont souvent observées. L'hypertension est presque constante dans cette situation.

### **2.6 Protéinurie et/ou hématurie asymptomatique**

Ces anomalies sont caractérisées par une hématurie persistante ou récidivante et/ou une protéinurie. La filtration glomérulaire est normale et les symptômes orientant vers l'appareil urinaire, classiquement absents. La protéinurie lorsqu'elle est présente, est inférieure à 3,5 g/jour. L'hypertension artérielle est inconstante.

Histologiquement des lésions de type proliférations segmentaires sont fréquemment observées mais de nombreuses anomalies glomérulaires peuvent également être responsables de ce syndrome.

## *Le syndrome néphritique*

### **1. Présentation clinique**

Le syndrome néphritique aigu ou glomérulonéphrite aiguë est un syndrome caractérisé par la survenue brutale d'une hématurie macroscopique avec des cylindres hématiques (la coloration des urines est souvent caractéristique, dite "bouillon sale" ou "coca-cola"), d'une oligurie et d'une insuffisance rénale aiguë, d'un syndrome de rétention hydrosodée se manifestant par des oedèmes et une hypertension artérielle. L'excrétion urinaire de protéines varie largement dans ce syndrome mais le débit est généralement moins de 3 g/24 h.

Les oedèmes résultent d'une rétention rénale de sodium, elle-même secondaire à la réduction brutale de la filtration glomérulaire. Ces oedèmes sont viscéraux et périphériques avec souvent un oedème facial ou périorbitaire. Ces oedèmes mettent en jeu le pronostic vital en raison de leur installation brutale et de leur localisation pulmonaire, et/ou cérébrale. L'HTA parfois sévère traduit l'hypervolémie et la rétention hydro-sodée.

A côté de cette forme typique qui représente une urgence thérapeutique et diagnostique, il existe un grand nombre de formes atypiques car dissociées et l'hématurie macroscopique peut même manquer. Ces formes se révèlent en apparence sous la forme d'une poussée d'hypertension artérielle ou d'une décompensation cardiaque isolée en apparence, en particulier chez des sujets âgés. Dans ces circonstances, il faut évoquer de principe : un syndrome néphritique aigu et rechercher les anomalies urinaires (protéinurie, hématurie) par la bandelette.

### **2. Etiologie des syndromes néphritiques aigus**

Les principales causes de SNA sont la glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique survenant essentiellement chez l'enfant ou d'autres formes de glomérulonéphrites aiguës post-infectieuses.

En fait, la glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse est observée de moins en moins souvent, en particulier en métropole. Chez l'adulte, il s'agit d'une affection rare et un tableau de syndrome néphritique aigu doit faire évoquer dans ce contexte plutôt une glomérulonéphrite membranoproliférative à début aigu.

De façon plus rare, un syndrome néphritique aigu peut révéler d'autres affections rénales comme une poussée de néphropathie glomérulaire à dépôts mésangiaux d'IgA (maladie de



Berger) ou surtout une glomérulonéphrite rapidement progressive avec prolifération extracapillaire sur la biopsie rénale.

## *Le syndrome néphrotique*

### **1. Introduction**

Le syndrome néphrotique traduit une anomalie fonctionnelle ou organique du filtre glomérulaire qui reconnaît un certain nombre d'aspects histologiques et d'étiologies différents. La néphrose lipoïdique ou syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales ne représente que 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte mais est souvent pris comme modèle de description de ces affections glomérulaires.

Nous détaillerons dans un premier chapitre les définitions, la physiopathologie de la protéinurie ainsi que les complications communes aux syndromes néphrotiques quelle qu'en soit la cause.

Les problèmes de diagnostic (positif, différentiel, étiologique) sont ensuite évoqués. La néphrose lipoïdique est traitée dans le diagnostic étiologique des formes primitives. Les autres causes de syndrome néphrotique de l'adulte ont également été traitées. Elles peuvent recouper d'autres questions du programme (diabète, lupus, myélome ...) et la question syndrome néphrotique (glomérulonéphrite membranoproliférative).

### **2. Définitions et pathophysiologie de la protéinurie**

Le syndrome néphrotique est caractérisé par une protéinurie importante liée à un trouble de la perméabilité capillaire glomérulaire. Cette protéinurie contient essentiellement de l'albumine ou des protéines de poids moléculaire supérieur à l'albumine. Elle est responsable d'une perte d'albumine supérieure aux capacités de synthèse hépatique, provoquant ainsi une hypoalbuminémie. Le syndrome néphrotique répond à une définition strictement biologique et associe :

1. Une protéinurie supérieure à 3 g/24 h,
2. Une hypoprotidémie inférieure à 60 g/l,
3. Une hypoalbuminémie inférieure à 30 g/l.

Il faut noter que dans la littérature anglo-saxonne, le syndrome néphrotique est plus simplement défini par une protéinurie supérieure à 3,5 g/24 h/1m73.

La symptomatologie clinique est dominée par le syndrome oedémateux.

L'aspect qualitatif de la protéinurie permet de distinguer deux types d'altérations de la membrane basale glomérulaire :

- Soit la protéinurie est constituée essentiellement d'albumine à l'électrophorèse des protéines urinaires et est qualifiée dans ce cas, de sélective. Il existe alors une altération biochimique du filtre glomérulaire avec notamment une perte des charges anioniques de la membrane basale glomérulaire sans anomalie morphologique observée en microscopie optique.

- Soit la protéinurie est dite non sélective. Il existe alors, en plus de l'albumine, des protéines de haut poids moléculaire. Des lésions du filtre glomérulaire sont le plus souvent observées en microscopie optique.

### Pathophysiologie de la protéinurie

Le passage de protéines plasmatiques de poids moléculaire supérieur à 70 KD à travers la paroi capillaire glomérulaire est normalement restreint par une barrière sélective de charge ainsi qu'une barrière sélective de taille. La barrière sélective de charge est liée à la présence d'un revêtement polyanionique de la membrane basale glomérulaire et des cellules avoisinantes qui restreint le passage de protéines plasmatiques polyanioniques de taille moyenne (environ 70 kD), principalement l'albumine. La barrière sélective de taille qui résulte de la présence de pores dans la membrane basale glomérulaire et dans les diaphragmes de fente épithéliale assure la restriction au passage des protéines plasmatiques de plus gros poids moléculaire au-dessus de 80 kD.

Le syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales est dû principalement à une perte de la sélectivité de charge alors que les autres glomérulonéphrites par exemple extra-membraneuses résultent essentiellement d'une perte de la sélectivité de taille.

Le mécanisme de l'altération glomérulaire aboutissant à l'anomalie de perméabilité capillaire glomérulaire est variable. Chez les patients ayant une hyalinose segmentaire et focale récidivante après transplantation rénale, des interventions thérapeutiques qui permettent d'adsorber les immunoglobulines, comme le passage sur des colonnes d'immunoabsorption ou de protéines A entraînent une réduction considérable de la protéinurie. Un facteur plasmatique présumé produit par des lymphocytes, augmente l'excrétion urinaire d'albumine chez des rats de rein perfusé. Ce facteur augmente la perméabilité à l'albumine de glomérules isolés et sa présence est associée à un taux important de récurrence de la maladie après transplantation rénale.

### A retenir :

La protéinurie est qualifiée de sélective :

- Si elle contient plus de 85 % d'albumine
- Ou si le rapport : clairance des IgG/clairance de la transferrine est  $< 0,1$

### 3. Complications du syndrome néphrotique

Quelle que soit son étiologie, le syndrome néphrotique expose à un certain nombre de complications:

#### 3.1. Les œdèmes

Ils sont mous, blancs, « prennent le godet ». Ils prédominent dans les territoires déclives (chevilles, jambes en position debout, lombes chez un sujet en décubitus dorsal) ou les régions où la pression extravasculaire est faible (orbite de l'oeil).

Un épanchement des séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) peut être observé réalisant un tableau d'anasarque. L'œdème pulmonaire est exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque.

Ils sont liés à une diminution de la pression oncotique des protéines intravasculaires qui permet la fuite de sel et d'eau vers le liquide interstitiel.

Cette fuite d'eau et de sel plasmatiques est responsable d'une hypovolémie efficace qui stimule les systèmes participant à la rétention hydro-sodée comme le système rénine-angiotensine aldostérone et le système sympathique

En fait cette vue classique attribuant la rétention sodée du syndrome néphrotique à la seule hypovolémie secondaire à l'hypoalbuminémie a été remise en question par le résultat d'études montrant un état d'euvolémie ou d'hypervolémie chez des patients atteints de syndrome néphrotique. Toutefois le facteur « primitif » responsable de l'avidité rénale pour le sodium reste encore inconnu.

Traitement du syndrome oedémateux

Le traitement du syndrome oedémateux est basé sur la restriction sodée (<3g de NaCl/j soit 50 mEq de sodium), un repos relatif au lit (pour éviter la stimulation du système rénine-angiotensine aldostérone), et la prescription éventuelle de diurétiques de l'anse comme le furosémide (Lasilix®) ou le bumétamide (Burinex®). Dans tous les cas l'obtention d'une réponse natriurétique devra être progressive pour éviter l'aggravation de l'hypovolémie et les risques de thromboses veineuses (dues à l'hémoconcentration).

Les diurétiques devront être prescrits à posologie progressivement croissante 2 à 3 fois par jour compte-tenu de leur courte durée d'action (6 à 8h). En cas de résistance au traitement, la voie intraveineuse sous forme de bolus ou en continu sera utilisé. L'adjonction de diurétiques thiazidiques (hydrochlorothiazide) et de diurétiques distaux (modamide, antialdostérones) peut s'avérer utile pour potentialiser l'effet des diurétiques de l'anse. La perfusion d'albumine à but d'expansion volémique ne doit être utilisée que dans les cas exceptionnels d'hypotension symptomatique.

#### 3.2. L'hyperlipidémie

Elle est de type mixte le plus souvent, l'hypercholestérolémie peut être très importante (>10mmol/l). Elle est liée à une augmentation de la production des lipoprotéines au niveau du foie (VLDL et LDL) et à une diminution de leur catabolisme. Elle est directement corrélée à

l'importance de la protéinurie et plus précisément à l'augmentation de la clairance de l'albumine.

Le traitement de l'hyperlipidémie du syndrome néphrotique n'est envisagé que dans le cas de syndromes néphrotiques résistants à toute thérapeutique (par exemple : hyalinose segmentaire et focale, glomérulopathie extra-membraneuse). L'hyperlipidémie sévère du syndrome néphrotique aggrave le risque cardiovasculaire et peut participer à la progression des lésions rénales. Son traitement reste mal codifié et fait appel au régime et à l'utilisation des statines sous contrôle strict des CPK (risque de rhabdomyolyse).

### **3.3. Anomalies de la coagulation**

Les pertes urinaires de certains facteurs de coagulation sont largement compensées par une augmentation de la synthèse hépatique des protéines de la coagulation. La fuite urinaire d'un anticoagulant naturel, l'antithrombine III est constante.

Il existe donc une situation d'hypercoagulabilité responsable d'une augmentation de la fréquence des thromboses vasculaires veineuses périphériques chez les patients néphrotiques avec un risque d'embolie pulmonaire.

Une thrombose des veines rénales peut être observée chez les patients ayant un syndrome néphrotique intense (albuminémie < 20 g/l), avec un risque élevé d'embolie pulmonaire. Cette thrombose est parfois révélée par une hématurie macroscopique et une douleur de la fosse lombaire. Elle est le plus souvent asymptomatique et son diagnostic est évoqué devant une détérioration de la fonction rénale et une aggravation du syndrome néphrotique.

Un traitement par héparine de bas poids moléculaire est recommandé chez les patients ayant un syndrome néphrotique sévère (en pratique lorsque l'albuminémie est inférieure à 20g/l voire 25g/l en cas d'antécédents de thrombose ou de facteurs de risque associés).

Un relais de l'héparine par les antivitamines K est entrepris dès que possible en tenant compte de l'hypoalbuminémie qui modifie leur pharmacocinétique (médicaments liés à l'albumine).

### **3.4. Réponse immunitaire et risque infectieux**

Elle est diminuée au cours du syndrome néphrotique. Les taux d'immunoglobulines G et A sont diminués et l'immunité cellulaire est modifiée. Conséquence directe de la diminution du taux d'IgG chez les patients néphrotiques, le risque d'infection par les bactéries encapsulées (pneumocoque, hémophilus, klebsielle) est particulièrement augmenté.

### **3.5. Augmentation de la fraction libre plasmatique des médicaments liés à l'albumine**

La baisse de l'albumine sérique est directement responsable de l'augmentation de la fraction libre des médicaments (notamment des antivitamines K, des anti-inflammatoires non stéroïdiens...). Le risque de surdosage et d'effet toxique est augmenté.

Un certain nombre d'anomalies métaboliques sont observées chez les patients néphrotiques au long cours et sont liées à la baisse de métaux éléments (fer, cuivre, zinc), de protéines porteuses (céruloplasmine, transferrine). La malnutrition protidique est fréquemment observée au cours des syndromes néphrotiques chroniques.

#### 4. Le diagnostic positif

Il est en général aisé chez l'adulte et sera évoqué dans deux circonstances principales :

- L'installation explosive ou progressive d'un syndrome œdémateux ;
- La découverte d'une protéinurie abondante lors d'un examen systématique (Service Militaire, Médecine du Travail, Médecine Scolaire).

##### 4.1 Tableau clinique

Les œdèmes sont dits superficiels " rénaux", blancs, mous, indolores, prenant le godet, déclives, siégeant le matin dans les paupières, sur le dos des mains et aux lombes et le soir aux membres inférieurs.

Peuvent s'associer des épanchements des séreuses de type transsudatif.

La prise de poids est constante et permet de chiffrer l'importance de la rétention hydrosodée.

En cas d'installation aiguë, le syndrome œdémateux peut être associé à une oligurie.

La pression artérielle est variable et dépend en général du type de néphropathie glomérulaire responsable du syndrome néphrotique et de l'association éventuelle à une insuffisance rénale organique.

Enfin l'absence de syndrome œdémateux ne permet pas de récuser le diagnostic de syndrome néphrotique, surtout chez les patients suivant un régime sans sel, traités par diurétiques au préalable.

##### 4.2 Examens biologiques

- Dans les urines

La protéinurie, éventuellement détectée par l'usage de bandelettes (albustix, multistix) au lit du malade et confirmée au laboratoire : la protéinurie est permanente, abondante (>3 g/24 h).

- L'électrophorèse des protéines urinaires permet d'apprécier la sélectivité. Une protéinurie est dite sélective si elle est constituée à plus de 85 % d'albumine.

- L'analyse du sédiment urinaire permet de rechercher l'association à une hématurie et/ou une leucocyturie microscopique (> 10H et/ou L/mm<sup>3</sup>).

- L'examen du culot urinaire recherche des cylindres hématiques, évocateurs de l'origine glomérulaire de l'hématurie et une infection urinaire confirmée par une uroculture.

- Le ionogramme urinaire montre une diminution de la natriurèse (< 20 mEq/24h), associée à une kaliurèse adaptée aux apports, témoignant d'un hyperaldostérone secondaire.

- Dans le sang

Il existe une hypoprotidémie à 60 g/l, associée à une hypoalbuminémie < 30 g/l.

L'analyse de l'électrophorèse des protéines montre une modification de la répartition des globulines avec une élévation des alpha<sub>2</sub> bêtaglobulines et du fibrinogène, une diminution des gammaglobulines.

L'hyperlipidémie est fréquente avec une élévation des taux de cholestérol et de triglycérides. L'hypoprotidémie est associée à une augmentation de la vitesse de sédimentation, une hypocalcémie (par diminution de la fraction liée du calcium aux protéines). La concentration d'urée et de créatinine plasmatiques varie en fonction de l'étiologie du syndrome néphrotique et de l'association à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle.

#### **4.3. Diagnostic différentiel**

Une fausse protéinurie à la bandelette réactive (bandelettes trop anciennes, urines alcalines).

Une protéinurie intermittente ou orthostatique.

Surtout, seront discutées les autres étiologies :

D'œdèmes généralisés (cirrhose, insuffisance cardiaque, péricardite constrictive) qui peuvent également s'accompagner d'une protéinurie.

Ou d'hypoprotidémie (malabsorption, dénutrition...).

#### **4.4. Conduite à tenir**

- Étudier les modalités d'installation et l'ancienneté des œdèmes (quelques jours ou plusieurs semaines).

- Rechercher un ou des facteurs déclenchant, ou la prise de certains médicaments (vaccination, piqûres d'insecte, syndrome infectieux récent, prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens).

- L'examen clinique sera minutieux à la recherche de signes "extrarénaux" : angine, purpura, arthralgies, lésions cutanées, polysérite,...

Le caractère pur ou impur du syndrome néphrotique devra être établi.

Le syndrome néphrotique est qualifié de pur s'il n'est accompagné :

- Ni d'hématurie microscopique,
- Ni d'hypertension artérielle,
- Ni d'insuffisance rénale organique
- Et si la protéinurie est sélective.

Le syndrome néphrotique est qualifié d'impur s'il est associé à un ou plusieurs des signes précédents.

Première approche

Un syndrome néphrotique pur traduit un syndrome d'hyperperméabilité capillaire glomérulaire purement fonctionnel sans anomalie visible en microscopie optique (cf. physiopathologie).

Le syndrome néphrotique impur traduit une lésion morphologique analysable en microscopie optique.

La présence d'un sédiment urinaire dit "actif" (hématurie et/ou leucocyturie) peut traduire un processus prolifératif, inflammatoire au sein du glomérule.

## 5. Diagnostic étiologique

De façon schématique, on distingue les syndromes néphrotiques primitifs et secondaires.

### 5.1 Un syndrome néphrotique est dit primitif ou idiopathique,

Si l'enquête étiologique s'avère négative : en pratique en l'absence de signes extra-rénaux. Les néphropathies glomérulaires primitives sont alors définies selon leur type histologique.

### 5.2 Un syndrome néphrotique est secondaire,

Si la néphropathie glomérulaire s'intègre dans le cadre d'une maladie générale ou si une étiologie précise (infectieuse, toxique, tumorale) est mise en évidence.

Les causes de syndromes néphrotiques secondaires sont nombreuses :

- Maladie générale : diabète
- Maladie de système : lupus, vascularite nécrosante, purpura rhumatoïde, amylose AL au cours d'un myélome ou AA secondaire à des maladies inflammatoires chroniques,
- Infection : glomérulonéphrite aiguë postinfectieuse (streptocoque, pneumocoque), glomérulopathie secondaire à une infection d'un shunt atrio-ventriculaire, à une infection par le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C, paludisme, syphilis.
- Cancer : tumeur solide, hémopathie, gammopathie monoclonale, cryoglobulinémie
- Médicaments : sel d'or, D-pénicillamine, antiinflammatoires non stéroïdiens.
- Autres causes : transplantation rénale, prééclampsie.

Ainsi l'enquête étiologique doit être dictée par l'orientation donnée par les antécédents, l'anamnèse et l'examen clinique. Un certain nombre d'examens biologiques de débrouillage peuvent être demandés en fonction de l'orientation :

- Étude du complément et de ses composants,
- Anticorps antinucléaires,
- Recherche d'une protéine monoclonale dans le sang et dans les urines,
- Sérologies des hépatites B et C ainsi que du VIH.

L'examen de référence reste la biopsie rénale qui est de pratique systématique chez l'adulte après ou au cours d'un repérage échographique. Les contre-indications de cet examen sont liées à une hypertension artérielle sévère non contrôlée, des troubles de la coagulation, la présence d'un rein unique fonctionnel, des conditions anatomiques particulières (splénomégalie, hépatomégalie, rein en fer à cheval).

Toutefois la distinction entre le caractère primitif ou secondaire du syndrome néphrotique a ses limites car :

- La négativité de l'enquête étiologique dépend de son exhaustivité,
- Le caractère idiopathique ou primitif d'une glomérulopathie est directement lié à la limite des connaissances médicales et scientifiques,
- Une néphropathie glomérulaire, considérée comme primitive sur son aspect, peut en fait précéder le diagnostic d'une maladie générale, d'un cancer ou d'une infection.
- Au cours des 2 chapitres suivants, nous détaillerons les néphropathies glomérulaires dites primitives définies par leur aspect histologique et les néphropathies glomérulaires secondaires évoluant au cours de maladies générales.

## 6. Les néphropathies glomérulaires dites primitives

Le syndrome néphrotique est révélateur de la plupart des glomérulopathies primitives. Devant un syndrome néphrotique intense chez l'adulte, d'apparition brutale, ne comportant initialement ni hypertension, ni insuffisance rénale, ni hématurie, quatre diagnostics peuvent être évoqués : un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales (15 à 20 % des cas), une hyalinose segmentaire et focale (15 à 20 %), une glomérulonéphrite extramembraneuse (40 % des cas) .

### 6.1 Glomérulonéphrite à lésions glomérulaires minimales (= néphrose lipoïdique)

- Clinique et histologie

Elles représentent 75 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et seulement 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte. Le début est volontiers brutal.

Le syndrome œdémateux est en général franc et le syndrome néphrotique est pur.

À l'examen histologique, il n'existe aucune lésion en microscopie optique et aucun dépôt en immunofluorescence. L'étude en microscopie électronique, si elle a été réalisée, révélerait une fusion des pieds des podocytes (pédicelles).

Cette affection glomérulaire est dénommée chez l'adulte « syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales » et correspond à l'ancienne dénomination de « néphrose lipoïdique ».

- Évolution

La rémission spontanée peut être observée dans 20 à 40 % des cas. Toutefois le traitement est indiqué au moment du diagnostic afin d'assurer les meilleures chances de mise en rémission rapide et d'éviter les complications liées au syndrome néphrotique. Il fait appel à la corticothérapie (1 mg/kg/jour chez l'adulte, 2 mg/kg/jour chez l'enfant). Cette posologie élevée sera poursuivie pendant 4 à 16 semaines en fonction de la réponse et diminuée de façon très progressive sur une période de 6 mois. Un traitement anticoagulant (voir ci-dessus) sera institué dans certains cas à risque de thrombose (hypoalbuminémie sévère, antécédents de thrombose).

Les éléments de surveillance comportent :

- La mesure de la pression artérielle et la recherche des effets secondaires liés à la corticothérapie (prise de poids, faciès cushingoïde, acné, hypertension, hypokaliémie ...) est indispensable.



- Les dosages de la créatininémie, de la protéinurie des 24h et de l'albuminémie, de la kaliémie doivent être pratiqués régulièrement tous les 15 J au début du traitement). Après mise en rémission la simple utilisation de bandelettes urinaires peut être suffisante pour détecter une rechute.

La rémission est définie par la disparition de la protéinurie. La correction de l'hypoalbuminémie est observée parallèlement.

La corticorésistance est définie par l'absence de réponse sur la protéinurie (> 3g/j) après 3 à 4 mois de traitement corticoïdes à fortes doses.

La corticodépendance correspond chez un malade corticosensible à la nécessité de maintenir une corticothérapie à posologie plus ou moins élevée pour éviter les rechutes.

La rémission survient dans 90 % des cas chez l'enfant dans les 4 premières semaines et chez 80 % des adultes en 4 à 8 semaines.

La guérison n'est obtenue que dans 30 % des cas chez l'adulte car des rechutes sont possibles avec possibilité de guérison après 2 à 3 poussées. Les rechutes peuvent être fréquentes, voire cortico-dépendantes dans 40 % des cas.

Dans 10 % des cas, il existe une corticorésistance.

- Les autres traitements de la néphrose lipoïdique.

Ils sont proposés en cas de corticorésistance ou de corticodépendance .

Le cyclophosphamide (Endoxan®) peut être utilisé pendant une période de 2 à 6 mois à une posologie de 1,5 à 2 mg/kg. Outre ses effets immunosuppresseurs, il présente l'inconvénient d'une gonadotoxicité, notamment chez la femme.

La ciclosporine A (Néoral®, Sandimun®) est utilisée en cas de corticodépendance afin d'obtenir un effet d'épargne en stéroïdes. Les patients deviennent souvent dépendants de la ciclosporine. Le principal effet secondaire de la ciclosporine est lié à sa néphrotoxicité (surveillance de la créatininémie indispensable).

- Il existe des formes histologiques proches du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes :

- La forme associée à une prolifération mésangiale
- La forme avec dépôts mésangiaux d'IgM et de complément,
- La forme avec dépôts mésangiaux de la fraction C1q du complément.

- Diagnostic étiologique

Chez l'adulte, un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, avant d'être qualifié de primitif, doit faire évoquer soit la prise d'un toxique (AINS, lithium), soit une hémopathie (en particulier une maladie de Hodgkin)

## 6.2 Hyalinose segmentaire et focale

La hyalinose segmentaire et focale représente 10 à 15 % des syndromes néphrotiques de l'enfant et 15 à 20 % des syndromes néphrotiques de l'adulte notamment chez l'homme.

- Clinique

La protéinurie est massive, non sélective, le syndrome néphrotique peut être absent. Il peut dans certains cas être associé à une hématurie microscopique, une hypertension artérielle, voire une insuffisance rénale.

- Histologie

En microscopie optique, il existe des dépôts hyalins et de sclérose focale (sur certains glomérules) et segmentaire (seulement une partie du glomérule est touchée) prédominant au début sur les glomérules du cortex profond.

En immunofluorescence, on note la présence de dépôts d'IgM et de C3 mésangiaux. La microscopie électronique montre des lésions comparables au syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales.

- Évolution

L'évolution est péjorative avec survenue d'une insuffisance rénale chronique progressive chez 25 % des enfants et 70 % des adultes ; l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale se faisant en 5 à 20 ans. La présence d'un syndrome néphrotique constitue un élément de mauvais pronostic.

Le risque de récurrence de la maladie sur le transplant rénal est élevé (environ 40 %).

- Diagnostic étiologique

Cette néphropathie peut être secondaire à un sida, une hémopathie, un traitement chronique par le lithium.

### **6.3 Glomérulonéphrite extramembraneuse**

La glomérulonéphrite extramembraneuse est la forme la plus fréquente de glomérulopathie responsable de syndrome néphrotique chez l'adulte. Elle est observée dans moins de 5 % des cas chez l'enfant et dans 25 à 40 % des syndromes néphrotiques de l'adulte. Sa fréquence augmente avec l'âge.

- Clinique

Il s'agit le plus souvent d'un syndrome néphrotique avec protéinurie non sélective. Il peut s'associer à une hématurie microscopique. Au début, la pression artérielle et la fonction rénale sont le plus souvent encore normales.

- Histologie :

En microscopie optique (Figure 2), on note des parois des capillaires glomérulaires épaissies sans prolifération cellulaire. Les colorations à l'argent permettent de souligner la membrane basale glomérulaire et mettent évidence des dépôts extramembraneux situés sur le versant épithélial de la membrane basale glomérulaire. En immunofluorescence, ces dépôts contiennent de l'IgG, éventuellement du C3.

- Évolution

Les formes idiopathiques sont les plus fréquentes. Leur évolution est imprévisible. Schématiquement 1/3 des malades évoluent vers la guérison, 1/3 des malades conservent une protéinurie sans évolution vers l'insuffisance rénale et 1/3 des malades évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale en 10 à 20 ans.

Les facteurs de mauvais pronostic sont l'existence d'un syndrome néphrotique, d'une hypertension artérielle et d'une insuffisance rénale débutante au moment du diagnostic.

- Étiologie

Les glomérulonéphrites extramembraneuses reconnaissent souvent une étiologie et sont alors qualifiées de secondaires à :

- Des médicaments : sels d'or (Allochrysine®), D-pénicillamine (Trolovol®, Acadione®), Phénindione (Pindione®), fluidione (Préviscan®), antiinflammatoires non stéroïdiens.
- Des néoplasies, les plus fréquentes étant le cancer du colon et les cancers digestifs. Un bilan de ces appareils s'impose chez tout sujet adulte ayant notamment des antécédents de tabagisme et chez lequel un diagnostic de glomérulonéphrite extramembraneuse est porté.
- Des infections : hépatite B, hépatite C, syphilis, paludisme, lèpre, filariose, schistosomiase, leishmaniose.
- Des maladies de système : en premier lieu le lupus, mais aussi la sarcoïdose, le syndrome de Sjögren, la thyroïdite autoimmune, la polyarthrite rhumatoïde.
- D'autres causes diverses : les transplantations rénales (GEM de novo), drépanocytose, diabète.

#### **6.4 La glomérulonéphrite membrano-proliférative(GNMP)**

Elle est devenue rare en France (5% des syndromes néphrotiques)

- Clinique

Elle se révèle par un syndrome néphrotique impur voire un syndrome néphritique aigu associé à des signes de consommation du complément (voie alterne, présence d'un facteur néphritique C3 nef dans le type II).

- Histologie

- Type I : dépôts sous endothéliaux et mésangiaux d'IgG et de complément, aspects de double contour de la membrane basale glomérulaire.

- Type II : dépôts denses au sein de la membrane basale glomérulaire

- Evolution

Trente à cinquante pour cent des malades évoluent vers l'insuffisance rénale chronique terminale en 5 à 10 ans, avec un risque élevé de récurrence après transplantation.

- Etiologie

Les formes idiopathiques sont fréquentes. Les causes identifiées de GNMP sont :

- Les maladies systémiques (cryoglobulinémies, déficit en complément)
- Les infections bactériennes (suppuration profonde, néphrite de shunt, endocardites) ou virales (VHB, VHC, VIH)
- Les hémopathies malignes : lymphomes, leucémie lymphoïde chronique
- Le type II peut être associé à une lipodystrophie

**6.5. Plus rarement** le syndrome néphrotique peut révéler ou compliquer l'évolution :

- D'une glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA,
- D'une glomérulonéphrite extracapillaire.

## 7. Néphropathies glomérulaires secondaires

### 7.1 Le diabète

La glomérulosclérose diabétique peut survenir quel que soit le type de diabète. La néphropathie du diabète de type I survient après 5 à 15 ans d'évolution d'un diabète en général mal équilibré. Le syndrome néphrotique est précédé par une phase plus ou moins longue de « microalbuminurie » puis par une période où la protéinurie est qualifiée de macroprotéinurie (300 mg/j). L'atteinte rénale est en général associée à d'autres lésions dégénératives du diabète notamment oculaires (rétinopathie) rendant la biopsie rénale souvent inutile.

Les lésions rénales sont caractéristiques avec une glomérulosclérose nodulaire de type Kimmelstiel-Wilson.

L'évolution se fait en quelques mois à quelques années vers l'insuffisance rénale terminale. Le traitement fait appel au contrôle rigoureux de l'hypertension artérielle associée par l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion dont l'effet antiprotéinurique et bénéfique sur la progression des lésions rénales a été démontré dans la néphropathie diabétique.

Le diabète de type II est actuellement le plus grand pourvoyeur de néphropathies glomérulaires et d'insuffisance rénale chronique terminale. Le syndrome néphrotique est inconstant et survient tardivement alors que d'autres lésions secondaires à la macroangiopathie diabétique sont présentes (artérite, coronaropathie, AVC). Les lésions rénales peuvent être similaires à celle du diabète de type I. Les lésions vasculaires rénales associées sont particulièrement fréquentes.

### 7.2 Lupus

Le lupus érythémateux disséminé est une affection de la femme jeune. L'atteinte rénale est fréquente parfois inaugurale. En cas de syndrome néphrotique, le diagnostic sera évoqué devant l'association à de signes « extra-rénaux » :

- Clinique

Erythème cutané « en loup » du visage, arthralgies, pleuro-péricardite, altération de l'état général...

- Biologiques :

Leucopénie, anémie hémolytique, thrombopénie et surtout anticorps antinucléaires et anti DNA natif.

- La biopsie rénale

Elle est fondamentale, permet de préciser le diagnostic et d'orienter les indications thérapeutiques.

Cinq types de lésions sont décrits selon la classification OMS :

- I : Lésions glomérulaires minimales
- II : Prolifération mésangiale discrète
- III : Glomérulonéphrite proliférative focale
- IV : Glomérulonéphrite proliférative diffuse
- V : Glomérulonéphrite extramembraneuse

Selon la sévérité des lésions définies par un index d'activité, un traitement par stéroïdes et éventuellement immunosuppresseurs sera entrepris. Des lésions de sclérose cicatricielle peuvent persister après le traitement et être responsable de l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

### 7.3 Amyloses

Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par le dépôt localisé au rein ou le plus souvent diffus, d'une substance amorphe constituée de protéines insolubles ayant une conformation fibrillaire.

Elles sont fréquemment révélées par :

- un syndrome néphrotique intense,
- sans hématurie ni HTA,
- persistant malgré l'insuffisance rénale,
- avec présence de deux gros reins,
- avec présence d'une acidose tubulaire,
- associé à d'autres localisations de la maladie (hépatomégalie, macroglossie, multinévrite, diarrhée).

On distingue :

- Les amyloses AA (dérivées de la protéine A), compliquant des phénomènes inflammatoires chroniques : polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, cancer (rein), infections prolongées (ostéomyélite).
- Les amyloses AL (dérivées de chaînes légères d'immunoglobulines, principalement lambda).
- Les amyloses héréditaires, en particulier :

- La maladie périodique ou fièvre méditerranéenne familiale
- Les neuropathies amyloïdes

Le diagnostic est confirmé par l'étude histologique qui met en évidence des dépôts amyloïdes extra-cellulaires par la coloration au rouge Congo (Biopsie digestive ou rénale). L'étude en immunohistochimie permet de préciser la nature de l'amylose (AA ou AI).

#### **7.4 Dyscrasies lympho-plasmocytaires et Maladie de Hodgkin**

Un syndrome néphrotique peut être observé au cours des proliférations monoclonales des lymphocytes B (lymphomes B, leucémies lymphoïdes chroniques B) ou des plasmocytes (myélome, gammopathie monoclonale « bénigne ») et révéler des atteintes rénales diverses :

- Maladie de dépôts de fragments d'immunoglobulines
- Rein de cryoglobuline
- Glomérulopathie à dépôts organisés monotypiques, fibrillaires.

Le diagnostic est suspecté sur la microscopie optique et confirmé par l'étude immunohistochimique et l'étude ultrastructurale (microscopie électronique). La maladie de Hodgkin peut être révélée par un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

#### **7.5 Affections malignes**

Les cancers épithéliaux (bronchiques et digestifs) peuvent être responsables de véritables syndromes paranéoplasiques avec un syndrome néphrotique (glomérulopathie extramembraneuse) évoluant parallèlement au cancer. Un bilan à la recherche d'un cancer (notamment du poumon) doit être effectué devant tout syndrome néphrotique de l'adulte révélant une glomérulonéphrite extramembraneuse.

#### **7.6 Infections**

Les infections peuvent être à l'origine d'atteintes glomérulaires :

- Infections bactériennes à pyogènes: endocardites (abaissement du complément sérique), suppurations profondes chroniques
- Virales : VHB, VHC, VIH
- Parasitaires : schistosomiase, paludisme, filariose

#### **7.7 Médicaments**

Le syndrome néphrotique est en général isolé, sans insuffisance rénale. Les formes histologiques correspondent le plus souvent à une glomérulopathie extramembraneuse ou à un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes.

De nombreux médicaments ont été incriminés :  
Sels d'or, D-pénicillamine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, lithium...

### **7.8 Autres syndromes néphrotiques**

Au cours de la grossesse, les formes graves de prééclampsie peuvent se compliquer de syndrome néphrotique. Le pronostic fœtal est en général péjoratif.

Chez le transplanté rénal, un syndrome néphrotique évoque la récurrence de la maladie initiale, une glomérulopathie de novo ou un rejet chronique.

## **8. Traitement de la protéinurie du syndrome néphrotique**

### **8.1 . Réduction symptomatique de la protéinurie.**

Une protéinurie abondante et persistante constitue le principal prédicteur d'une progression rapide vers l'insuffisance rénale terminale. Le passage des protéines de haut poids moléculaire à travers le filtre glomérulaire et leur réabsorption tubulaire aggravent les lésions rénales. La réduction de la protéinurie constitue donc en soi un objectif thérapeutique.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion permettent de réduire la protéinurie et sont indiqués même chez des patients normotendus. Il existe une dissociation chronologique entre les effets hémodynamiques et antiprotéinuriques des inhibiteurs de l'enzyme de conversion. L'effet antiprotéinurique peut mettre plusieurs semaines à se manifester et il est donc plus tardif que l'effet hypotenseur. Surtout l'effet antiprotéinurique dépend de la balance sodée et peut être augmenté par un régime sans sel ou un traitement diurétique et semble-t-il par un régime modérément restreint en protéines.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens permettent de réduire la protéinurie de façon proportionnellement plus importante qu'ils n'abaissent la filtration glomérulaire. En raison des effets indésirables considérables sur l'aggravation de la fonction rénale et la tolérance gastro-intestinale, cette approche n'est pas recommandée.

Les régimes restreints en protéines ne permettent pas d'obtenir une réduction importante et constante de la protéinurie par opposition aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La dénutrition est le risque principal de ces régimes restreints en protéines. Elle représente l'un des prédicteurs de risque les plus importants de mortalité au cours de l'insuffisance rénale terminale. Ces régimes restrictifs sont peu utilisés et ne peuvent se faire qu'en milieu spécialisé sous surveillance nutritionnelle rigoureuse.

### **1.2 Interventions immunologiques**

Des interventions immunologiques spécifiques ne sont disponibles que pour certaines causes de syndrome néphrotique où le traitement efficace de la maladie causale peut être suivi d'une rémission de la protéinurie :

- Traitement d'une infection bactérienne (endocardite, suppuration profonde, néphrite de shunt)

- Traitement d'une infection virale : interféron alpha pour le syndrome néphrotique associé à l'hépatite B, la glomérulonéphrite membrano-proliférative associée à l'hépatite C et la cryoglobulinémie associée à l'hépatite C.
- Arrêt du médicament (AINS, lithium...) responsable de syndrome néphrotique
- Chimiothérapie ou exérèse de tumeur au cours de syndrome néphrotique associé aux cancers ou aux lymphomes.
- Traitement par corticostéroïdes et/ou immunosuppresseurs au cours du lupus.
- La progression de l'atteinte rénale amyloïde des patients ayant une fièvre familiale méditerranéenne peut être prévenue par la colchicine.

Dans tous les autres cas un traitement immunosuppresseur non spécifique reste la seule option disponible sauf si la fonction rénale est sévèrement altérée (clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min) auquel cas le traitement immunosuppresseur comporte un risque de toxicité trop important. Chez l'adulte, la biopsie rénale est une étape indispensable avant d'envisager tout traitement immunosuppresseur. La biopsie rénale avec guidage échographique est un geste relativement sûr dans des mains entraînées. Cet examen confirme le diagnostic et apporte des informations pronostiques importantes par la présence ou non d'une fibrose tubulo-interstitielle.

Il n'y a pas de consensus concernant le traitement des différentes variétés de syndrome néphrotique de glomérulopathies primitives.

Chez l'adulte avec un syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes, un traitement par corticoïdes sur la base de prednisolone 1 mg/kg/jour est généralement entrepris pendant au moins 8 semaines et parfois plus longtemps chez certains patients particuliers. En l'absence de réponse ou en cas de récurrence fréquente ou en cas de dépendance vis-à-vis des corticoïdes, le cyclophosphamide 1 à 2 mg/kg/jour pendant une période de 3 à 6 mois peut être tenté notamment si le patient est symptomatique ou présente des facteurs de risque de progression rénale (homme, hypertension, tabac, insuffisance rénale, protéinurie massive ou fibrose interstitielle). Une surveillance rigoureuse, notamment du compte leucocytaire et des plaquettes doit être effectuée et une contraception efficace doit être assurée chez la femme.

Pour les patients avec une hyalinose segmentaire et focale, une approche thérapeutique analogue peut être envisagée mais avec un taux de réponse nettement inférieur. Pour les patients qui ne répondent pas à ces premiers traitements, la cyclosporine peut être envisagée à condition de ne pas dépasser des doses de 5 mg/kg et de surveiller les concentrations plasmatiques résiduelles. La cyclosporine doit être évitée lorsqu'il existe une insuffisance rénale et/ou une fibrose interstitielle importante sur la biopsie rénale en raison du risque d'aggravation lié à la toxicité rénale propre de ce médicament. En l'absence de réponse thérapeutique au cours des 3 premiers mois de traitement, le traitement est inefficace et doit être interrompu.

Chez les patients avec une glomérulonéphrite extra-membraneuse pour laquelle une cause secondaire a été exclue, qui est symptomatique et à haut risque de progression, un traitement immunosuppresseur peut être tenté. Une combinaison de corticoïdes et d'un cytotoxique, cyclophosphamide ou chlorambucil peut être tentée pendant une période ne dépassant pas 6 mois.



## La volhémie et sa régulation

### Définitions

#### 1.1. Osmolalité plasmatique

L'osmolalité plasmatique est définie par le rapport des solutes plasmatiques, essentiellement des sels de sodium sur l'eau plasmatique. La concentration plasmatique de sodium est maintenue dans des limites étroites par des variations appropriées de l'apport et de l'excrétion de l'eau résultant de variations de concentration de l'hormone antidiurétique et de la sensation de soif.

Les principaux déterminants de la concentration plasmatique de sodium peuvent être appréciés à partir de calculs simples liés à l'osmolalité plasmatique. L'osmolalité plasmatique peut être estimée à partir de la formule suivante :

$$\text{osmolalité plasmatique} = 2 (\text{natrémie} + \text{kaliémie}) + \text{glycémie.}$$

Les valeurs étant exprimées en mmol/l. L'urée est parfois incorporée dans cette formule mais dans la mesure où cette petite molécule diffuse librement à travers les membranes, elle ne se comporte pas de façon osmotiquement active.

#### 1.2. Tonicité plasmatique

La tonicité plasmatique à la différence de l'osmolalité plasmatique est le paramètre directement perçu par les osmorécepteurs. La tonicité plasmatique est déterminée par les solutés, essentiellement des sels de sodium dans le fluide extracellulaire qui déterminent la distribution transcellulaire de l'eau. L'urée qui est une osmole inefficace lorsqu'elle s'accumule n'entraîne pas de mouvement d'eau en-dehors des cellules et ne contribue pas à la tonicité plasmatique. Cependant l'urée est l'un des constituant de l'osmolalité plasmatique mesurée.

#### 1.3. Volume extracellulaire

Le volume extracellulaire liquidien est déterminé par la quantité absolue de sodium et d'eau présents dans l'organisme. Le volume liquidien extracellulaire représente environ 40 % de l'eau totale de l'organisme chez les sujets normaux, la quasi totalité restante étant de l'eau cellulaire. Le volume extracellulaire est régulé par les variations de l'excrétion du sodium qui sont essentiellement régulées par le système rénine-angiotensine-aldostérone, le système nerveux sympathique et le système peptidique natriurétique.

#### 1.4. Désordres de la balance hydrique et sodée

Les anomalies de l'osmolalité plasmatique et du volume extracellulaire aboutissent à la formation de 4 désordres élémentaires du bilan de l'eau et du sodium :

- L'**hyponatrémie** reflète un excès relatif d'eau par rapport au sodium. L'hyponatrémie est toujours liée à une incapacité de rein à excréter l'eau ingérée ou perfusée.
- L'**hypernatrémie** reflète un déficit relatif d'eau par rapport au sodium. Ceci peut être produit exceptionnellement par l'administration de solutés salés hypertoniques et beaucoup plus souvent par l'absence de correction de pertes d'eau celles-ci étant en quantité habituelle ou augmentée. C'est la perte isolée d'eau qui est appelée déshydratation.
- L'**hypovolémie ou déplétion volémique** est une situation caractérisée par une réduction du volume liquidien extracellulaire et qui dans les formes sévères entraîne une réduction cliniquement perceptible de la perfusion tissulaire. L'hypovolémie peut être produite par une perte d'eau et de sel (vomissements, diarrhées, diurétiques, saignements ou séquestration dans un troisième secteur) ou par des pertes d'eau isolées (déshydratation). L'eau et le sel perdus proviennent essentiellement du compartiment extracellulaire alors que les pertes d'eau pure (déshydratation) proviennent de l'eau totale de l'organisme dont seulement 40 % est extracellulaire. Ainsi pour qu'une déshydratation produise le même degré de déplétion volumique extracellulaire qu'une perte d'eau et de sel, une quantité 2 fois et demi plus importante de fluide doit être perdue. La distinction clinique entre une perte d'eau et de sel et une perte d'eau isolée peut être facilement faite par la mesure de la concentration plasmatique de sodium. Les patients déshydratés sont toujours hypernatrémiques alors que ceux ayant une perte d'eau et de sel ont une concentration plasmatique normale ou légèrement réduite. Cependant une hypernatrémie peut survenir en cas de perte d'eau et de sel si la perte d'eau est excessive par rapport à celle de sel et si l'eau n'est pas remplacée. De tels patients doivent être considérés comme ayant à la fois une déshydratation et une hypovolémie et une altération à la fois de la tonicité plasmatique et du volume extracellulaire.
- L'**oedème** reflète un excès de sodium et son accumulation dans le secteur interstitiel et parfois vasculaire (hypervolémie). Ces patients ne développent habituellement pas d'hypernatrémie en raison de la stimulation de la libération d'hormone antidiurétique et de la soif qui aboutit à la rétention d'une quantité d'eau proportionnelle à celle de sel. Lorsque l'excès de sel est lié à une insuffisance cardiaque, une cirrhose hépatique ou un syndrome néphrotique, l'accumulation de sel et d'eau est souvent prédominante dans le secteur interstitiel ou en tous cas extravasculaire, si bien que ces patients peuvent avoir conjointement une déplétion volémique efficace.

## 2. Régulation de l'osmolalité plasmatique

### 2.1. Régulation de l'osmolalité plasmatique

Les modifications de la tonicité plasmatique sont perçues par des osmorécepteurs dans l'hypothalamus. Les récepteurs affectent à la fois l'entrée d'eau et l'excrétion d'eau en influençant respectivement la soif et la libération d'hormone antidiurétique (ADH ou

arginine-vasopressine AVP). L'hormone antidiurétique retient l'eau en augmentant la perméabilité des tubules collecteurs à l'eau donc essentiellement en augmentant l'osmolalité urinaire. L'osmorégulation est donc assurée par des modifications du bilan hydrique.

La régulation de l'osmolalité plasmatique et son principal déterminant, la concentration plasmatique de sodium est obtenue par des modifications de l'apport en eau ou de son excrétion. Il n'est donc pas surprenant que les altérations de la concentration plasmatique de sodium (que ce soit une hyponatrémie ou une hypernatrémie) nécessitent habituellement une anomalie de l'un ou de l'autre des facteurs qui affectent la balance hydrique : la libération d'hormone antidiurétique et la soif.

En raison de la capacité de l'eau à diffuser librement à travers pratiquement toutes les membranes cellulaires, la maintenance d'une concentration plasmatique de sodium relativement constante ainsi que de l'osmolalité plasmatique est essentielle au maintien du volume cellulaire particulièrement dans le cerveau. Ainsi une réduction aiguë de l'osmolalité plasmatique et de la concentration plasmatique de sodium sur quelques heures crée un gradient osmotique à l'origine d'un mouvement d'eau depuis le secteur extracellulaire vers la cellule responsable d'un œdème cellulaire.

En raison du caractère inextensible de la boîte crânienne, l'œdème cellulaire cérébral entraîne des symptômes neurologiques sévères pouvant aboutir à la mort. La situation est différente lorsque la concentration plasmatique de sodium se modifie lentement. Dans cette situation, l'augmentation du contenu en eau cérébrale est nettement moindre et les patients sont cliniquement asymptomatiques.

## **2.2. Régulation du volume cellulaire par les osmolytes**

La seule façon de maintenir un volume cellulaire cérébral normal en face d'une hyponatrémie persistante est d'éliminer des solutes intracellulaires, ce qui est suivi d'une perte osmotique d'eau. Le sodium, le potassium, les solutes organiques (inositol) et certains acides aminés (glutamine, taurine) contribuent à cette réponse adaptative. Le sodium et le potassium rendent compte approximativement de 2/3 de cette perte de solutes cellulaires. Les modifications fractionnelles sont cependant différentes puisque seulement 10 % des cations cellulaires sont extrudés alors que plus de 60 % des solutes organiques sont éliminés. Ces solutes organiques jouent un rôle physiologique important et ont été appelés osmolytes. Bien que la perte de n'importe quel type de solutés tend à corriger l'œdème cellulaire, les osmolytes ont un avantage supplémentaires car la modification de leur concentration n'interfèrent pas avec les fonctions protéiques cellulaires (à la différence des modifications de la concentration intracellulaire de sodium et de potassium).

Des considérations analogues s'appliquent à l'hypernatrémie bien que les mouvements d'eau et de solutes se fassent dans la direction opposée. L'augmentation initiale de la concentration plasmatique de sodium produit un mouvement osmotique d'eau depuis la cellule vers l'extérieur et une contraction cérébrale. Dès le premier jour cependant la concentration de solutes cellulaires augmente entraînant un mouvement d'eau vers la cellule et la restauration d'un volume cellulaire cérébral vers la normale. Les osmolytes rendent compte d'environ 1/3 de cette réponse (accumulation d'inositol, de glutamine et de

glutamate dans les cellules). L'augmentation de la capture d'inositol dans le compartiment extracellulaire est médiée par une augmentation du nombre de transporteurs de l'inositol dans la membrane cellulaire. Il n'est pas déterminé si la glutamine et les glutamates proviennent de la dégradation des protéines cellulaires ou de la captation dans le liquide extracellulaire.

### **2.3. Implications clinique et thérapeutique**

D'une façon générale, seules les hypo ou hypernatrémies aiguës sont responsables de symptômes neurologiques (léthargie, comitialité, coma) liés à l'oedème cérébral et à l'atrophie cérébrale respectivement. Les adaptations ultérieures qui restaurent le volume cérébral vers la normale sont généralement si efficaces que peu ou pas de symptômes sont observés chez les patients ayant des modifications chroniques de la concentration plasmatique de sodium (survenant sur plus de quelques jours).

Ces adaptations sont également importantes à considérer pour la vitesse de correction du traitement. En effet lorsque l'oedème cérébral a été partiellement corrigé par la perte de solutes cellulaires, une correction rapide de l'hyponatrémie peut réduire le volume cérébral en-dessous de la normale et produire un syndrome de démyélinisation osmotique incluant notamment une myélinolyse centropontine. Cette affection qui peut aboutir à des lésions neurologiques sévères et irréversibles de type : paraparésie, quadriparésie, dysarthrie, dysphagie et coma. Les données expérimentales et cliniques suggèrent que c'est essentiellement les vitesses de correction dépassant 0,5 mmol/l/jour et surtout 12 mmol/l sur 24 heures qui sont susceptibles de provoquer cette complication.

Des constatations analogues s'appliquent à l'hypernatrémie chronique dans la mesure où une réduction trop rapide de la natrémie peut entraîner un oedème cérébral et comitialité. Le but du traitement est différent chez les patients ayant une dysnatrémie symptomatique. Dans ce cas, une correction initiale rapide est sans danger et peut même au contraire éviter le décès. La concentration plasmatique de sodium peut être normalisée à une vitesse de 1,5 à 2 mmol/l/h jusqu'à la résolution des symptômes, puis suivie par une correction plus lente vers la normale, la vitesse de modification maximale de la natrémie ne devant pas dépasser 12 mmol/l et par 24 heures.

### **3. Régulation de la volémie**

Le volume circulant effectif est défini par le volume de liquide extracellulaire contenu dans le système artériel et qui perfuse efficacement les tissus. Ce volume liquidien artériel ne représente que 20 % environ du volume liquidien vasculaire total. Différents senseurs et effecteurs sont impliqués dans la régulation et le maintien de la perfusion tissulaire qui vont aboutir à réguler essentiellement l'excrétion urinaire de sodium et non pas celle de l'eau.

La régulation du volume plasmatique vise à maintenir la perfusion tissulaire. Il y a 3 principaux systèmes de récepteurs volémiques ou plus exactement de récepteurs sensibles à la pression qui peuvent activer des systèmes spécifiques régulant à la fois la résistance vasculaire systémique et l'excrétion de sodium :

- des récepteurs dans l'artériole afférente préglomérulaire qui régule l'activité du système rénine-angiotensine-aldostérone,
- des récepteurs du sinus carotidien qui régulent l'activité du système nerveux sympathique,
- des récepteurs cardiaques auriculaires qui régulent la libération des peptides natriurétiques dont notamment l'ANP.

L'angiotensine II et la noradrénaline sont des vasoconstricteurs. L'angiotensine II, l'aldostérone et la noradrénaline favorisent la réabsorption sodée alors que le peptide atrial natriurétique (ANP) est un vasodilatateur qui augmente l'excrétion de sodium. A la suite d'une expansion volémique liée à un apport sodé élevé, la concentration d'ANP augmente alors que le système rénine-angiotensine-aldostérone est supprimé, ces deux modifications favorisant l'excrétion de cet excès de sel. Inversement en cas de déplétion volémique, le système rénine-angiotensine-aldostérone est sympathique sont activés et l'ANP supprimé. Ceci aboutit à la rétention de sodium et la vasoconstriction permettant ainsi le maintien du volume extracellulaire et de la pression artérielle systémique.

Le volume circulant efficace est une entité non mesurable qui reflète la perfusion tissulaire. Le volume circulant efficace varie habituellement directement avec le volume extracellulaire total. Ces deux paramètres sont normalement proportionnels à la quantité totale de sodium de l'organisme dans la mesure où les sels de sodium sont les principaux solutés extracellulaires qui agissent pour retenir l'eau dans l'espace extracellulaire. Ainsi la régulation de la balance sodée par des modifications de l'excrétion urinaire de sodium et la maintenance du volume circulant efficace sont des fonctions très étroitement liées.

Dans certains cas cependant, le volume circulant efficace peut être indépendant du volume extracellulaire, du volume plasmatique, voire même du débit cardiaque.

Par exemple, chez les patients ayant une insuffisance cardiaque congestive, le volume total extracellulaire est augmenté mais le volume efficace est réduit en raison du bas débit cardiaque.

Cependant, même le débit cardiaque ne corrèle pas bien avec la notion de volume circulant efficace, comme le montre le cas des patients avec une cirrhose hépatique avancée et une ascite. Dans cette affection, le volume extracellulaire est augmenté en raison de la présence de l'ascite. Le volume plasmatique est augmenté en partie en raison de l'accumulation liquidienne dans le système veineux splanchnique à faible débit mais fortement dilaté et enfin le débit cardiaque est souvent élevé en raison de la création de multiples fistules artério-veineuse à travers l'organisme dont les angiomes stellaires cutanés ne représentent qu'une partie visible, ces fistules artério-veineuses court-circuitant la circulation capillaire. Malgré tous les signes suggestifs d'expansion volémique, la plupart de ce fluide en excès est inefficace sur le plan hémodynamique et les patients avec une cirrhose et ascite se comportent comme s'ils étaient en déplétion volémique en raison de cette vasodilatation périphérique marquée. Ceci se traduit par une réduction de la résistance vasculaire systémique totale, une hypotension artérielle contrastant avec une vasoconstriction rénale et un débit d'excrétion urinaire de sodium effondré, souvent inférieur à 10 mmol/jour.

## La déplétion volémique

Dans un grand nombre de désordres cliniques, les pertes liquidiennes entraînent une déplétion du volume extracellulaire. Une déplétion volémique sévère peut entraîner une diminution de la perfusion tissulaire et évoluer vers le choc potentiellement fatal.

### 1. Etiologie

Une déplétion volémique résulte primitivement d'une perte d'eau et/ou de sodium à partir des sites anatomiques suivants :

- fuites intestinales y compris vomissements, diarrhées, saignements et aspiration digestive externe.
- pertes rénales y compris celles induites par les diurétiques, une diurèse osmotique, des néphropathies par perte de sel et d'hypoaldostéronisme.
- pertes cutanées, respiratoires, comme les pertes insensibles, les pertes sudorales et les brûlures.
- séquestrations dans un troisième secteur au cours notamment des obstructions intestinales, des lésions d'écrasement, des fractures et de la pancréatite aiguë.

#### 1.1. Pertes gastro-intestinales

Chaque jour environ 3 à 6 litres de fluides sont sécrétés par l'estomac, le pancréas, la vésicule biliaire et l'intestin dans la lumière du tube gastro-intestinal. Presque tout ce fluide est réabsorbé avec seulement 100 à 200 ml perdus dans les selles. Cependant une déplétion volémique peut survenir lorsque la réabsorption est diminuée, comme par exemple lors d'une aspiration digestive ou au cours de vomissements ou encore lorsque la sécrétion est augmentée.

Un saignement aigu en n'importe quel point du tube digestif est également une autre cause fréquente de déplétion volumique.

#### 1.2. Pertes rénales

En condition normale, l'excrétion rénale de sodium et d'eau est ajustée pour équilibrer les apports. Chez un adulte normal, environ 60 litres sont filtrés dans les glomérules dont 98 à 99 % sont ensuite réabsorbés par les tubes avec un débit urinaire d'environ 1 à 2 litres par jour, égal aux apports. Il en résulte qu'une réduction minimale de la réabsorption tubulaire de 1 à 2 % peut aboutir à une augmentation de 2 à 4 litres de l'excrétion d'eau et de sodium.

#### 1.3. Pertes de chlorure de sodium et d'eau

Les causes les plus fréquentes d'excrétion urinaire excessive de NaCl et d'eau sont l'administration de diurétiques et la présence de solutés non réabsorbés dans l'urine, comme le glucose au cours du diabète déséquilibré.

Des pertes de sodium d'importance variable sont également présentes à l'occasion de différentes maladies rénales. La plupart des patients avec une insuffisance rénale (filtration glomérulaire en-dessous de 25 ml/mn) sont incapables de conserver le sodium lorsqu'ils sont

placés brutalement à un régime désodé. Ces patients ont une perte obligatoire de sodium de 10 à 40 mmol/jour à l'inverse des sujets normaux qui peuvent diminuer l'excrétion urinaire de sodium jusqu'à aussi peu que 5 mmol/jour. Dans certains cas relativement peu fréquents, une perte plus importante de sodium entraîne une fuite urinaire obligée qui peut dépasser 100 mmol de sodium et 2 litres d'eau quotidiennement. Dans ce contexte, l'hypovolémie survient si les patients ne sont pas placés sous un apport sodé important. Cette situation se rencontre au cours des néphropathies avec perte de sel, généralement des néphropathies tubulo-interstitielles, notamment la néphronophtise.

#### **1.4. Pertes d'eau**

Une déplétion volémique peut également survenir lors d'une augmentation sélective de l'excrétion urinaire d'eau qui n'est pas remplacée par un apport adéquat. Une augmentation des pertes d'eau libre est liée à une diminution de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur où l'hormone antidiurétique favorise la réabsorption d'eau mais pas de sodium. Les anomalies soit de la sécrétion d'ADH (diabète insipide central) soit de la réponse rénale à l'ADH (diabète insipide néphrogénique) sont responsables de l'excrétion de quantités relativement importantes d'eau, jusqu'à 10 litres par jour dans les cas les plus sévères. Ces pertes d'eau sont habituellement balancées par une augmentation équivalente de l'apport en eau car l'élévation initiale de l'osmolalité plasmatique et de la concentration plasmatique de sodium stimule la soif. Cependant des pertes d'eau et une hypovolémie ainsi qu'une hypernatrémie persistante peuvent survenir chez des enfants, chez des patients comateux qui n'ont pas d'accès facile à l'eau ou lorsqu'il existe un mécanisme de la soif défectueux comme chez les sujets âgés.

#### **1.5. Pertes cutanées respiratoires**

Chaque jour environ 700 à 1000 ml d'eau sont perdus par évaporation cutanée et du tractus respiratoire. Quoique la production sudorale soit faible à l'état basal, celle-ci peut dépasser 1 à 2 litres par heure chez un sujet soumis à un exercice en climat chaud et sec. Une balance hydrique négative liée à ces pertes est habituellement prévenue par le mécanisme de la soif de façon analogue au diabète insipide. Cependant des pertes cumulées sudorales de sodium peuvent entraîner une hypovolémie. La peau intervient comme une barrière prévenant la perte de fluide interstitiel dans l'environnement extérieur. Lorsque cette barrière cutanée est interrompue par des brûlures ou des lésions cutanées exsudatives, des quantités importantes de fluide peuvent être perdues. Quoique rares, les pertes pulmonaires autres que celles liées à l'évaporation peuvent entraîner une déplétion volémique. Ceci survient essentiellement chez les patients qui sont soumis à une aspiration continue d'un épanchement pleural se reproduisant, généralement d'origine maligne ou d'un carcinome alvéolaire avec une augmentation marquée des sécrétions bronchiques.

#### **1.6. Séquestration dans un 3ème secteur**

Une déplétion volémique peut être induite par la perte de fluide interstitiel et intravasculaire dans un 3ème compartiment qui n'est en équilibre avec les fluides extracellulaires. Par exemple, un patient avec une fracture de hanche peut perdre 1500 à 2000 ml de sang dans les tissus adjacents à la fracture. Bien que ce fluide va être réabsorbé dans le liquide extracellulaire sur une période de quelques jours à semaines, la réduction aiguë du volume

sanguin peut, si elle n'est pas remplacée, entraîner une déplétion volémique sévère. D'autres exemples comprennent notamment les obstructions intestinales, la pancréatite aiguë sévère, des lésions d'écrasement, des saignements, notamment rupture d'anévrisme de l'aorte abdominale ou lors de traumatisme, péritonite et obstruction d'un tronc veineux profond.

## **2. Manifestations cliniques de la déplétion volémique**

Une anamnèse précise et l'examen clinique permettent généralement d'établir à la fois la présence et la cause d'une déplétion volémique. Par exemple, une histoire de vomissements, de diarrhées, d'utilisation de diurétiques pour une polyurie peuvent identifier facilement la source de liquide perdu.

### **2.1. Symptômes**

Trois ensemble de symptômes peuvent survenir chez les sujets hypovolémiques :

1. ceux liés à la déplétion volémique elle-même,
2. ceux reliés au type de liquide perdu,
3. ceux liés aux désordres hydroélectrolytiques et acide base qui accompagnent la déplétion volémique.

#### **2.1.1. Déplétion volémique**

Les symptômes induits par l'hypovolémie sont essentiellement liés à la diminution de la perfusion tissulaire. Les signes les plus précoces comportent lassitude, fatigabilité, soif, crampes musculaires et vertiges posturaux. Une déplétion volémique plus sévère peut entraîner des douleurs abdominales, thoraciques, une léthargie, un syndrome confusionnel lié à l'ischémie des territoires mésentériques, coronaires ou cérébraux respectivement. Tous ces symptômes sont habituellement réversibles sauf si une nécrose tissulaire se développe lorsque le bas débit est persistant.

#### **2.1.2. Type de fluide perdu**

Une hypovolémie symptomatique survient le plus souvent chez les patients ayant une déplétion iso-osmotique en sodium et en eau et chez lesquels la plupart du déficit hydrique provient du fluide extracellulaire. Par comparaison parmi les patients ayant une perte d'eau isolée liée à des pertes insensibles ou un diabète insipide. L'osmolalité plasmatique et la concentration de sodium augmentent entraînant un mouvement d'eau selon le gradient osmotique depuis l'intérieur des cellules vers le secteur extracellulaire. Le résultat est que environ 2/3 des pertes d'eau proviennent du compartiment intracellulaire. Ces patients développent donc des symptômes liés à l'hypernatrémie bien avant ceux liés à la déplétion marquée des fluides extracellulaires.

#### **2.1.3. Anomalies associées**



Plusieurs types d'anomalies hydroélectrolytiques et acide-bases peuvent survenir selon la composition du fluide perdu. Les symptômes les plus sérieux et anomalies associées sont les suivantes :

- faiblesse musculaire liée à l'hypokaliémie ou l'hyperkaliémie.
- polyurie et polydypsie liée à l'hyperglycémie ou une hypokaliémie sévère,
- léthargie, confusion, convulsions et coma liés à l'hyponatrémie, à l'hypernatrémie ou l'hyperglycémie.

## 2.2. Examen physique

Quoique relativement insensibles et non spécifiques certains éléments de l'examen clinique peuvent suggérer la déplétion volémique. Une diminution du volume interstitiel peut être détectée par l'examen cutané des membranes muqueuses. Une diminution de la volémie entraîne une réduction de la pression artérielle systémique et de la pression veineuse dans les veines jugulaires.

### 2.2.1. Peau et muqueuses

La diminution du liquide interstitiel diminue la turgescence et l'élasticité cutanée normale et lorsqu'elle est pincée, la peau revient plus lentement à sa position. Chez les sujets jeunes, la présence d'une diminution de la turgescence cutanée est un indicateur fiable de déplétion volémique. Chez le sujet âgé, ce n'est pas le cas, car l'élasticité cutanée diminue avec l'âge. Chez ces patients, l'élasticité cutanée est généralement mieux préservée au niveau des hanches et de la peau recouvrant le sternum. Une diminution de la turgescence à ces sites est plus suggestive de déplétion volémique. Inversement, une turgescence cutanée normale ne permet pas d'exclure une hypovolémie, notamment au cours des déplétions volémiques modérées chez les patients très jeunes dont la peau est élastique et chez les patients obèses. La sécheresse cutanée en particulier au niveau axillaire est également suggestive de déplétion volémique. Les muqueuses orales, labiales peuvent également être sèches dans la mesure où les sécrétions salivaires sont habituellement diminuées dans cette circonstance. L'examen de la peau peut également être utile au cours de l'insuffisance surrénale. L'hypersécrétion d'ACTH secondaire à l'hypocortisolisme augmente la pigmentation de la peau, notamment au niveau des creux palmaires et des muqueuses buccales.

### 2.2.2. Pression artérielle

Les modifications de la pression artérielle dépendent du degré de l'hypovolémie. La pression artérielle est pratiquement normale pour une hypovolémie modérée, inférieure à 10 %. L'hypotension démasquée initialement en position orthostatique, puis avec l'aggravation de la déplétion volémique persiste même en clinostatisme lorsque l'hypovolémie s'aggrave. Une hypotension orthostatique avec vertiges peut être la principale manifestation clinique et hautement suggestive d'hypovolémie en l'absence de neuropathie végétative ou de traitement antihypertenseur par des adrénolytiques.

Au cours d'une déplétion volémique marquée, la vasoconstriction d'origine neuro-hormonale diminue l'intensité des sondes de Korotkow lorsque la pression artérielle est mesurée avec un sphygmomanomètre ou par le pouls radial. Ainsi une pression artérielle

très basse suggérée par l'auscultation ou la palpation radiale peut en fait correspondre à une pression artérielle presque normale lorsque celle-ci est mesurée directement par un cathéter intra-artériel. Il faut noter enfin que la définition d'une pression artérielle normale dans ce contexte dépend essentiellement des valeurs initiales du patient. Une valeur de pression artérielle de 120/80 mmHg est considérée comme normale mais est en réalité basse chez un patient hypertendu dont la pression artérielle est habituellement à 180/100 mmHg.

### 2.2.3. Pression veineuse

La réduction du volume vasculaire observée au cours de l'hypovolémie survient essentiellement dans la circulation veineuse qui contient normalement 70 à 80 % du volume sanguin. L'hypovolémie est donc associée à une diminution de la pression veineuse et la mesure de celle-ci est importante pour confirmer le diagnostic d'hypovolémie et pour apprécier l'efficacité du remplacement volémique. La pression veineuse peut être estimée indirectement par l'examen de la veine jugulaire externe chez des patients semi-allongés. Cette technique approximative n'est pas très fiable si bien que la pression veineuse doit être mesurée le plus souvent directement par la mise en place d'un cathéter dans la veine jugulaire interne proche de l'oreillette droite. La pression veineuse normale est de 1 à 8 cm d'eau ou 1 à 6 mmHg (1 mm de Hg = 1,36 cm d'eau) si bien qu'une valeur basse isolée peut être normale et n'établit pas nécessairement le diagnostic d'hypovolémie.

### 2.2.4. Relations entre pression auriculaire droite et gauche

C'est la pression ventriculaire télédiastolique gauche et non pas la pression auriculaire droite qui est le principal déterminant du débit ventriculaire gauche et donc de la perfusion tissulaire. La mesure de la pression veineuse centrale est utile parce qu'il existe une relation directe entre celle-ci et la pression télédiastolique ventriculaire gauche. Il existe cependant 2 circonstances cliniques au cours desquelles la pression veineuse centrale ou auriculaire droite n'est pas un indice précis de la pression télédiastolique du ventricule gauche :

- chez les patients ayant une insuffisance cardiaque gauche isolée, la pression capillaire pulmonaire bloquée est augmentée mais la pression veineuse centrale reste inchangée si la fonction ventriculaire droite est normale. Dans ce contexte, traiter une pression veineuse centrale basse par des expanseurs volémiques peut précipiter la survenue de l'oedème pulmonaire.
- La pression veineuse centrale tend à dépasser la pression télédiastolique ventriculaire gauche et les patients ayant une insuffisance cardiaque droite isolée (par exemple coeur pulmonaire). Ces patients peuvent avoir une pression veineuse centrale élevée même en présence d'une déplétion volémique. Dans ce cas, la pression veineuse centrale ne peut être utilisée comme un guide au traitement.

## 3. Anomalies biologiques

L'hypovolémie peut produire un grand nombre de modifications de la composition du sang et de l'urine. Outre la confirmation de la déplétion volémique, ces modifications peuvent donner des indices étiologiques importants.

### **3.1. Concentration urinaire du sodium**

La réponse rénale à la déplétion volémique est de conserver l'eau et le sel pour essayer de maintenir le volume extracellulaire. A l'exception des désordres au cours desquels la réabsorption du sodium est altérée, la concentration urinaire de sodium au cours des états hypovolémiques est inférieure à 25 mmol/l et peut même s'abaisser jusqu'à 1 mmol/l. Les valeurs supérieures à 25 mmol/l ne permettent pas d'exclure l'hypovolémie, notamment dans les situations où la réabsorption d'eau est proportionnellement encore plus importante que celle de sel.

La concentration urinaire de chlore est habituellement parallèle à celle du sodium au cours des états hypovolémiques car le sodium et le chlore sont généralement réabsorbés ensemble. Une exception est liée à l'excrétion de sodium avec un autre anion. Ceci est généralement observé au cours des alcaloses métaboliques au cours desquelles l'excrétion du bicarbonate en excès sous forme de bicarbonate de sodium augmente la concentration urinaire de sodium malgré la déplétion volémique. Dans ce contexte, la concentration urinaire de chlore reste basse et est habituellement un meilleur indice de la volémie. Ainsi la concentration urinaire de chlore doit être mesurée chez tout patient apparemment hypovolémique avec une concentration urinaire de sodium semblant élevée de façon inappropriée.

### **3.2. Excrétion fractionnelle du sodium**

Une alternative à l'évaluation de la concentration urinaire de sodium est de calculer la fraction d'excrétion du sodium qui évalue directement le comportement rénal du sodium et n'est pas affecté par le volume urinaire. La fraction d'excrétion du sodium est surtout utile dans le diagnostic différentiel de l'insuffisance rénale aiguë avec une filtration glomérulaire très abaissée. Dans cette situation, la fraction d'excrétion du sodium est habituellement inférieure à 1 % chez les patients hypovolémiques. L'interprétation de la fraction d'excrétion du sodium est plus délicate chez les patients avec une fonction rénale normale car la charge filtrée de sodium est si importante que des valeurs différentes de fraction d'excrétion du sodium, inférieures à 0,1 - 0,2 % doivent être utilisées pour diagnostiquer la déplétion volémique.

### **3.3. Osmolalité urinaire**

Au cours des états hypovolémiques, l'urine est relativement concentrée et la l'osmolalité urinaire dépasse souvent 450 mosmol/kg d'eau. Cette réponse peut être absente cependant si les mécanismes de concentration sont altérés par une maladie rénale, une diurèse osmotique, l'administration de diurétiques ou un diabète insipide central ou néphrogénique. De plus à la fois, la déplétion volémique sévère qui altère l'accumulation d'urée dans la médulla rénale et d'autre part l'hypokaliémie qui induit une résistance à l'effet antidiurétique de l'ADH peuvent limiter l'augmentation de l'osmolalité urinaire chez certains patients. Ainsi une osmolalité urinaire élevée est évocatrice d'hypokaliémie mais une urine relativement isoosmotique ne permet pas d'exclure ce diagnostic.

### **3.4. Concentrations plasmatiques d'urée et de créatinine**

Dans la plupart des circonstances, la concentration plasmatique d'urée et de créatinine varie inversement avec la filtration glomérulaire augmentant lorsque celle-ci diminue. Cependant l'élévation de l'urée plasmatique peut être également induite par une augmentation de la production d'urée ou une réabsorption tubulaire augmentée. La créatinine plasmatique constitue donc un estimateur plus fiable du débit de filtration glomérulaire dans la mesure où il est produit à débit relativement constant par le muscle squelettique et n'est pas réabsorbé par le tube rénal. Chez les sujets normaux et ceux avec une maladie rénale non compliquée, le rapport urée/créatinine plasmatique est approximativement de 50. Cette valeur peut s'élever substantiellement dans les états hypovolémiques en raison de l'augmentation de la réabsorption d'urée. En général, 40 à 50 % de l'urée filtrée est réabsorbée, la plupart de ce processus survenant dans le tube proximal où l'urée est réabsorbée massivement en parallèle avec la réabsorption de sodium et d'eau. Ainsi l'augmentation de la réabsorption proximale de sodium au cours de la déplétion volémique produit une augmentation parallèle de la réabsorption d'urée. La chute de l'excrétion urinaire d'urée et l'élévation de l'urée sanguine augmente fréquemment le rapport urée/créatinine plasmatique à des valeurs supérieures à 100. Cette élévation sélective de l'urée par rapport à la créatinine plasmatique est appelée insuffisance rénale pré-rénale, ce qui est synonyme d'insuffisance rénale fonctionnelle. La créatinine plasmatique n'augmente dans cette situation que si le degré de l'hypovolémie est suffisamment sévère pour diminuer la filtration glomérulaire.

Quoique le rapport urée/créatinine plasmatique soit très utile pour l'évaluation des patients hypovolémiques, ce rapport peut être source de malinterprétation dans la mesure où il est affecté également par la production d'urée. Un rapport élevé peut être simplement lié à l'augmentation de production d'urée par exemple au cours d'un saignement gastro-intestinal ou à l'occasion d'un traitement glucocorticoïde. Un rapport normal peut être observé chez des patients avec une hypovolémie marquée si la production d'urée est diminuée comme cela est le cas au cours de la plupart des maladies chroniques avec dénutrition et de la cirrhose hépatique.

### **3.5. Analyse urinaire**

L'examen de l'urine est une étape diagnostique importante chez les patients avec une élévation de la créatinine et de l'urée sanguine. Le sédiment urinaire est habituellement normal au cours des états d'hypovolémie dans la mesure où le rein n'est pas en lui-même atteint. La présence d'une protéinurie ou de cellules anormales doit orienter vers l'existence d'une maladie rénale sous-jacente.

### **3.6. Concentrations plasmatiques de sodium**

La concentration plasmatique de sodium peut être affectée de façon variable au cours des états hypovolémiques. Une perte d'eau pure, par exemple perte insensible ou diabète insipide, aboutit à une hypernatrémie. Inversement une perte d'eau et de sel avec hypovolémie peut être associée à une hyponatrémie. La déplétion volémique stimule la libération d'hormone antidiurétique qui tend à favoriser la rétention de l'eau ingérée.

### **3.7. Concentrations plasmatiques de potassium**

L'hypokaliémie ou l'hyperkaliémie peuvent être observées chez des patients hypovolémiques. L'hypokaliémie est beaucoup plus fréquente en raison des pertes de potassium à partir du tractus gastro-intestinal ou dans l'urine. Cependant une hyperkaliémie peut être observée en cas d'impossibilité à excréter la charge potassique alimentaire dans l'urine en raison d'une insuffisance rénale, d'un hypoaldostéronisme ou de la déplétion volémique elle-même (la diminution de l'apport distal d'eau et de sodium au niveau des sites sécrétoires du potassium dans le tube collecteur cortical est diminué).

### **3.8. Etat acide-base**

L'effet de la déplétion volémique sur la balance acide-base est également variable. Chez les patients avec des vomissements ou une aspiration gastrique ou encore recevant des diurétiques, il existe une tendance à l'alcalose métabolique en raison de la perte d'ions hydrogènes et de la contraction volémique. D'un autre côté une perte en bicarbonate liée à une diarrhée ou des fistules intestinales peut entraîner une acidose métabolique. De plus, une acidose lactique peut survenir au cours du choc et une acidocétose au cours du diabète décompensé.

### **3.9. Hématocrite et concentration plasmatique d'albumine**

Dans la mesure où les érythrocytes et l'albumine sont essentiellement contenus dans l'espace vasculaire, une réduction du volume plasmatique liée à une hypovolémie tend à augmenter à la fois l'hématocrite et la concentration plasmatique d'albumine. Cependant ces modifications sont volontiers absentes en raison d'une anémie sous-jacente et/ou d'une hypoalbuminémie en cas par exemple de saignements.

## **4. Complication de l'hypovolémie = Choc**

Lorsque le degré d'hypovolémie devient plus sévère, par exemple pour une perte de 30 % du volume sanguin à partir d'une rupture d'anévrisme aortique, il y a une réduction marquée de la perfusion tissulaire aboutissant à la constitution d'un syndrome clinique appelé choc hypovolémique. Ce syndrome est associé à une augmentation marquée de l'activité sympathique et il est caractérisé par une tachycardie, des extrémités froides et marbrées, une cyanose, un bas débit urinaire habituellement inférieur à 15 ml/h, une agitation et une confusion liées à la diminution du débit sanguin cérébral. Quoique l'hypotension soit généralement présente au cours du choc, cet élément n'est pas nécessaire pour le diagnostic car chez certains patients la vasoconstriction est suffisante pour maintenir une pression artérielle relativement normale.

## **5. Diagnostic**

Une évaluation anamnestique et l'examen clinique permettent généralement de déterminer à la fois la présence et l'étiologie d'une déplétion volémique. Les données biologiques peuvent être également de grande valeur diagnostique. En particulier, une concentration urinaire basse de sodium est virtuellement pathognomonique d'une diminution de la perfusion tissulaire en l'absence de perte rénale de sel (néphropathie sous-jacente ou traitement diurétique) ou en l'absence d'ischémie rénale (sténose artérielle rénale bilatérale).

Cependant, l'existence d'une concentration urinaire basse en sodium ne signifie pas nécessairement que le patient a une véritable déplétion volémique car les syndromes oedémateux comme l'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique avec ascite et le syndrome néphrotique sont des situations caractérisées par une réabsorption avide de sodium. Ces désordres sont tous caractérisés par une hypovolémie efficace. Il est souvent difficile de détecter une hypovolémie relative chez les patients avec un syndrome oedémateux ou une insuffisance rénale. Bien que certaines anomalies cliniques ou biologiques puissent suggérer une déplétion volémique dans ces circonstances, il est parfois nécessaire de recourir à un remplissage vasculaire empirique ou un monitoring intravasculaire pour corriger les conséquences de l'hypovolémie.

### **5.1. Insuffisance cardiaque**

La différenciation entre une insuffisance cardiaque congestive et une hypovolémie vraie peut être habituellement faite à partir de l'examen clinique. Cependant chez certains patients avec une insuffisance cardiaque et qui sont traités agressivement par diurétiques, il peut y avoir une chute du débit cardiaque liée à une déplétion volémique relative. Dans ce contexte, une diminution significative de la perfusion tissulaire est détectée par une augmentation autrement inexplicée du rapport urée/créatinine plasmatique. Ces patients nécessitent habituellement la mise en place d'un cathéter artériel pulmonaire pour optimiser le remplissage vasculaire.

### **5.2. Cirrhose**

L'examen clinique permet généralement de différencier la déplétion volémique vraie de la cirrhose ascitique. La vasodilatation splanchnique progressive au cours de la cirrhose est responsable d'une diminution de la résistance vasculaire périphérique totale et d'une hypotension artérielle. L'activation des systèmes vasoconstricteurs endogènes et l'hypoperfusion rénale entraînent une rétention hydrosodée et une vasoconstriction rénale pouvant aboutir au syndrome hépato-rénal.

Le syndrome hépato-rénal est une maladie prérénale car les reins sont quasi-normaux histologiquement et peuvent être transplantés avec succès. Cependant une diminution de la perfusion rénale peut dans ce contexte être également liée à une véritable déplétion volémique induite par des pertes gastro-intestinales, un saignement ou un traitement diurétique agressif. Il en résulte que le diagnostic de syndrome hépato-rénal nécessite pour être retenu l'absence d'amélioration de la fonction rénale après arrêt de néphrotoxines potentielles et un essai de réplétion volémique.

### **5.3. Maladies rénales :**

Le diagnostic biologique d'hypovolémie peut être difficile à établir chez des patients avec une maladie rénale sous-jacente. Dans ce contexte, la concentration urinaire de sodium peut dépasser 25 mmol/l et l'osmolalité peut être inférieure à 350 mosm/kg dans la mesure où l'insuffisance rénale altère la capacité à conserver le sodium et à concentrer l'urine. Cependant, la détection d'une déplétion volémique surajoutée est importante pour différencier une aggravation fonctionnelle de la progression de la maladie rénale sous-jacente. L'histoire et l'examen clinique peuvent être utiles chez certains patients mais dans

certains cas un essai de réplétion volémique prudente peut être nécessaire chez les patients dont la fonction rénale s'est détériorée sans cause évidente.

Le diagnostic de déplétion volémique intravasculaire est particulièrement difficile chez le patient avec syndrome néphrotique. L'état volémique est diversement apprécié chez ces patients même en l'absence de tout facteur surajouté. Les patients néphrotiques avec une réduction de la filtration glomérulaire ont plutôt tendance à être hypervolémiques alors que ceux sévèrement hypoalbuminémiques, notamment au cours des lésions glomérulaires minimales ont plutôt tendance à être hypovolémiques. Quoique délicate la distinction entre ces deux situations est importante cliniquement car le traitement diurétique peut être utile chez ceux dont les pressions intravasculaires sont augmentées mais délétère chez les patients en hypovolémie.

#### **5.4. Le sujet âgé :**

A la différence des sujets plus jeunes, la déplétion volémique chez les individus âgés est souvent peu spécifique. Le signe probablement le plus spécifique est une perte de poids rapide quoique la notion de poids précise puisse être difficile à obtenir chez ces sujets âgés. La perte de poids est particulièrement importante à identifier chez les sujets âgés qui ont une plus grande proportion de graisse par rapport à la masse musculaire maigre. Pour une perte liquidienne donnée, les sujets âgés ont une plus grande réduction du volume extracellulaire.

De nombreux autres signes cliniques sont soit inconstants, soit peu fiables chez le sujet âgé. L'hypotension orthostatique par exemple peut survenir en l'absence de toute hypovolémie. La sécheresse de la bouche, de la langue, la confusion, les difficultés d'élocution peuvent être associées à la déplétion volémique chez le sujet âgé, mais celles-ci ne sont pas spécifiques : la sécheresse de bouche peut être induite par la respiration buccale ou des médicaments anticholinergiques, une faiblesse musculaire peut être liée à l'atrophie et la convulsion peut résulter d'un grand nombre d'autres causes. Selon le type de perte de fluide et le contexte clinique, la natrémie est variable. Les sujets âgés sont cependant particulièrement susceptibles à l'hypernatrémie en raison de l'altération des mécanismes de la soif et de l'incapacité à augmenter les apports d'eau en raison d'une mobilité réduite et/ou des difficultés à avaler.

#### **6. Traitement de l'hypovolémie sévère et du choc hypovolémique**

Une réplétion volémique rapide est indiquée chez les patients avec une déplétion volémique sévère ou un choc hypovolémique. Un traitement retardé peut entraîner des lésions ischémiques et possiblement un choc irréversible.

Trois points doivent être considérés pour le traitement de la déplétion volémique sévère :

1. La vitesse du remplacement liquidien,
2. La nature des fluides perfusés
3. Le rôle d'un traitement alcalin, notamment chez les patients avec une acidose lactique.

Les vasopresseurs tels que la noradrénaline et la dopamine ne sont habituellement pas administrés dans la mesure où ils ne corrigent pas le problème primitif et tendent à aggraver la perfusion tissulaire.

### **6.1. Vitesse de la réplétion volémique :**

Il n'est pas possible de prédire de façon précise le déficit total en liquide chez un patient donné en choc hypovolémique, notamment si la perte continue est liée à saignement ou à la séquestration dans un 3ème secteur. En général, 1 à 2 litres de fluide sont administrés pendant la première heure pour essayer de restaurer rapidement la perfusion tissulaire. D'autres quantités de fluide peuvent être administrés avec l'aide d'un monitoring de la pression veineuse centrale ou de la pression capillaire pulmonaire. La réplétion volémique doit être continuée à la vitesse initiale aussi longtemps que les pressions de remplissage cardiaque et la pression artérielle systémique restent basses.

### **6.2. Choix du liquide de substitution :**

Le choix du liquide de substitution dépend en partie du type de pertes liquidiennes. Par exemple, une transfusion érythrocytaire est indiquée chez des patients qui ont saigné. En général, l'hématocrite ne doit pas être augmentée au-dessus de 35 % : une augmentation supplémentaire n'est pas nécessaire pour faciliter le transport de l'oxygène et pourrait augmenter la viscosité sanguine, ce qui potentiellement aggrave la stase dans une circulation capillaire déjà compromise.

Le déficit en fluide extracellulaire peut être corrigé soit par des solutés salés isotoniques, appelés improprement « sérum physiologique » (ce terme ne devrait pas être utilisé car il ne s'agit pas d'un produit dérivé du sang), soit solution colloïde. L'administration de solution à base de colloïdes, comme l'albumine ou l'HEA a été préconisée en raison de 2 avantages théoriques potentiels par rapport aux solutés salés :

1. une expansion volémique plus rapide, dans la mesure où la solution colloïde reste dans l'espace vasculaire par opposition aux solutés salés dont les 2/3 environ rentrent dans l'interstitium et
2. un risque moindre d'oedème pulmonaire en raison de l'absence d'hypoalbuminémie dilutionnelle.

Cependant un grand nombre d'essais contrôlés ont montré l'absence de différence en mortalité entre l'administration de solutés cristalloïdes ou colloïdes. Les solutions à base de colloïdes ne sont en particulier pas plus efficaces pour préserver la fonction pulmonaire. Cette absence de protection est liée en partie à la perméabilité relativement élevée du capillaire alvéolaire à l'albumine entraînant une équilibration rapide de la pression oncotique interstitielle, celle-ci étant plus élevée que dans les tissus sous-cutanés. En cas d'hypoalbuminémie, il y a une réduction parallèle de la concentration en protéines de l'interstitium alvéolaire si bien qu'il n'y a pas ou peu de modification du gradient de pression oncotique transcapillaire et donc peu de tendance au développement de l'oedème pulmonaire. Par contre, les solutés salés peuvent induire une hypoalbuminémie aiguë favorisant la constitution d'oedèmes périphériques, ce qui constitue un inconvénient cosmétique mais sans risque vital.



Les solutés salés sont aussi efficaces pour expandre le volume plasmatique mais une quantité 2,5 à 3 fois supérieure de solutés salés doit être administrée en raison de la distribution extravasculaire. Ceci n'est cependant ni gênant, ni délétère dans la mesure où toute perte liquidienne comporte également un déficit en fluide interstitiel qui est donc réparé par l'administration de soluté salé.

En conclusion, les solutés salés isotoniques sont généralement préférés chez les patients ayant une déplétion volémique sévère sauf peut-être dans le cas de déplétion liée à une hémorragie aiguë. Les solutés salés sont à la fois aussi sûrs et efficaces que les solutions à base de colloïdes et beaucoup moins chers.

### **6.3. Traitement alcalin**

Certains des patients avec une hypoperfusion marquée peuvent développer une acidose lactique aboutissant à une réduction du pH extracellulaire en-dessous de 7,10. Du bicarbonate de sodium peut être ajouté au liquide de substitution dans ce contexte pour essayer de corriger à la fois l'acidémie et le déficit volémique. Cependant l'efficacité du traitement alcalin au cours de l'acidose lactique reste controversé. De plus dans ce cas le monitoring précis de l'équilibre acide-base nécessite la détermination des gaz du sang à la fois veineux et artériel.

### **6.4. Choc irréversible :**

Une correction rapide du déficit volémique est essentielle au cours du choc hypovolémique pour prévenir la diminution de la perfusion tissulaire et empêcher son irréversibilité. Expérimentalement, le choc hémorragique peut être réversé lorsque le sang qui a été enlevé est réinfusé dans les deux heures. Par contre, il n'y a qu'une augmentation modérée de la pression artérielle si le sang prélevé n'est réadministré qu'après 4 heures ou plus. Un phénomène analogue semble survenir chez l'homme quoique des délais nettement supérieurs à 4 heures semblent être tolérés avant que la réplétion volémique ne soit inefficace.

Le choc irréversible est associé à la séquestration de sang dans les capillaires et tissus et entraîne une aggravation supplémentaire de la perfusion tissulaire. Les mécanismes de cet effet sont complexes et probablement multiples. Globalement tout fluide réadministré est séquestré dans la circulation capillaire élevant la pression hydraulique capillaire, ce qui favorise le passage de fluide depuis le compartiment vasculaire vers l'interstitium. L'augmentation de perméabilité capillaire pourrait également contribuer à ce processus dans la mesure où des produits toxiques relargués des tissus endommagés ou de l'accumulation locale de neutrophiles peuvent endommager la paroi capillaire.

## Physiopathologie de l'équilibre acide-base

### Généralités

La concentration des protons (H<sup>+</sup>) normalement de 40 nmol/l (nmol/l) de liquide extracellulaire et 100 nmol/l de liquide intracellulaire est régulée de façon extrêmement précise malgré la génération d'environ 1 mmol/kg/jour de protons, c'est-à-dire 70 millions de nmol de protons par jour. Ces protons générés quotidiennement proviennent pour partie de l'acide sulfurique non volatile (25 mmol) provenant du catabolisme des protéines soufrées alimentaires, d'acides organiques non métabolisés (pour environ 40 mmol).

La régulation de la balance acide-base est assurée :

- A court terme (quelques minutes) par le tamponnement par les liquides intracellulaires, essentiellement l'os minéral et le muscle squelettique. Ceux-ci captent environ 60 % de la charge acide.
- A moyen terme, les protons sont éliminés par l'adaptation ventilatoire. Si la charge acide est suffisamment importante, la ventilation est stimulée en quelques minutes principalement par une augmentation du volume ventilatoire (respiration de Kussmaul). La ventilation permet d'éliminer les protons sous forme de gaz carbonique CO<sub>2</sub> pulmonaire suivant la réaction :  
protons + HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> = H<sub>2</sub>O + CO<sub>2</sub>  
Cette élimination de protons par la ventilation se fait au prix d'une consommation d'un ion bicarbonate qui devra être régénéré par le rein.
- A plus long terme (quelques heures), le rein assure la régénération des bicarbonates HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> consommés. La génération de nouveaux bicarbonates est équivalente à la perte de protons.

La balance acide-base est habituellement décrite par l'équation de Henderson Hasselbalch dans laquelle la concentration de H<sup>+</sup> est exprimée sous la forme de son antilogarithme le pH, notion complexe et peu pratique à l'usage. Le bilan acide-base peut être décrit plus simplement et tout aussi complètement par l'équation simplifiée :

$$[H^+] = 23,9 \times PCO_2 / [HCO_3^-]$$

Dans cette équation [H<sup>+</sup>] la concentration en protons est exprimé en nmol/l. PCO<sub>2</sub> (la pression partielle du CO<sub>2</sub> en mmHg) représente le facteur ventilatoire et HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (concentration plasmatique de bicarbonate en mmol/l) est le facteur rénal.

La concentration en protons de l'organisme dépend essentiellement du rapport PCO<sub>2</sub> / [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] et toute modification de l'un de ces facteurs entraîne une compensation respiratoire ou rénale de l'autre terme pour essayer de normaliser la concentration de protons. Ces réponses sont en partie médiées par des modifications parallèles de la concentration en protons des cellules régulatrices au niveau du tubule rénal ou des centres respiratoires. Ainsi le maintien d'une concentration de protons nécessite une réponse compensatoire qui varie dans la même direction que le désordre primitif. Par exemple, au cours de l'acidose métabolique, la ventilation augmente, aboutissant à une chute de la PCO<sub>2</sub>

qui tend à diminuer la concentration de protons. Cette réponse débute dès première heure et se complète en 12 à 24 heures.

## 2. Rôle du rein dans la régulation de l'équilibre acide-base

Le rein régule le bilan acide de l'organisme en régénérant environ 70 mmol/jour de bicarbonates, ceci par 2 mécanismes principaux :

1. La **réabsorption des bicarbonates filtrés** se fait essentiellement dans le tube proximal (85 %) et dans l'anse ascendante large de l'anse de Henlé (10 %).
2. La **synthèse de novo de bicarbonates**.

Dans le tube collecteur, les protons sécrétés dans la lumière sont titrés par des tampons (essentiellement phosphate et ammoniacque) ce qui permet aux cellules de générer du bicarbonate. Le débit de sécrétion des protons est affecté par de nombreux facteurs dont le pH luminal, la  $PCO_2$  systémique, les minéralocorticoïdes et la différence de potentiel à travers le tube collecteur.

L'ammoniaque  $NH_3$  est généré dans tube proximal par désamination de la glutamine et exporté dans la lumière urinaire. La production d'ammoniaque est régulée physiologiquement, ce qui constitue un mécanisme de contrôle supplémentaire de l'excrétion nette d'acide indépendant du débit sécrétoire distal de protons. Le débit de production d'ammoniaque par néphron est augmenté par l'acidose métabolique, la déplétion potassique, les glucocorticoïdes, la diminution de la masse rénale fonctionnelle et à l'inverse il est supprimé par l'hyperkaliémie.

En condition stable d'équilibre, la quantité nette d'acide sécrétée et donc la génération rénale de nouveaux bicarbonates est équivalente à la génération métabolique de protons, ce qui préserve le bilan acido-basique. En cas d'accumulation nette d'acide, le rein répond en augmentant la réabsorption de bicarbonates, en augmentant la sécrétion de protons dans le tube distal et le tube collecteur et enfin en augmentant la production d'ammoniaque, ce qui stimule la génération rénale de bicarbonates grâce à une augmentation de l'excrétion d'ammonium  $NH_4^+$ . En condition normale, l'excrétion urinaire quotidienne d'ammonium est d'environ 30 mmol et peut augmenter jusqu'à 280 mmol mais cette réponse adaptative nécessite plusieurs jours.

## L'acidose métabolique

### 1. Evaluation diagnostique des acidoses métaboliques

L'évaluation d'un patient avec une diminution de la concentration plasmatique de bicarbonate doit commencer par la réalisation de gaz du sang artériel pour exclure une hyperventilation primitive. L'acidose métabolique est définie par une augmentation de la concentration des protons  $> 42$  nmol/l ou un abaissement du pH  $< 7,38$ . L'acidose est dite "métabolique" si la concentration plasmatique de bicarbonate est  $< 22$  mmol/l. La  $PCO_2$  s'abaisse secondairement par compensation ventilatoire. Le degré de compensation ventilatoire permet d'apprécier la possibilité d'un trouble acido-basique complexe. Normalement, la  $PCO_2$  diminue de 1,2 mmHg pour chaque baisse de 1 mmol/l de la bicarbonatémie. Si la  $PCO_2$  est significativement plus basse ou plus élevée que cette valeur, il faut alors suspecter respectivement une alcalose ou une acidose respiratoire associée. La détermination du trou anionique plasmatique est la deuxième étape importante dans le diagnostic de l'acidose métabolique. Le trou anionique (TA) plasmatique représente la différence entre les cations et les anions mesurés :

$$TA = [Na] - [Cl] - [HCO_3]$$

Les valeurs normales "classiques" du trou anionique plasmatique sont de 7 à 13 mmol/l. Un TA  $> 16$  mmol/l est considéré comme significatif et traduit la rétention d'anions indosés.

### 2. Diagnostic étiologique et physiopathologique des acidoses métaboliques

#### 2.1. Acidoses métaboliques avec trou anionique augmenté

Lorsque l'acidose est liée à l'accumulation d'un proton combiné à un anion peu ou pas métabolisé, l'accumulation de cet anion non mesuré augmente le trou anionique. L'acidose est bien liée à l'accumulation de protons mais l'anion indosé non métabolisé devient alors un outil diagnostique précieux.

Au cours de tous ces désordres aboutissant à une acidose métabolique avec une augmentation du trou anionique, l'acide organique est ingéré ou généré plus rapidement qu'il ne peut être métabolisé ou excrété aboutissant à la fois à une perte nette de bicarbonates et à l'accumulation du sel de sodium de cet acide dans le plasma.

Les principales causes d'acidose métabolique avec trou anionique élevé sont :

- L'acidose lactique habituellement liée à une hypoperfusion systémique marquée ou un cancer.
- Une acidocétose liée à un diabète, à l'alcool ou au jeûne, situations au cours desquelles l'accumulation de bêta-hydroxy-butyrates est le principal anion non mesuré.
- La plupart des patients en insuffisance rénale au cours de laquelle il y a rétention à la fois de protons et d'anions, comme les sulfates, phosphates et l'hippurate.

- Les ingestions ou intoxications au cours desquelles l'anion principal accumulé est le formate avec le méthanol, le glycolate, le glyoxalate et l'oxalate avec l'éthylène-glycol, les cétones et lactates avec l'aspirine.

Les acides cétoniques, lactates, salicylates, méthanol et éthylène-glycol sont facilement mesurables et quantifiables par la plupart des laboratoires cliniques. L'ingestion d'éthylène-glycol ou de méthanol est habituellement associée à une augmentation du trou osmolaire plasmatique et l'éthylène-glycol produit une cristallurie d'oxalate de calcium.

## **2.2. Acidoses métaboliques avec trou anionique normal (= acidose hyperchlorémique)**

Dans une acidose métabolique où l'excès d'acide est tamponné par un bicarbonate extracellulaire, le bicarbonate est remplacé sur une base équimolaire par le chlore et il n'y a pas de modification du trou anionique. L'acidose métabolique est dite "hyperchlorémique" en raison de l'augmentation de la concentration plasmatique de chlore.

L'acidose hyperchlorémique est une conséquence de la rétention nette d'HCl ou d'un équivalent métabolique (par exemple le chlorure d'ammonium et les sels chlorés d'acides) ou une perte de bicarbonate de sodium ou son équivalent métabolique (excrétion de sel ou d'anion organique en excès proportionnel de chlore).

Les causes rénales de perte de bicarbonate peuvent être distinguées des causes non rénales par la mesure de l'ammoniurie. Au cours de l'acidose hyperchlorémique, une excrétion urinaire quotidienne d'ammonium inférieure à 1 mmol/kg est anormale et indique que le rein est la cause principale de cette anomalie. Si la mesure de l'ammoniurie n'est pas facilement disponible, celle-ci peut être estimée à partir du trou anionique urinaire :

$$\text{TAU} : \text{UNa} + \text{UK} - \text{UCI}$$

Un TAU > 0 signe l'origine tubulaire rénale de l'acidose alors qu'un TAU < 0 signe l'origine extrarénale de l'acidose.

- Acidose métabolique avec augmentation de l'ammoniurie :
  - Les pertes gastro-intestinales de bicarbonates à partir d'aspiration digestive ou de diarrhée produisent une acidose hyperchlorémique si la vitesse de perte en bicarbonates excède les capacités de régénération rénale des bicarbonates.
  - La génération de grandes quantités d'anions organiques produit une acidose hyperchlorémique si l'excrétion de l'anion est suffisamment rapide pour empêcher son accumulation dans le plasma. Les principales causes comprennent l'acétonurie (par exemple au cours de la phase de récupération d'une acidocétose diabétique), une acidurie hippurique provenant du métabolisme du toluène (inhalation de colle) ou d'une acidurie D-lactate dans le syndrome de l'anse intestinale borgne.
  - L'administration de chlorure d'ammonium ou de sel chloré d'acides produit une acidose hyperchlorémique en raison de leur métabolisme en HCl.
  - L'administration d'autres sels chlorés peut également produire une acidose de dilution lorsqu'il existe une rétention franche du chlore comme par exemple

au cours d'une déplétion volémique du liquide extracellulaire, d'une insuffisance cardiaque ou après l'administration rapide de solutés salés isotoniques par voie intraveineuse.

- Acidoses métaboliques avec ammoniurie abaissée (inappropriée)

Les anomalies de la régénération rénale ou de la réabsorption de bicarbonate sont les principales causes d'acidose hyperchlorémique avec réduction de l'excrétion urinaire d'ammoniurie (Tableau 2 : Caractéristiques des formes d'acidoses rénales). Ces acidoses tubulaires rénales peuvent être distinguées sur la base des variations du pH urinaire en réponse aux modifications de la bicarbonatémie. Le pH urinaire est inférieur ou égal à 6 pour une bicarbonatémie normale à 24 mmol/l et la baisse de la bicarbonatémie induit une réduction progressive du pH urinaire (Figure 2 : arbre diagnostique des acidoses tubulaires rénales).

- Acidose tubulaire proximale de type 2

La baisse de la réabsorption proximale de bicarbonates augmente le débit de bicarbonate délivré dans le tube collecteur au-delà de la capacité de réabsorption de ce dernier. Après une bicarbonaturie initiale, la concentration plasmatique de bicarbonate et la quantité de bicarbonate filtré diminuent toutes deux et un nouvel état d'équilibre est atteint en quelques heures avec une acidose hyperchlorémique et une urine totalement dépourvue en bicarbonate. Le pH urinaire est généralement acide. La suspicion d'acidose tubulaire proximale est confirmée par l'administration orale ou intraveineuse de bicarbonate qui montre une bicarbonaturie significative (pH urinaire > 6,5) en présence d'une concentration plasmatique de bicarbonate abaissée < 22 mmol/l, témoin d'un seuil réduit de réabsorption du bicarbonate. La mesure de la fraction d'excrétion de bicarbonate permet de confirmer le diagnostic d'acidose tubulaire proximale.

L'acidose tubulaire proximale peut survenir comme une anomalie isolée du transport du bicarbonate. Le plus souvent cependant, l'acidose tubulaire proximale survient dans le cadre d'un syndrome de Fanconi associant plusieurs anomalies de transport dans le tube proximal (phosphaturie, glycosurie, aminoacodurie). Chez l'adulte l'acidose tubulaire proximale peut être causée par un myélome à chaînes légères, des toxiques rénaux, un traitement par un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide). Chez l'enfant, les maladies génétiques (cystinose) et la chimiothérapie par ifosfamide sont les plus fréquentes.

- o Acidose tubulaire distale de type 1

Dans cette forme d'acidose tubulaire, la sécrétion de protons dans le tube collecteur et/ou la capacité à abaisser le pH urinaire sont altérées. Le pH urinaire ne peut diminuer en-dessous de 5 même en présence d'une acidose métabolique sévère. Le gradient de PCO<sub>2</sub> ( $\Delta$ PCO<sub>2</sub>) entre l'urine et le sang dans une urine alcaline (qui représente un index de sécrétion de proton dans le tube collecteur) est souvent anormal.

Plusieurs sous-types d'acidose tubulaire distale ont été identifiés.

- Certains patients ont un tube collecteur excessivement perméable aux protons (défaut de gradient ou de perméabilité) comme c'est le cas au cours de l'administration d'amphotéricine B avec une PCO<sub>2</sub> urinaire normale dans une urine alcaline.

- Chez les patients avec un débit sécrétoire de protons anormalement bas (défaut sécrétoire) la PCO<sub>2</sub> urinaire est anormalement basse. Cette forme est généralement associée à une hypokaliémie sévère car la réabsorption de sodium dans le tube collecteur s'accompagne d'une sécrétion de potassium plutôt que celle de protons. Les principales causes de ces anomalies sont le déficit en anhydrase carbonique de type 2, les mutations du gène codant pour la protéine de transport anionique AE1, et des défauts de la proton-ATPase du tube collecteur (comme au cours du syndrome de Sjögren).

- Les patients ayant une différence de potentiel anormalement basse dans le tube collecteur (défaut de potentiel) ont également une PCO<sub>2</sub> urinaire basse mais la kaliémie est habituellement normale, voire élevée et l'excrétion urinaire de potassium reste basse après administration de furosémide. L'acidose tubulaire distale par défaut de potentiel est observée au cours des obstructions de l'arbre urinaire, des néphropathies interstitielles associées au lupus érythémateux et surtout avec l'administration de diurétiques dits "épargneurs du potassium" (amiloride ou triamterène).

Dans la forme incomplète d'acidose tubulaire distale, la capacité maximale d'acidification de l'urine est altérée alors que la concentration plasmatique de bicarbonates reste normale. Ces patients se présentent cliniquement avec des lithiases urinaires et/ou une néphrocalcinose. Ceci est dû au pH urinaire alcalin, à l'hypercalciurie secondaire à l'acidose (résorption du calcium osseux avec ostéopénie) et à une concentration urinaire abaissée de citrate, le citrate étant un important inhibiteur de la cristallisation d'oxalate de calcium dans l'urine.

- Ammoniogénèse défectueuse (acidose tubulaire distale hyperkaliémique de type 4)  
Une production insuffisante d'ammoniaque induit une acidose tubulaire de type 4. La capacité à réabsorber le bicarbonate et à acidifier l'urine est préservée mais la quantité d'acide excrétée est réduite en raison d'une insuffisance de tampon. Ces formes sont cliniquement caractérisées par la présence d'une hyperkaliémie persistante et d'une acidose métabolique hyperchlorémique modérée en rapport habituellement avec un hypoaldostéronisme dont les principales causes sont un déficit primitif en aldostérone (insuffisance surrénale, traitement par inhibiteur de l'enzyme de conversion ou par héparine), un hypoaldostéronisme secondaire à un hyporéninisme (néphropathie diabétique, tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens, infection à VIH) ou encore une résistance à l'effet tubulaire de l'aldostérone (les médicaments bloqueurs du canal sodium épithélial du tube collecteur comme l'amiloride, le trimétoprime à forte dose et les anti-aldostérones comme la spiro lactone). La plupart des patients n'ont habituellement qu'une diminution modérée de la concentration ou de l'effet de l'aldostérone si bien que le développement d'une hyperkaliémie nécessite habituellement la présence conjointe d'une insuffisance rénale.

L'ammoniogénèse peut être altérée par la suppression physiologique de l'hyperkaliémie ou de l'insuffisance en glucocorticoïde. L'hyperkaliémie déprime la

production rénale d'ammoniaque. L'acidose tubulaire de type 4 au cours de l'insuffisance en minéralocorticoïde (hypoaldostéronisme) provient de la suppression de la production d'ammoniaque par l'hyperkaliémie. Les glucocorticoïdes sont nécessaires à la fois à l'augmentation du catabolisme protéique musculaire squelettique, à la synthèse de la glutamine (substrat de l'ammoniogénèse) et à la stimulation de l'ammoniogénèse rénale observée au cours de l'acidose métabolique. La perte d'une masse rénale fonctionnelle suffisante altère l'ammoniogénèse en diminuant le nombre de cellules tubulaires proximales générant l'ammoniaque. L'acidose tubulaire de type 4 n'est habituellement observée que lorsque 70 à 80 % des néphrons sont détruits. Dans certaines maladies rénales, notamment les obstructions de l'appareil urinaire, la production rénale d'ammoniaque est déprimée même s'il n'y a pas de perte substantielle de la masse fonctionnelle rénale. Dans ce cas, les anomalies de l'architecture tubulo-interstitielle du néphron altèrent la capacité de réabsorption du  $\text{NH}_3$  dans l'anse de Henle et son accumulation dans la médulla rénale.

### 3. Traitement des acidoses métaboliques

#### 3.1 Acidoses métaboliques aiguës

L'acidose métabolique aiguë sévère (définie par un  $\text{pH} < 7,10$  et une bicarbonatémie  $< 8$  mmol/l en présence d'une compensation respiratoire adéquate) est une situation grave mettant en jeu le pronostic vital en raison de multiples complications (insensibilité aux catécholamines, diminution de la contractilité cardiaque, diminution des débits cardiaques et tissulaires, sensibilisation aux arythmies ventriculaires, inhibition du métabolisme cellulaire, confusion et coma).

Pour les acidoses métaboliques par excès d'acides inorganiques (acidoses hyperchlorémiques et les acidoses par intoxication), avec ou sans insuffisance rénale sous-jacente, le traitement fait généralement appel à l'administration exogène de bicarbonate de sodium et à la correction de la cause lorsque cela est possible.

L'administration de bicarbonate dans le traitement des acidoses métaboliques par excès d'acides organiques est plus controversée. La controverse tient au fait que l'anion organique accumulé est rapidement oxydé en bicarbonate lorsque la cause de l'acidose est corrigée. Les risques d'une "surcorrection" par du bicarbonate de sodium sont la survenue d'une alcalose métabolique "rebond", l'élévation de la  $\text{pCO}_2$  tissulaire et enfin l'hypernatrémie et la surcharge hydrosodée chez des patients avec une insuffisance cardiaque ou rénale sous-jacente (auxquels cas un traitement diurétique et/ou une hémofiltration peuvent être nécessaires).

Le bicarbonate de sodium doit être administré en perfusion intraveineuse. La quantité de bicarbonate est calculée sur la base du déficit en bicarbonate et du volume de distribution présumé : quantité  $\text{HCO}_3^-$  en mmol =  $\Delta [\text{HCO}_3^-] \times 0,5 \times \text{PDC}$  (en kg). L'objectif est de remonter rapidement le  $\text{pH}$  sanguin au-dessus de 7,20 et la bicarbonatémie au-dessus de 10 mmol/l.

#### 2.3.2. Acidoses chroniques



Le traitement de ces acidoses chroniques d'origine rénale est impératif afin de prévenir ou de corriger la fonte musculaire (la protéolyse musculaire est stimulée par l'acidose métabolique et l'hypercortisolisme résultant), la lithiase rénale ou la néphrocalcinose, la déminéralisation osseuse et chez l'enfant le retard de croissance. Le traitement fait appel à l'administration de sels alcalins (bicarbonate ou citrate) de sodium ou de potassium selon le mécanisme de l'acidose.

## L'alcalose métabolique

L'alcalose métabolique est définie par une augmentation du pH artériel  $> 7,42$  (ou une diminution de la concentration plasmatique de proton  $< 38$  nmol/l). L'alcalose est dite "métabolique" lorsque la concentration plasmatique de bicarbonate est augmentée  $> 27$  mmol/l.

### 1. Mécanismes

Dans l'homéostasie acide-base normale, deux facteurs interviennent dans la défense contre l'alcalose métabolique : l'élimination rénale de bicarbonate et la production métabolique d'acide non volatile. Le rein normal possède une capacité extraordinaire à éliminer de grande quantité de bicarbonate. Même lorsque 100 % du bicarbonate filtré est réabsorbé, la production acide métabolique (alimentaire et endogène) consomme environ 1 mmol de bicarbonate par kg de poids et par jour. La génération d'une alcalose métabolique nécessite donc à la fois une augmentation de l'addition d'alcalins (génération de bicarbonates) au liquide extracellulaire et une altération de l'excrétion rénale de bicarbonate (maintien de l'alcalose).

#### a) Addition d'alcalins

L'addition d'alcalins peut provenir de sources extrarénales ou du rein lui-même. Les sources extrarénales comprennent la perte de liquide gastrique riche en HCl par des vomissements ou une aspiration naso-gastrique (Les pertes d'HCl sont équivalentes à l'addition de bicarbonate) ou l'administration directe, orale ou parentérale, d'alcalins.

La génération excessive d'alcalins par le rein au niveau du tube collecteur survient en réponse à (1) l'élévation prolongée de la  $PCO_2$ , (2) une augmentation de l'activité minéralocorticoïde, (3) une augmentation de l'apport de sodium au tube collecteur, (4) un déficit en potassium, et (5) un apport d'anions imperméants au tube collecteur. Les minéralocorticoïdes, l'apport de sodium et les anions imperméants augmentent tous l'acidification dans le tube collecteur en augmentant la réabsorption de sodium et en augmentant le potentiel luminal électronégatif. Les minéralocorticoïdes stimulent également directement la sécrétion de protons. Le déficit en potassium stimule la sécrétion de protons dans le néphron distal, et augmente la production de l'ammoniaque, le principal tampon urinaire.

#### b) Altération de l'excrétion rénale de bicarbonate

Le mécanisme principal de défense contre l'alcalose métabolique est l'excrétion rénale de bicarbonate via la diminution de la réabsorption proximale tubulaire de bicarbonate. Dans l'alcalose métabolique, les facteurs qui peuvent altérer la capacité à éliminer du bicarbonate sont la diminution de la filtration glomérulaire et la stimulation de la réabsorption proximale de bicarbonate, par exemple par augmentation de la PCO<sub>2</sub> ou une stimulation hormonale par l'angiotensine II et enfin le déficit en potassium.

## 2. Principaux syndromes cliniques associés à l'alcalose métabolique

Tableau : Principales causes d'alcaloses métaboliques

- Alcalose maintenue par la contraction volémique
  - . Pertes extra-rénales de chlore
    - vomissements
    - aspiration nasogastrique
    - diarrhée chlorhydrique congénitale
    - adénome villoeux
  - . Inhibition de la réabsorption tubulaire proximale de chlore
    - diurétiques agissant en amont du tube collecteur (diurétiques osmotiques, diurétiques de l'anse, thiazides)
    - pertes rénales de NaCl (syndrome de Bartter et syndrome de Gitelman)
    - anions non-réabsorbables
    - déficit en magnésium
  - . Alcalose post-hypercapnique
- Alcalose maintenue par hyperminéralocorticisme
  - . Hyper-réninisme primitif (hyperaldostéronisme secondaire)
    - HTA maligne
    - sténose de l'artère rénale
    - réninome
  - . Hyperaldostéronisme primitif
    - adénome de Cohn
    - hyperplasie surrénale bilatérale
    - hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone
  - . Hyperminéralocorticisme primitif (non aldostérone)
    - syndrome de Cushing
    - excès apparent en minéralo-corticoïde

- hyperplasie surrénale congénitale
- . Pseudo-hyperaldostéronisme
- syndrome de Liddle

L'alcalose métabolique est observée dans les situations cliniques qui favorisent à la fois la génération et la maintenance de l'alcalose métabolique. Ces situations cliniques peuvent être divisées en quatre grandes catégories :

### **2.1. Défaut d'élimination rénale (= insuffisance rénale)**

En cas d'insuffisance rénale significative, la clairance du bicarbonate est diminuée et une alcalose métabolique sévère peut survenir après l'administration de bicarbonate exogène. Dans ce cas, il existe souvent la conjonction de plusieurs facteurs comme par exemple l'administration d'acétate ou de carbonate de calcium, voire une supplémentation en bicarbonate de sodium et une contraction volémique par les diurétiques. L'insuffisance rénale joue également un rôle important dans la survenue de l'alcalose métabolique par association d'antacides et de résines échangeuses d'ion.

### **2.2. Excès d'apports alcalins**

Une alcalose métabolique peut survenir lorsque de très grandes quantités de bicarbonate ou de n'importe quel anion organique sont administrées très rapidement ou lorsqu'il existe une diminution de la capacité d'excrétion du bicarbonate.

Une alcalose métabolique peut être ainsi induite par l'administration de larges quantités de bicarbonate de sodium, de citrate (transfusions de plus de 8 unités sanguines anticoagulées avec du citrate), ou encore l'administration de plasma frais congelé citraté, comme liquide de substitution pendant des échanges plasmatiques.

### **2.3. Contraction volémique**

Ces situations sont caractérisées par une contraction du volume artériel efficace, une circonstance habituellement associée à une diminution de l'apport distal de sodium et une stimulation du système rénine-angiotensine par l'hypovolémie. Si en même temps l'apport distal de sodium est augmenté de façon inappropriée, comme par exemple avec un traitement diurétique, au cours du syndrome de Bartter et au cours des déficits en magnésium ou en raison de la présence dans le tube collecteur d'un anion faiblement réabsorbable, alors l'excrétion nette d'acide est stimulée et l'alcalose peut survenir.

L'alcalose métabolique post-hypercapnique est une situation au cours de laquelle l'hypercapnie chronique entraîne une alcalose métabolique compensatoire. Pendant cette période d'hypercapnie, la rétention rénale de bicarbonate s'associe à une chlorurèse qui est secondaire à la rétention de bicarbonate et à l'expansion volémique.

Plusieurs situations entraînent une alcalose métabolique avec contraction volémique

d'origine extrarénale. Il s'agit essentiellement des pertes digestives, tels que les vomissements, l'aspiration naso-gastrique, l'adénome villositaire du rectum, l'achlorhydrie congénitale et une contraction volémique sévère. Dans toutes ces situations, l'alcalose aboutit à une fuite rénale de potassium et cette déplétion potassique contribue à la maintenance de l'alcalose métabolique.

#### 2.4. Expansion volémique, hypertension artérielle et excès de minéralocorticoïdes

Ces situations cliniques sont caractérisées par une augmentation de l'activité minéralocorticoïde dite "primitive", c'est-à-dire persistant malgré une expansion du volume extracellulaire.

Sur une base clinique, trois sous-groupes peuvent être distingués selon le niveau de rénine et d'aldostérone circulante.

- Patients avec un **hyperaldostéronisme secondaire** à une rénine élevée. Ces conditions comportent la sténose de l'artère rénale, l'hypertension artérielle maligne et la tumeur sécrétant de la rénine (réninome).
- **L'hypersécrétion d'aldostérone peut être primitive** et associée à une suppression de la rénine plasmatique. Il s'agit de toutes les formes d'hyperaldostéronisme primaire lié à un adénome surrénalien (syndrome de Conn, une hyperplasie surrénale bilatérale, un cancer surrénal ou encore l'hyperaldostéronisme sensible à la dexaméthasone.
- Un troisième groupe de patients présente des **signes d'activité excessive des minéralocorticoïdes** mais liée à un agent autre que l'aldostérone. Dans ce cas, la rénine et l'aldostérone plasmatiques sont effondrées.  
Il s'agit des syndromes adrénogénitaux (hypersécrétion de désoxycorticostérone) et des syndromes de Cushing (hypersécrétion de cortisol), de toutes les situations s'accompagnant d'une diminution d'activité de la 11-béta-hydroxystéroïde déshydrogénase (syndrome d'excès apparent en minéralocorticoïdes). La diminution de l'activité 11-béta-HSD peut être soit génétique soit acquis notamment en présence d'un inhibiteur comme l'acide glycyrrhétinique présent dans la réglisse, le zan, l'antésite.  
Le syndrome de Liddle (ou "pseudo-hyperaldostéronisme") est une maladie génétique rare à transmission autosomique dominante liée à une mutation activatrice d'une sous-unité du canal épithélial sodium dans le tube cortical augmentant la réabsorption de sodium en échange de la sécrétion de potassium et de proton.

### 3. Evaluation du patient ayant une alcalose métabolique

L'étape initiale consiste en la réalisation des gaz du sang artériel pour vérifier l'existence d'une alcalose métabolique primitive plutôt que de la compensation d'une acidose respiratoire.

La deuxième étape consiste à évaluer les facteurs responsables de la maintenance de cette alcalose métabolique : insuffisance rénale, contraction volémique, hyperminéralocorticisme

et augmentation du débit distal de sodium.

Cette étape nécessite donc l'évaluation du volume circulant efficace sur la base de la pression artérielle, de la fréquence cardiaque et de leurs modifications au cours de l'orthostatisme. L'élévation de l'uricémie et du rapport urée/créatinine plasmatique sont également suggestifs de contraction volémique.

L'interprétation des électrolytes urinaires est très contributive. Les patients ayant une contraction volémique ont généralement une concentration urinaire abaissée de sodium et de chlore. Cependant la bicarbonaturie ou l'excrétion d'autres anions non réabsorbables peut augmenter la natriurèse même en présence d'une contraction volémique. Dans ce cas, la concentration urinaire de chlore est un indice plus spécifique.

Une concentration urinaire de chlore < 25 mmol/l, est fortement suggestive de contraction volémique. Lorsque la concentration de sodium est dissociée et élevée, il s'agit probablement d'une bicarbonaturie ou de l'excrétion urinaire d'un excès d'anions non réabsorbables. Un pH urinaire supérieur à 7 suggère une bicarbonaturie significative (génération extrarénale de bicarbonate liée à des vomissements, une aspiration nasogastrique, une perte de chlore, une diarrhée dans un contexte clinique généralement évident). Un pH urinaire inférieur à 6,5 suggère au contraire la présence d'un anion non réabsorbable comme de l'hydroxybutyrate ou un antibiotique.

Une concentration urinaire de chlore élevée chez un patient ayant une contraction volémique suggère le rôle des diurétiques, d'un syndrome de Bartter ou de Gitelman, ou une déplétion en magnésium.

Si le patient a une hypertension artérielle et apparaît euvolémique ou en expansion volémique, une augmentation primitive des minéralocorticoïdes est plus vraisemblable. La détermination de la rénine et de l'adostérone plasmatique représente l'étape diagnostique suivante

#### **4. Conséquences cliniques de l'alcalose métabolique**

L'alcalose métabolique est généralement perçue à tort comme une condition bénigne alors qu'elle contribue significativement à la mortalité. L'alcalose déprime la respiration par un effet à la fois central et périphérique sur les chémorécepteurs. L'alcalose diminue l'oxygénation tissulaire par l'effet Bohr (qui déplace la courbe de dissociation en oxygène de l'hémoglobine en diminuant la capacité à relarguer l'oxygène dans les tissus périphériques). De plus, l'alcalose est un vasoconstricteur puissant, diminuant la perfusion dans de nombreux organes tels que le cerveau, le rein, le coeur et la circulation périphérique. La vasoconstriction et l'hypoxémie induite par l'alcalose peuvent aboutir à une hypoxémie tissulaire critique et provoquer un angor même en l'absence de maladie coronaire sténosante. L'alcalose favorise la survenue d'arythmies cardiaques réfractaires aux anti-arythmiques usuels et ne répondant qu'à la correction de l'alcalose.

#### **5. Traitement de l'alcalose métabolique**

Le traitement de l'alcalose métabolique fait appel essentiellement à la correction du facteur responsable du maintien de l'alcalose. Il est de plus souvent utile de corriger le facteur qui a

généralisé cette alcalose.

En cas d'alcalose métabolique maintenue par la contraction volémique, l'administration de chlorure de sodium est efficace. Il est généralement souhaitable de corriger une carence en magnésium, une carence sévère en potassium (par du KCl), de supprimer lorsque c'est possible la source de l'excès en minéralocorticoïdes, d'arrêter un traitement diurétique ou une aspiration naso-gastrique.

Une alcalémie sévère définie par un pH sanguin  $> 7,60$  et une bicarbonatémie  $> 45$  mmol/l en présence d'une réponse ventilatoire adaptée nécessite une intervention immédiate ayant pour but une correction au moins partielle de l'alcalémie, les cibles étant une bicarbonatémie de 35-40 mmol/l correspondant à un pH sanguin de 7,50-7,55. Les alcalémies métaboliques les plus sévères sont généralement les formes associées à une contraction du volume extracellulaire par un déficit en chlore (pertes d'acide gastrique et traitements diurétiques).

Lorsque la vitesse de correction de l'alcalémie doit être accélérée, l'excès d'alcalin peut être titré par l'administration IV d'acide chlorhydrique. La perfusion par voie intraveineuse d'acide chlorhydrique (habituellement dilué dans une solution salée isotonique par ex. 100 à 200 mmol d'hydrogène par litre) sur 8 à 24 heures représente une méthode sûre et très efficace de correction de l'alcalémie métabolique. La solution doit être injectée par voie veineuse centrale car l'HCl est très corrosif. La quantité d'HCl nécessaire en mmol peut être estimée à partir de l'espace de distribution du bicarbonate que multiplie l'excès de bicarbonate ( $\text{HCl en mmol} = 0,5 \times \text{poids du corps} \times (\text{delta concentration plasmatique de bicarbonate observée} - \text{souhaitée})$ ).

Les précurseurs de l'HCl ne devraient pas être utilisés en raison des risques importants : hyperkaliémie sévère avec l'hydrochloride d'arginine ; hyperammoniémie et encéphalopathie hépatique avec le chlorure d'ammonium chez les patients avec une insuffisance hépatique.

Chez certains patients, avec une insuffisance cardiaque ou rénale ne permettant pas l'administration de chlorure de sodium ou d'HCl le traitement est particulièrement délicat. Chez les patients en bilan sodé positif et dont l'alcalose de contraction se majore sous traitement diurétique par diurétique de l'anse, on peut recourir à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, Diamox®). Le risque est l'aggravation de l'hypercapnie, en particulier chez des patients ayant une acidose respiratoire chronique. En cas de surcharge hydrosodée associée à une alcalose de contraction réfractaire il est souvent nécessaire de recourir à des techniques d'épuration extra-rénales pour corriger à la fois l'alcalémie et la surcharge hydro-sodée.

Chez les patients avec une alcalose métabolique et une expansion volémique liée à un excès primitif de minéralocorticoïdes, il est nécessaire d'intervenir sur la cause de cette hyperactivité minéralocorticoïde. Quand cela n'est pas possible le traitement symptomatique fait appel à la spironolactone (Aldactone®) qui bloque compétitivement le récepteur aux minéralocorticoïdes, ou à un diurétique dit "épargneur du potassium" (amiloride, Modamide®) qui bloque le canal sodium épithélial dans le tube collecteur cortical

## L'acidose et l'alcalose respiratoire

### Généralités

En condition normale, la PCO<sub>2</sub> sanguine est maintenue à une valeur de 39 - 41 mmHg par la ventilation alvéolaire sous le contrôle des centres respiratoires dans la zone oblongue pontique et médullaire. Des modifications de la production de CO<sub>2</sub> s'accompagnent d'altérations correspondantes de la ventilation alvéolaire aboutissant à peu ou pas de changement de la PCO<sub>2</sub>. La ventilation est régulée par les chémorécepteurs cérébraux pour la PCO<sub>2</sub>, la PO<sub>2</sub> et le pH et par des impulsions neurales provenant des chémorécepteurs artériels et des mécanorécepteurs pulmonaires et enfin par des impulsions provenant du cortex cérébral.

L'acidose ou l'alcalose respiratoire provient d'une altération primitive, augmentation ou diminution respectivement de la PCO<sub>2</sub> sanguine. Ces anomalies peuvent coexister avec d'autres désordres acide-base primitifs.

### Acidose respiratoire aiguë

L'hypercapnie aiguë a de nombreuses causes comprenant notamment l'obstruction des voies aériennes, une dépression des centres respiratoires (médicamenteuses ou de lésions du tronc cérébral), une faiblesse neuro-musculaire (médicamenteuse, myasthénie, syndrome de Guillain et Barré), une maladie pulmonaire restrictive (pneumothorax, pneumopathie sévère), une ventilation mécanique inadéquate, et une altération sévère circulatoire. Dans les minutes suivantes une augmentation aiguë de la PCO<sub>2</sub>, il existe une petite augmentation de la concentration plasmatique de bicarbonates (environ 1 mmol/l pour chaque augmentation de 10 mmHg de PCO<sub>2</sub>) liée largement au tamponnement intracellulaire des protons carbonate-acides et de la perte cellulaire de bicarbonate en échange de chlore. L'augmentation de la concentration plasmatique de bicarbonates ne s'accompagne pas d'une augmentation de la sécrétion rénale de bicarbonates indiquant une augmentation adaptée de la réabsorption de bicarbonates. L'hyperphosphatémie est une conséquence de l'hypercapnie aiguë. Les patients manifestent une anxiété, une polypnée et peuvent évoluer vers l'encéphalopathie avec myoclonie, convulsions en cas d'hypercapnie sévère. Le traitement doit être dirigé vers l'amélioration de la ventilation par ventilation mécanique si nécessaire et la correction de la cause sous-jacente.

### Acidose respiratoire chronique

L'hypercapnie chronique ou acidose respiratoire chronique peut être causée par de nombreuses maladies telles que les maladies pulmonaires chroniques obstructives, des anomalies des centres respiratoires (syndrome d'apnée du sommeil, obésité, hypoventilation), des désordres neuromusculaires (sclérose latérale amyotrophique), et des maladies restrictives pulmonaires (fibrose interstitielle, déformation thoracique). La PCO<sub>2</sub> du liquide céphalorachidien se modifie rapidement pour égaler la PCO<sub>2</sub> artérielle sanguine. L'hypercapnie qui persiste pendant plusieurs heures induit une augmentation de la concentration en bicarbonates du liquide céphalorachidien qui atteint un maximum vers 24

heures et restaure partiellement le pH du LCR. Une hypercapnie prolongée stimule également la sécrétion nette rénale d'acide, augmentant la concentration sanguine de bicarbonates jusqu'à un nouvel état d'équilibre atteint après 3 à 5 jours.

La prudence est de mise pour réduire la PCO<sub>2</sub> chez ces patients. Une correction brutale de l'hypercapnie (exemple par ventilation mécanique) alcalinise le liquide céphalorachidien, ce qui peut causer des convulsions et induire une alcalose métabolique systémique aiguë pouvant persister plusieurs jours.

### **Alcalose respiratoire aiguë**

Les causes principales d'hypocapnie aiguë comprennent l'hypoxie, l'anxiété, la douleur, le sepsis, l'insuffisance hépatique, des désordres neurologiques centraux (accident vasculaire cérébral, infection), des maladies pulmonaires (infections et maladies interstitielles pulmonaires), des médicaments (intoxication aux salicylés) et la grossesse.

Une réduction aiguë de la PCO<sub>2</sub> produit une diminution de faible intensité mais immédiate de la concentration en bicarbonates plasmatiques liée à la captation cellulaire de bicarbonates en échange de chlore. L'hypocapnie aiguë augmente également la captation cellulaire de potassium et de phosphate dont la concentration plasmatique s'abaisse et enfin augmente la liaison du calcium ionisé à l'albumine sérique. Les patients avec une hypocapnie aiguë peuvent développer des arythmies cardiaques, une vasoconstriction cérébrale, des paresthésies faciales et périphériques, des crampes musculaires, une syncope ou des convulsions. Le traitement doit être orienté vers la diminution de l'hyperventilation par la cédatation si nécessaire et la correction de la cause sous-jacente.

### **Alcalose respiratoire chronique**

Plusieurs situations telles que l'hypoxie de haute altitude, l'insuffisance hépatique chronique, les maladies pulmonaires chroniques, les traumatismes du système nerveux central, et la grossesse peuvent produire une alcalose respiratoire chronique.

L'hypocapnie prolongée induit une réduction correspondante de la PCO<sub>2</sub> du LCR et une chute de la concentration en bicarbonates du LCR corrigeant le pH en l'abaissant. En l'espace de quelques minutes à quelques heures d'hypocapnie prolongée, il y a une inhibition de la réabsorption tubulaire proximale de bicarbonates, et une bicarbonaturie. Un nouvel état d'équilibre est atteint en 2 à 3 jours avec une diminution de la concentration plasmatique de bicarbonates. Cette concentration plasmatique de bicarbonates peut nécessiter plusieurs jours pour revenir à la normale après correction de l'hypocapnie chronique résultant transitoirement en une acidose métabolique hyperchlorémique.



## Approche diagnostique d'une hématurie

L'hématurie non expliquée par une cause évidente, par exemple une cystite, est un symptôme relativement fréquent.

Une hématurie isolée n'est pas dangereuse en elle-même sauf lorsqu'un saignement extraglomérulaire est abondant et qu'il est responsable de la formation de caillots obstruant les uretères. Cependant la mise en évidence d'une hématurie a une grande valeur diagnostique car celle-ci peut être le symptôme révélateur d'une maladie rénale ou urologique grave.

### 1. Définition de l'hématurie

L'hématurie peut être directement visible et on parle alors d'hématurie macroscopique ou au contraire invisible à l'oeil nu et détectée seulement par le comptage des hématies (hématurie microscopique).

#### 1.1. Hématurie macroscopique

L'hématurie macroscopique survient généralement pour un débit des hématies supérieur à 300 000 éléments/min. L'hématurie macroscopique est suspectée devant la présence d'urines rouges ou brunes.

La couleur par elle-même ne reflète pas directement la quantité de sang présente puisque 1 ml de sang par litre d'urine est suffisant pour induire une modification visible de la couleur de l'urine. Il est important de souligner que l'excrétion intermittente d'urines rouges à brunes peut être observée dans plusieurs contextes cliniques différents d'une véritable hématurie : hémoglobinurie et myoglobinurie, diverses colorations alimentaires ou médicamenteuses.

La première étape de l'évaluation d'un patient avec des urines rouges est la centrifugation de l'échantillon urinaire pour vérifier si la coloration rouge se situe dans le sédiment urinaire ou dans le surnageant.

- L'hématurie est confirmée si la coloration rouge est observée uniquement dans le sédiment urinaire (culot de centrifugation) avec un surnageant clair.
- Si le surnageant est rouge orangé ou la coloration diffuse dans le tube, ce surnageant doit être testé à la recherche d'hème avec une bandelette urinaire. La présence d'hème témoigne soit d'une myoglobinurie soit d'une hémoglobinurie.
- Un surnageant négatif pour la recherche d'hème est une situation rare qui peut s'observer dans quelques situations, comme la porphyrie, l'utilisation de phénazopyridine (un analgésique vésical) et l'ingestion de betteraves chez des patients susceptibles.

Les modifications de la coloration urinaire en cas d'hématurie macroscopique permettent parfois d'orienter l'origine du saignement vers le glomérule ou une autre partie de l'appareil urinaire. L'urine est typiquement rouge à rosée au cours d'une atteinte extraglomérulaire. Une telle coloration peut également être observée avec certaines lésions glomérulaires. Par contre une coloration brunâtre "coca-cola" des urines suggère la combinaison d'un temps de transit prolongé à travers le néphron et d'un pH urinaire acide aboutissant à la formation de méthémoglobine qui a cette couleur particulière. Cet aspect est donc plus évocateur d'une origine glomérulaire. Celle-ci est par exemple responsable de la coloration "bouillon sale" des urines au cours du syndrome néphritique aigu.

### **1.2. Hématurie microscopique**

L'hématurie microscopique est définie par la présence d'une quantité anormale de globules rouges dans l'urine mais cependant indécélable à l'oeil nu. Cette hématurie ne peut donc être mise en évidence que lors de recherches systématiques (par exemple dépistage en médecine scolaire ou du travail).

Au compte d'Addis qui reste l'examen de référence, le débit des hématies est supérieur à 10 000 éléments/min. (normal < 5 000/mn). Ceci correspond à peu près à la présence de plus de 10 hématies/mm<sup>3</sup> sur un comptage cytologique. Les bandelettes réactives urinaires sont souvent utilisées pour le dépistage des anomalies urinaires et leur sensibilité est extrême puisque ces bandelettes sont capables de détecter 1 à 2 globules rouges/mm<sup>3</sup>. Une bandelette urinaire positive pour la recherche d'érythrocytes peut avoir des faux positifs. Par contre les faux négatifs sont exceptionnels si bien qu'une bandelette urinaire négative pour l'hématurie permet d'exclure quasi-formellement toute hématurie anormale.

## **2. Etiologie des hématuries**

L'hématurie peut être le symptôme d'une maladie sous-jacente dont certaines sont menaçantes en terme vital et/ou traitables. D'une façon générale les principales causes d'hématurie sont l'inflammation ou l'infection de la prostate et de la vessie. Les lithiases rénales, les cancers et les maladies glomérulaires représentent un grand nombre des cas restants. Par contre, l'hypertrophie bénigne de la prostate (adénome de la prostate) n'est pas une cause significative d'hématurie et sa découverte ne doit pas dissuader de réaliser des investigations plus poussées.

Tableau : Principales causes d'hématuries

- Hématuries extraglomérulaires :
  - Cystites infectieuses (hématurie terminale fréquente)
  - Tumeurs de la voie excrétrice urinaire (dont les tumeurs de la vessie)
  - Lithiase urinaire
  - Cancer du rein
  - Affections prostatiques (cancer et prostatite aiguë)
  - Polykystose rénale
  - Infarctus rénal
  - Nécrose papillaire
  - Tuberculose urinaire
  - Schistosomiase urinaire
  - Traumatisme rénal
  - Angiomyolipome rénal
  - Malformations vasculaires rénales
  
- Hématuries glomérulaires :
  - Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA (Maladie de Berger)
  - Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse
  - Glomérulonéphrite membranoproliférative
  - Glomérulonéphrite rapidement progressive extracapillaire
  - Syndrome d'Alport
  - Maladies des membranes basales minces
  
- Diathèses hémorragiques (surdosage en AVK et hémophilie) : voir texte

### 3. Evaluation de l'hématurie

L'évaluation initiale d'une hématurie est relativement simple et doit répondre aux trois questions suivantes :

- Y-a-t-il un élément de l'interrogatoire ou de l'examen physique suggérant un diagnostic particulier ?
- L'hématurie est-elle d'origine glomérulaire ou extraglomérulaire ?
- L'hématurie est-elle persistante ou transitoire ?

#### 3.1. Histoire clinique

Certains éléments de l'interrogatoire peuvent orienter vers un diagnostic spécifique :

1. L'association d'une pyurie et d'une dysurie est habituellement indicative d'une infection de l'arbre urinaire.
2. Une histoire infectieuse récente ORL ou respiratoire suggère soit une glomérulonéphrite postinfectieuse, soit une néphropathie à IgA.
3. Une histoire familiale positive d'insuffisance rénale oriente vers un syndrome d'Alport ou une polykystose rénale.
4. Une douleur lombaire unilatérale suggère une obstruction urétérale liée à un calcul ou à un caillot.
5. Une dysurie et une anomalie de la miction chez un homme âgé orientent vers une obstruction prostatique.
6. La notion d'un exercice physique important ou d'un traumatisme.
7. La notion d'un trouble hémorragique ou d'un traitement anticoagulant mal contrôlé. Il est important de souligner qu'une hématurie ne peut pas être expliquée par un simple traitement anticoagulant au long cours. Dans ce cas, le traitement anticoagulant est un facteur favorisant le saignement mais n'en est pas la cause. Une cause précise au saignement est retrouvée dans plus de 80 % des cas de sujets traités au long cours par AVK.
8. Une hématurie cyclique chez la femme avec une recrudescence pendant ou peu de temps après les menstruations suggère une endométriose de l'arbre urinaire. Une contamination par du sang menstruel est également possible et doit être éliminée en répétant les examens à distance.
9. Recherche de médicaments pouvant être responsables de néphropathie interstitielle aiguë ou chronique.
10. Chez les sujets noirs ou d'origine méditerranéenne, recherche d'une drépanocytose hétéro- ou homozygote pouvant entraîner une nécrose papillaire et une hématurie.

### **3.2. Hématurie glomérulaire versus hématurie extraglomérulaire**

L'identification de l'origine glomérulaire d'une hématurie est importante à la fois en terme pronostique mais également pour optimiser la démarche diagnostique ultérieure. Par exemple, les individus avec des signes évidents d'hématurie glomérulaire n'ont pas besoin d'être systématiquement évalués pour une maladie urologique.

1. La présence de symptômes urologiques : colique néphrétique, douleurs, dysurie, fièvre, oriente a priori vers une hématurie extraglomérulaire. La présence de caillots est presque toujours suggestive d'hématurie extraglomérulaire. En effet, les caillots ne sont pas observés au cours des saignements glomérulaires en raison de la présence d'urokinase et d'activateur tissulaire du plasminogène dans les glomérules et les tubes rénaux.
2. La chronologie de l'hématurie apporte également des informations précieuses. Cette chronologie est étudiée par les preuves dites des 3 tubes (ou des 3 verres) en début, milieu et fin de miction.  
Une hématurie initiale témoigne d'une lésion urétrale alors que l'hématurie terminale témoigne d'une lésion au niveau du trigone vésical. Une hématurie totale présente dans les 3 échantillons n'a cependant pas de valeur localisatrice car ces

hématuries totales peuvent traduire des lésions rénales, urétériques ou diffuses de la vessie. De plus, toute hématurie abondante est totale quelle qu'en soit l'origine.

3. Les signes urinaires associés ont également une grande valeur localisatrice. La présence de cylindres hématiques qui sont quasiment pathognomoniques de maladies glomérulaires, une protéinurie supérieure à 500 mg/jour en l'absence d'hématurie macroscopique, l'existence d'érythrocytes dysmorphiques dans les urines et une coloration brunâtre "coca-cola" des urines sont des arguments suggérant l'origine glomérulaire de l'hématurie. Bien que ces signes aient une grande valeur lorsqu'ils sont présents, leur absence ne permet pas d'exclure une maladie glomérulaire.

Il est important de considérer que l'hématurie isolée n'entraîne pas d'augmentation significative de l'excrétion urinaire d'albumine ou d'autres protéines. Par exemple, 1 ml de sang dans 1 litre d'urines est suffisant pour provoquer une coloration rouge de l'urine. Cette quantité de sang contient approximativement 150 000 hématies et 0,6 ml de plasma qui contient seulement 35 mg de protéines (si la concentration protéique est de 60 g/l). L'existence d'une concentration urinaire d'albumine supérieure à 100 mg/l est très suggestive d'atteinte glomérulaire associée. même lorsqu'il existe une hématurie macroscopique. Le filtrage des urines avant le dosage de protéinurie ou la recherche directe d'albumine par technique radioimmunologique permet généralement de rattacher la protéinurie à une anomalie glomérulaire (par opposition aux diverses protéines provenant de débris cellulaires).

L'évaluation de la morphologie des érythrocytes urinaires en microscopie à contraste de phase peut s'avérer utile pour le diagnostic de localisation d'une hématurie. Les érythrocytes réguliers, biconcaves, arrondis, uniformes en taille (comme dans un frottis sanguin normal périphérique) sont plus probablement d'origine extrarénale, provenant du pelvis, de l'uretère, de la vessie, de la prostate ou de l'urètre. L'hématurie est dite normo- ou isomorphique.

Inversement, l'hématurie glomérulaire est typiquement caractérisée par des érythrocytes dysmorphiques, fragmentés, avec des excroissances et des pertes segmentaires de membrane et qui ont perdu presque complètement leur contenu en hémoglobine. Ces altérations morphologiques des globules rouges résultent à la fois du traumatisme mécanique lors du passage dans le capillaire glomérulaire et du traumatisme osmotique lorsque les érythrocytes passent à travers les différents segments du néphron. Ces hématies dysmorphiques traduisent des lésions parenchymateuses rénales y compris mais pas uniquement glomérulaires. La présence d'acanthocytes, c'est-à-dire d'érythrocytes en anneaux avec des protrusions vésiculaires, observés en microscopie à contraste phase, est encore plus prédictive de l'origine glomérulaire d'une hématurie que les érythrocytes dysmorphiques. L'expérience des examinateurs est généralement limitée dans ce domaine, si bien que la rentabilité de ces examens est extrêmement opérateur-dépendante.

Bien que toute maladie glomérulaire puisse être responsable d'hématurie, l'hématurie glomérulaire est rarement isolée si bien que la plupart des patients ont d'autres signes évocateurs, comme une protéinurie, des cylindres hématiques ou une insuffisance rénale.

Lorsqu'une hématurie persistante est la seule manifestation d'une maladie glomérulaire, 3 affections seulement sont vraisemblables :

1. La néphropathie à IgA au cours de laquelle il y a souvent une hématurie macroscopique mais une histoire familiale négative ;
2. Le syndrome d'Alport au cours duquel l'hématurie macroscopique peut survenir mais généralement en association avec une histoire familiale d'insuffisance rénale ;
3. Une maladie des membranes basales minces également appelée "hématurie familiale bénigne" au cours de laquelle l'hématurie macroscopique est inhabituelle et où l'histoire familiale peut être positive pour une hématurie microscopique et/ou une protéinurie de faible abondance mais sans notion d'insuffisance rénale.

Une de ces 3 affections est retrouvée chez plus de la moitié des patients adultes avec une hématurie isolée, un examen radiologique normal et une cystoscopie négative. Une glomérulonéphrite post-infectieuse à distance et l'exercice physique intense peuvent également induire une hématurie glomérulaire isolée, cependant dans ce cas, l'hématurie est typiquement transitoire et non pas persistante.

Les patients avec une hématurie glomérulaire doivent être adressés au néphrologue pour discuter l'indication d'une ponction biopsie rénale. En cas d'hématurie glomérulaire strictement isolée et de faible abondance, a fortiori si elle est intermittente, la biopsie rénale n'est pas systématiquement effectuée car les informations qu'elle apporte affectent généralement peu le pronostic et le traitement de ces patients. La biopsie doit cependant être réalisée soit d'emblée, soit secondairement si l'hématurie s'associe à d'autres signes d'évolutivité de la maladie par exemple une protéinurie progressivement croissante, une augmentation de la créatinine plasmatique ou une hypertension artérielle.

### **3.3. Hématurie persistante ou intermittente**

Il n'existe aucune cause d'hématurie de faible abondance et strictement isolée qui nécessite un diagnostic immédiat. Il est dans ces conditions souvent préférable de répéter l'examen urinaire après quelques jours ou quelques semaines pour vérifier si l'hématurie est persistante ou intermittente.

Une hématurie microscopique transitoire est une situation fréquente chez l'adulte. Dans une étude chez des hommes jeunes âgés de 18 à 33 ans, l'hématurie était retrouvée chez 39 % à au moins une occasion et chez 16 % à 2 occasions ou plus. L'hématurie est également retrouvée chez 13 % des femmes ménopausées. Aucune étiologie évidente ne peut être identifiée dans la plupart des cas. La fièvre, l'infection, les traumatismes et l'exercice sont des causes possibles d'hématuries transitoires.

Chez les sujets âgés cependant, l'hématurie même transitoire comporte un risque appréciable de cancer (après avoir éliminé une hématurie glomérulaire). 2,5 à 9 % de ces patients peuvent avoir un cancer des voies urinaires (vessie, rein ou prostate) après évaluation étiologique exhaustive. Le risque de tumeur est plus important chez l'homme et après l'âge de 50 ans. Ni la cytologie, ni l'urographie intra-veineuse ne détectent de façon fiable l'ensemble des tumeurs. L'échographie est très sensible pour la détection de tumeurs

rénales alors que la cystoscopie est plus fiable pour le diagnostic des cancers de la vessie ou de la prostate.

Le risque de cancer sous-jacent est encore plus important en cas d'hématurie persistante, d'origine extraglomérulaire et sans cause évidente lors de l'interrogatoire. Dans ce cas, l'incidence de cancer va de 5 % pour une hématurie microscopique jusqu'à 20 % en cas d'hématurie macroscopique. Dans tous les cas, la proportion de cancers est clairement âge-dépendante et augmente de façon substantielle chez les patients de plus de 50 ans.

#### **4. Imagerie**

Une fois qu'un saignement glomérulaire a été exclu, l'étape diagnostique suivante est la recherche d'une tumeur du rein, du système collecteur, des uretères et de la vessie. La rentabilité diagnostique chez l'adulte augmente avec l'âge et elle est plus importante avec l'hématurie macroscopique (5 à 23 %) qu'avec l'hématurie microscopique (jusqu'à 14 %). La démarche optimale d'imagerie reste mal établie parce que la majorité des patients ont des signes très minimes. Une urographie intra-veineuse ou une échographie rénale à la recherche de calculs, d'une tumeur du rein ou d'une polykystose est généralement effectuée. L'urographie intra-veineuse est préférable chez les jeunes patients car cet examen détecte des lésions comme l'ectasie canaliculaire précaliculaire qui ne sont pas détectées par l'échographie. Chez les patients qui ont une contre-indication à l'urographie intra-veineuse (par exemple allergie au produit de contraste) l'échographie peut être utilisée à la place. Cet examen est moins coûteux mais la rentabilité diagnostique est plus faible. Les patients jeunes avec une urographie intra-veineuse normale ne nécessitent pas d'échographie dans la mesure où cet examen a une très faible valeur diagnostique dans ce contexte. Les sujets plus âgés peuvent être explorés d'abord par l'échographie qui est supérieure pour la visualisation de petites tumeurs du rein. La réalisation d'un scanner ou d'une RMN n'est habituellement pas nécessaire dans le cadre de cette évaluation initiale.

#### **5. Indications de la cystoscopie**

Les indications de la cystoscopie lorsque l'urographie intra-veineuse et l'échographie sont négatives restent mal définies. La valeur diagnostique de cet examen est très faible chez les hommes en-dessous de 40 ans et chez les femmes à faible risque. D'une façon générale, la cystoscopie est recommandée chez les patients à risque de cancer de la vessie : hommes de plus de 50 ans et ceux qui ont des facteurs de risque spécifiques, comme l'utilisation prolongée et importante de phénacétine, les gros fumeurs, l'exposition à certains colorants ou l'administration prolongée de cyclophosphamide.

Tableau : Facteurs de risque de cancers urothéliaux
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinogènes chimiques                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ exposition professionnelle au colorants et au caoutchouc</li> <li>○ tabac</li> <li>○ cyclophosphamide</li> <li>○ phénacétine</li> <li>○ "herbes chinoises"</li> </ul> </li> <li>• Inflammation chronique                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ schistosomiase</li> <li>○ leucoplakie</li> <li>○ diverticule vésical</li> <li>○ extrophie vésicale</li> </ul> </li> </ul>

La combinaison d'une échographie négative et d'une cystoscopie négative est habituellement suffisante pour exclure un cancer de l'appareil urinaire. Cependant un cancer peut se révéler secondairement dans quelques cas. Ce risque de cancer d'apparition ultérieure est estimé à environ 1 % à 3 ou 4 ans chez les sujets âgés. Chez les sujets tout particulièrement à risque, une cytologie urinaire peut être réalisée initialement puis à intervalle régulier, par exemple tous les 6 mois. Un scanner permet aussi de trouver des petites tumeurs qui n'ont pas été détectées par les autres examens. Une autre attitude est de répéter l'échographie et la cystoscopie à 1 an chez les patients à haut risque chez lesquels l'hématurie persiste. Inversement chez les patients à faible risque avec une hématurie microscopique persistante, un simple suivi est suffisant avec des examens urinaires périodiques.

La cystoscopie est également indiquée dans les rares situations où une hématurie macroscopique intermittente ou persistante est inexplicée. Il est alors possible lors de cet examen de déterminer si le saignement provient de la vessie ou de l'un ou des deux uretères. Un saignement unilatéral oriente vers une malformation artério-veineuse, une fistule ou des varices veineuses.

## **6. Hématurie inexplicée**

Si aucun diagnostic n'est apparent à partir des antécédents, de l'analyse urinaire, des examens radiologiques et de la cystoscopie, les causes les plus vraisemblables d'hématurie isolée persistante sont une forme mineure de glomérulopathie ou une prédisposition à la lithiase, tout particulièrement chez les sujets jeunes et d'âge moyen.

### **6.1. Maladies glomérulaires**



Environ 50 % de ces patients ont une maladie glomérulaire qui est responsable d'une hématurie persistante.

### **6.2. Hypercalciurie et microlithiase**

Environ 30 % des sujets jeunes avec une hématurie isolée ont une hypercalciurie et environ 10 % une hyperuraturie. Ceci semble être un facteur favorisant à la survenue d'hématurie microscopique, peut-être par l'intermédiaire de microlithiases. Ainsi la baisse de l'excrétion urinaire de calcium par un diurétique thiazidique peut dans certains cas, supprimer l'hématurie chez les sujets hypercalciuriques.

### **6.3. Malformations et fistules artérioveineuses**

Une malformation artérioveineuse ou une fistule soit congénitale, soit acquise sont des causes inhabituelles d'hématurie. Le signe d'appel principal est l'hématurie macroscopique mais une insuffisance cardiaque à haut débit ou une hypertension artérielle peuvent être également associées. L'urographie intraveineuse peut montrer des défauts irréguliers de remplissage, liés à la compression du pelvis ou des calices. Le diagnostic est établi par l'échographie doppler et confirmé par l'artériographie ou le scanner. La correction de ces malformations peut être assurée par embolisation ou par chirurgie.

### **6.4. Syndrome lombalgies-hématuries**

Le syndrome lombalgies-hématuries est une entité mal définie qui a peut-être un substratum anatomique comme par exemple une maladie des membranes basales minces. Les manifestations surviennent cependant souvent dans un contexte riche de plaintes fonctionnelles. Le contexte psychologique est d'autant plus vraisemblable que les douleurs lombaires servent de justification à la prise prolongée d'antalgiques.

## Approche de la protéinurie

### 1. Généralités

Le rein joue un rôle central dans la conservation des protéines. Malgré une filtration glomérulaire importante de 180 l/j témoignant d'une perméabilité glomérulaire à l'eau très importante, la barrière capillaire glomérulaire empêche le passage des protéines de poids moléculaire supérieur à 70 KD. Cette sélectivité de filtration des protéines dépend à la fois de facteurs hémodynamiques et des propriétés spécifiques de la membrane de filtration glomérulaire.

#### 1) Physiopathologie de la barrière de filtration

Le glomérule est une microcirculation capillaire particulière, caractérisée par une pression capillaire moyenne assez élevée, environ 40 mm Hg contre guère plus de 10 mm Hg dans les autres capillaires de l'organisme. La pression d'ultrafiltration nette n'est que de quelques mm Hg mais en raison d'un coefficient hydraulique extrêmement élevé, ceci permet d'assurer la filtration d'environ 180 litres par jour (120 ml/min). Anatomiquement, le glomérule est constitué de plusieurs pelotons vasculaires, encore appelées floculus faisant suite à une division de l'artériole préglomérulaire afférente. Ces floculus enchassés dans la chambre urinaire se résolvent eux-même en une artériole postglomérulaire, dite efférente.

La barrière de filtration glomérulaire a comme fonction essentielle d'assurer la haute perméabilité à l'eau et aux solutés de faible poids moléculaire et en même temps d'assurer une restriction sélective au passage des molécules de poids moléculaire plus important, au-delà de 60 kilodaltons (KD), ainsi qu'aux éléments figurés. La restriction au passage des macromolécules est définie en physiologie par le terme « hindrance ».

Sur un plan fonctionnel et anatomique, la barrière de filtration entre la lumière capillaire tubulaire et l'urine primitive de la capsule de Bowman est définie par trois couches successives de dedans en-dehors :

1. L'endothélium capillaire glomérulaire largement fenestré qui n'assure aucune restriction de taille.
2. La membrane basale glomérulaire, assemblage complexe (maillage) de glycoprotéines. La subdivision classique en 3 couches : lamina rara, interna, externa, résulte d'artefacts de microscopie électronique. Cette matrice est perforée de pores d'environ 40 nanomètres de rayon. La membrane basale assure environ 30 % de la restriction de passage de taille. Sa composition chimique riche en glycoprotéines anioniques assure une partie importante de la restriction au passage de charge.
3. Les cellules épithéliales ou podocytes recouvrent le versant externe de la membrane basale glomérulaire. Ces cellules fortement différenciées étendent des pieds ou pédicelles, eux-mêmes à l'origine d'interdigitations extrêmement fines, entrecroisées entre-elles et qui recouvrent complètement l'ensemble de la membrane basale glomérulaire. Chaque interdigitation est recouverte d'un diaphragme de fente, lui-même perforé par des pores rectangulaires d'environ 60 x 40 nanomètres. Cette couche épithéliale assure l'ensemble de la restriction au passage de taille empêchant

notamment le passage de protéines de poids supérieur à 60 KD. Les pédocytes sont également recouverts de glycoprotéines polyanioniques qui assurent une restriction au passage de charge. Outre leur rôle dans l'hindrance aux macromolécules, les podocytes assurent une fonction très importante de maintien de l'architecture normale des floculus.

L'ensemble de ces éléments constituant la paroi capillaire est recouvert par une structure glycoprotéique complexe mais chargée négativement (revêtement polyanionique). Le passage des molécules de poids moléculaire (PM) et donc d'encombrement stérique progressivement croissant, est restreint en conséquence et la concentration de ces molécules dans l'ultrafiltrat décroît progressivement avec leur taille.

En plus du poids moléculaire, la charge électrique nette influence la filtration glomérulaire des macromolécules.

Pour un poids moléculaire identique, la filtration des molécules anioniques est ralentie et celle des cations facilitée par rapport à une macromolécule neutre. La perte des charges négatives constituant la barrière capillaire glomérulaire peut entraîner une filtration accrue de polyanion telle que l'albumine. C'est le cas au cours d'une maladie glomérulaire dite "à lésions glomérulaires minimes".

Normalement la barrière de filtration glomérulaire est extrêmement efficace puisqu'elle empêche pratiquement tout le passage des protéines de poids moléculaire supérieur à 60 KD. Ainsi pour l'albumine, une protéine chargée négativement d'environ 60 KD, la concentration d'albumine dans l'urine primitive est inférieure à 5 mg/l contre 40 g/l dans le plasma. Malgré cette concentration extrêmement faible dans l'urine primitive et compte tenu d'une ultrafiltration importante de 180 litres par jour, la quantité d'albumine passant le filtre glomérulaire est d'environ 1 g par jour. Cette albumine présente dans l'urine primitive n'apparaît cependant pas dans l'urine définitive en raison d'une réabsorption tubulaire très intense à plus de 99 % au niveau du tube contourné proximal. Cette réabsorption fait appel à différents processus d'absorption : endocytose, puis catabolisme intracellulaire. Tous ces processus sont saturables.

## **2) Protéinurie physiologique**

Physiologiquement, il existe une protéinurie de très faible abondance. Chez les sujets normaux cette protéinurie physiologique est d'environ 40-80 mg/j avec une valeur supérieure haute inférieure à 150 mg/24 h. Cette protéinurie est composée pour moins de 10 mg/j d'albumine vraie, pour 30 à 50 mg/j de mucoprotéine de Tamm-Horsfall (protéine synthétisée et sécrétée spécifiquement dans la branche ascendante large de l'anse de Henle et ajoutée à l'urine après la filtration glomérulaire; cette protéine joue un rôle important puisqu'elle constitue la matrice de la plupart de cylindres urinaires) et enfin moins de 20 mg/j d'immunoglobulines et de fragments d'immunoglobuline et d'autres protéines de petit poids moléculaire.

Depuis quelques années, il est possible de doser directement et précisément les très faibles quantités d'albumine vraie éliminées dans l'urine par des techniques immunologiques (radio-immuno-essai RIA ou immunonéphélogométrie). L'excrétion urinaire d'albumine vraie est inférieure à 20 mg/24 h pour plus de 95 % des individus normaux. Par définition consensuelle, une excrétion urinaire d'albumine vraie supérieure à 30 mg/24 h mais non détectable par les techniques conventionnelles de dosage de la protéinurie (c'est-à-dire inférieure à 300 mg/24 h) est appelée « microalbuminurie ». Cette méthode de recherche et de dosage de l'albumine ultrasensible est extrêmement importante pour le dépistage et le suivi évolutif de certains maladies rénales, notamment la néphropathie liée au diabète.

### 3) Protéinuries pathologiques

Dans un certain nombre de situations pathologiques, la barrière de filtration glomérulaire est altérée et va laisser passer dans l'urine des quantités importantes de macromolécules dont notamment des protéines. Cette quantité anormale de protéines retrouvée dans l'urine définit la protéinurie (> 150 mg/j) qui peut avoir plusieurs mécanismes et significations :

1. Les protéinuries de surcharge. Ces protéinuries sont constituées de protéines de faible poids moléculaire entre 20 et 30 KD, libérées en quantité massive dans la circulation sanguine, librement filtrées par le glomérule mais insuffisamment réabsorbées car le processus est saturé au niveau du tube proximal. Les principaux exemples en sont les chaînes légères d'immunoglobulines kappa ou lambda au cours des myélomes à chaînes légères, le lysozyme au cours des leucémies myélomonocytaires et enfin la myoglobine au cours des rhabdomyolyses. Dans ces protéinuries de surcharge, la barrière de filtration glomérulaire est initialement intacte et la protéinurie traduit essentiellement l'hyperproduction d'une protéine spécifique en amont du rein.
2. Les protéinuries tubulaires. Ces protéinuries sont constituées de protéines de faible poids moléculaires environ 20 KD, il s'agit d'une protéinurie habituellement de faible abondance, inférieure à 1 g/24 h et qui traduit des lésions du tube proximal, celui-ci étant incapable d'assurer normalement des processus de réabsorption-dégradation des protéines.
3. Les protéines d'hyperperméabilité.  
Il peut s'agir d'une protéinurie liée à la perte du revêtement polyanionique. Dans ce cas peu fréquent, la protéinurie est constituée presque exclusivement d'albumine qui passe la barrière glomérulaire en raison de la disparition des répulsions électrostatiques. Ce type d'atteinte glomérulaire très particulier traduit des anomalies fonctionnelles des podocytes : lésions glomérulaires minimes en microscopie optique, fusion du pied des pédicelles en microscopie électronique. Ces anomalies sont habituellement cortico-sensibles.  
Le plus souvent cependant, la protéinurie d'hyperperméabilité correspond à la destruction physique de la barrière glomérulaire. Ceci rend compte de pratiquement l'ensemble des protéinuries liées aux maladies glomérulaires. La protéinurie est plus ou moins abondante, plus ou moins sélective selon l'importance des lésions. Cette protéinurie non exclusivement composée d'albumine s'observe au cours des différentes glomérulonéphrites (à l'exclusion du syndrome dit de lésions glomérulaires minimes).

4. Les protéinuries hémodynamiques. Dans cette situation, la protéinurie est d'abondance variable, elle est souvent transitoire ou intermittente et peut disparaître complètement. Cette protéinurie s'observe au cours de certaines circonstances, s'accompagnant d'une hypersécrétion d'angiotensine II et/ou d'une augmentation de la pression veineuse rénale, tels que l'insuffisance cardiaque, la fièvre, les convulsions, l'exercice physique intense et la protéinurie orthostatique (étirement du pédicule rénal à l'orthostatisme).

## 2. Comment doit-on procéder à la recherche et à la quantification de la protéinurie ?

Le dépistage d'une protéinurie repose sur la bandelette réactive. Le principe de la bandelette est celui du virage d'un indicateur coloré (bleu de bromophénol) à pH constant. L'échelle des couleurs a un intérêt limité car elle ne permet qu'une estimation semi-quantitative de la concentration d'albumine dans un échantillon. Ces bandelettes réactives sont très sensibles à la présence d'albumine (elles détectent une concentration d'albumine de l'ordre de 50 mg/l). Par contre ces bandelettes ne détectent pas les autres protéines, notamment les immunoglobulines et les chaînes légères d'immunoglobuline. L'évaluation est semi-quantitative notée en croix selon l'intensité de la réponse. Certains faux positifs doivent être connus en cas de bandelettes trop anciennes, d'urines alcalines (présence de germes uréase+) ou la présence sur le récipient de recueil de détergents ou d'ammonium quaternaire. Les bandelettes doivent donc être conservées dans un flacon hermétique, à l'abri de la lumière et de la chaleur, à pH très acide (pH 3). Il faut aussi faire la recherche sur des urines fraîches en l'absence de détergents (ammonium quaternaire).

En cas de positivité de la bandelette réactive, la protéinurie doit être confirmée et quantifiée par un dosage pondéral sur un échantillon des urines de 24 heures. La technique de dosage est habituellement une technique de fixation d'un colorant par les protéines. Le plus sensible et le plus utilisé actuellement est le rouge de Pyrogalol. Les limites de détection de ces techniques sont de l'ordre de 70 mg/l avec une réactivité de l'ordre de 100 % pour l'albumine et l'hémoglobine et seulement de 75 % sur les globulines et les chaînes légères d'immunoglobuline.

Il existe une méthode plus pratique (mais aussi plus imprécise) pour apprécier l'abondance de la protéinurie. Celle-ci peut être estimée par le calcul du rapport protéine totale / créatinine (en mg/mg) sur un échantillon d'urine non minuté recueilli au hasard. Cette valeur est approximativement égale à la protéinurie en gramme par jour. Par exemple, si la concentration urinaire de protéine est 2100 mg/l et la concentration urinaire de créatinine de 420 mg/l, la protéinurie est approximativement égale à 5 g/jour ( $2100/420 = 5$ ).

Dans un certain nombre de situations cliniques où la prévalence attendue d'une atteinte rénale est très importante, comme c'est le cas par exemple au cours du diabète où 30 % des sujets développent une atteinte rénale après 15 ans de diabète, la recherche d'une albuminurie doit être systématique. Cette recherche doit être effectuée une fois par an chez tous les sujets diabétiques de type 2 et tous les ans à partir de la 5ème année d'évolution chez tous les diabétiques de type 1. Dans ce cas, le dépistage de l'atteinte rénale est fait par la quantification de l'excrétion urinaire d'albumine et l'élévation de l'excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 h sur 2 examens consécutifs (microalbuminurie

permanente) définie la néphropathie diabétique et correspond déjà à ce stade à des lésions histologiques établies.

La recherche de la microalbuminurie peut être effectuée soit sur la totalité des urines de 24 heures (technique de référence), soit sur les urines de nuit (la recherche est un peu moins sensible dans ce cas, le débit de protéines n'est pas constant dans le nyctémère, il est plus bas au cours de la nuit en raison du clinostatisme), soit enfin, méthode recommandée pour le dépistage initial, en effectuant le rapport albumine /créatinine (A/C) urinaire de préférence sur un échantillon des urines du matin. Une valeur A/C de 2.5 mg/mmol (ou 30 mg/g) correspond à un risque très élevé de microalbuminurie et doit faire pratiquer une mesure d'excrétion urinaire d'albumine sur 24 heures pour confirmation.

### **3. Conduite-à-tenir devant une protéinurie.**

La présence d'une protéinurie est toujours le témoin d'une anomalie fonctionnelle ou d'une lésion organique rénale. La protéinurie est généralement asymptomatique si bien que sa recherche doit être systématique.

Toutes les néphropathies peuvent, au cours de leur évolution, s'accompagner de protéinurie. Si la relation étiologique est habituellement facile à faire lorsque la protéinurie est découverte au cours de situations pathologiques connues (maladies métaboliques ou immunologiques, uropathies malformatives, infections urinaires, hypertension artérielle...), il en va tout autrement en présence d'une protéinurie de découverte fortuite et cliniquement isolée.

L'évaluation quantitative de la protéinurie fournit d'emblée des renseignements importants. Quelques examens simples permettent ensuite d'obtenir le plus souvent une orientation étiologique satisfaisante et de programmer alors les investigations spécialisées éventuellement nécessaires.

- Numération des éléments figurés urinaires (hématies, leucocytes, cylindres ) à la recherche d'un sédiment "actif".
- Examen bactériologique des urines.
- Dosage de la créatinine plasmatique (pour l'estimation de la filtration glomérulaire).
- Dosage des protides totaux et de l'albuminémie
- Chez le sujet âgé, l'électrophorèse des protides sanguins doit être systématique à la recherche d'un myélome.
- L'exploration morphologique de l'appareil urinaire.  
Une échographie rénale est généralement suffisante pour apprécier la taille des reins, une asymétrie de taille éventuelle, ou d'autre anomalies morphologiques des voies excrétrices. Celle-ci est parfois complétée par un examen fonctionnel comme l'urographie intra-veineuse comporte des clichés de l'ensemble de l'appareil urinaire. Ces examens permettent parfois le diagnostic immédiat d'une uropathie dont la simple traduction biologique était la protéinurie.

### **Orientation étiologique**

L'évaluation quantitative de la protéinurie et les examens complémentaires ci-dessus permettent d'orienter le diagnostic étiologique.

#### 1) La protéinurie est intermittente

- Chez l'adolescent, il faut d'emblée éliminer une protéinurie orthostatique. La technique de recherche de ce caractère orthostatique doit être rigoureuse. Les critères d'exclusion classiques doivent être respectés : la protéinurie doit être strictement orthostatique et isolée, c'est-à-dire pression artérielle normale, sédiment urinaire normal, fonction rénale normale. Rappelons que l'existence d'une protéinurie orthostatique ne contre-indique pas d'éventuelles vaccinations. Ce diagnostic ne doit être évoqué que pour une tranche d'âge bien limitée – 10 à 20 ans en général. La protéinurie orthostatique apparaît au moment de la puberté, dure quelque années et doit disparaître.

- Sur le plan physiopathologique, on en rapproche les autres protéinuries intermittentes qui semblent davantage liées à des modifications de l'hémodynamique rénale qu'à une atteinte organique rénale. C'est le cas des protéinuries liées à l'effort ou survenant au cours des poussées d'insuffisance cardiaque. De même, les protéinuries intermittentes peuvent être constatées au cours d'affections fébriles ou d'accidents neurologiques.

#### 2) La protéinurie est permanente

En dehors des protéinuries dites de surcharge, une protéinurie permanente, persistante au clinostatisme, témoigne de la présence d'une néphropathie.

- Le syndrome néphrotique est pathognomonique de néphropathie glomérulaire. La définition du syndrome néphrotique est biologique : protéinurie supérieure à 40 mg par kg et par 24 heures (3 grammes par 24 heures) avec protidémie inférieure à 60 g par litre et albuminémie à 30 g par litre. Les anomalies électrolytiques et lipidiques sont secondaires à l'intensité de la fuite protéique rénale. Une insuffisance rénale modérée, fonctionnelle n'est pas inhabituelle au cours des syndromes néphrotiques intenses.
- L'association d'une protéinurie modérée ou faible à une hématurie microscopique est aussi très évocatrice d'une néphropathie glomérulaire.
- L'association d'une protéinurie faible, inférieure à 1 gramme par 24 heures et d'une leucocyturie significative oriente vers une néphropathie interstitielle. L'imagerie rénale peut alors apporter des éléments diagnostiques essentiels et il faut rechercher d'emblée une uropathie malformative ou acquise.
- La protéinurie permanente modérée (inférieure à 1 g/24h) et isolée est d'interprétation difficile. L'absence d'autres anomalies rénales biologiques ou radiologiques ne permet pas dans ce cas d'orienter le diagnostic. Cependant, cette protéinurie peut révéler ou accompagner toute néphropathie héréditaire ou acquise, primitive ou secondaire. Elle peut être le témoin aussi bien de lésions glomérulaires que de lésions tubulaires et interstitielles ou de lésions vasculaires. Le faible débit de la protéinurie ne permet pas d'exclure l'existence de lésions parenchymateuses

sévères. Une protéinurie de ce type ne doit pas être négligée et la ponction biopsie rénale sera le plus souvent indispensable pour préciser la nature des lésions rénales.

### 3) Chez le sujet âgé, il faut penser au myélome.

Le diagnostic de myélome doit être évoqué de principe en présence d'une protéinurie chez le sujet âgé. L'attention doit être d'emblée attirée par l'association d'une protéinurie abondante sans syndrome néphrotique et/ou par la négativité ou la faible positivité de la recherche de la protéinurie avec les bandelettes contrastant avec une protéinurie abondante au dosage. En effet, cette protéinurie est constituée de chaînes légères et ne peut donc entraîner une hypoalbuminémie. La chaîne légère monoclonale présente dans l'urine est reconnue, quantifiée et typée (isotype lambda ou kappa) par immunoélectrophorèse ou immunofixation des protéines urinaires.

L'électrophorèse des protides sanguin doit être systématique à la recherche d'un pic monoclonal. Il faut savoir toutefois que ce pic n'est pas retrouvé au cours du myélome à chaînes légères et on accordera alors une grande valeur à la présence d'une hypogammaglobulinémie.

### Conclusion

Les maladies rénales sont très fréquemment asymptomatiques. Elles se traduisent par des anomalies urinaires qu'il faut systématiquement rechercher : protéinurie, hématurie, leucocyturie, bactériurie. La présence d'une protéinurie ne doit jamais être négligée. La positivité de la bandelette urinaire n'est qu'un élément d'orientation. Le débit urinaire des protéines doit toujours être connu. L'importance de la protéinurie sur la totalité des urines de 24 h constitue déjà un élément d'orientation diagnostique. La découverte d'une protéinurie exige la recherche d'autres anomalies urinaires et sanguines (hématurie, leucocyturie, cylindres, syndrome néphrotique, insuffisance rénale). L'étude morphologique des reins, habituellement par échographie rénale, demeure un examen indispensable à pratiquer car elle fournit des renseignements très importants pour l'enquête étiologique et est nécessaire pour le repérage du point de ponction souhaité en vue de l'étude histologique rénale.

Des examens plus sophistiqués tels que la mesure de la filtration glomérulaire ou l'étude histologique rénale (après ponction biopsie du rein), souvent nécessaire pour établir le diagnostic de certitude, sont à discuter au cas par cas avec le spécialiste.



## ETIOLOGIE DES SYNDROMES OEDÉMATEUX

### **Les principales causes d'oedèmes généralisés vus en clinique sont :**

- l'insuffisance cardiaque congestive,
- la cirrhose hépatique décompensée,
- le syndrome néphrotique et d'autres maladies rénales,
- les oedèmes prémenstruels et de la grossesse,
- les oedèmes idiopathiques généralement observés chez des jeunes femmes.

Les 3 principales formes d'oedèmes généralisés seront étudiées plus en détail : l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique et les maladies rénales dont le syndrome néphrotique.

#### **Maladies rénales**

Dans la plupart des formes de maladies rénales, l'oedème est lié à une expansion volémique induite par une incapacité à excréter le sodium d'origine alimentaire. Il y a deux conditions dans lesquelles ces circonstances sont plus susceptibles de survenir :

1. insuffisance rénale avancée avec une réduction marquée du débit de filtration glomérulaire limitant l'excrétion de sodium et
2. au cours des néphropathies glomérulaires, comme la glomérulonéphrite aiguë ou le syndrome néphrotique.

Dans ces maladies glomérulaires, le débit de filtration glomérulaire peut être réduit mais la rétention de sodium est principalement liée à une augmentation de la réabsorption tubulaire notamment au niveau du tube collecteur. Inversement l'oedème est relativement inhabituel au cours des maladies tubulo-interstitielles et vasculaires. L'explication la plus vraisemblable est que le processus pathologique initial, tubulointerstitiel ou ischémique dans les néphropathies vasculaires, altère la réabsorption tubulaire de sodium.

#### **Syndrome néphrotique**

Le syndrome néphrotique est un désordre caractérisé par une augmentation de la perméabilité glomérulaire aux macromolécules aboutissant à une constellation d'anomalies incluant notamment une protéinurie abondante dépassant 3,5 g par jour et une hypoalbuminémie. La constitution d'un syndrome oedémateux est fréquente dans cette situation n'appartient pas *stricto sensu* à la définition du syndrome néphrotique.

Il a été longtemps suggéré que le mécanisme responsable de la formation des oedèmes dans cette circonstance était différent de celui observé au cours des autres maladies rénales avec l'hypoalbuminémie et le sous-remplissage vasculaire responsable de la rétention primitive de sodium. Il est important cependant de noter que la distribution des fluides entre l'espace vasculaire et l'interstitium dépend du gradient de pression oncotique (POC) transcapillaire (POC<sub>cap</sub> - POC<sub>i</sub>) et pas seulement de la pression oncotique plasmatique. Au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales par exemple, la chute de la

concentration plasmatique d'albumine au cours de la maladie active est associée à une diminution parallèle de la concentration interstitielle d'albumine liée à une diminution des entrées d'albumine dans l'interstitium. Il en résulte que le gradient oncotique transcapillaire est presque normal et ne peut donc pas être responsable du développement des oedèmes.

Les études expérimentales suggèrent que la maladie rénale induit par elle-même la rétention primitive rénale de sodium via une augmentation de la réabsorption tubulaire de sodium dans le tube collecteur. Ainsi l'oedème au cours du syndrome néphrotique résulte plus vraisemblablement d'un surremplissage de l'espace vasculaire sauf lorsque la concentration plasmatique d'albumine chute en-dessous de 15 à 20 g/l. Il y a plusieurs arguments cliniques compatibles avec cette dernière hypothèse. Probablement le meilleur argument est la mise en évidence au cours du syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimales que la correction de la perméabilité glomérulaire par les glucocorticoïdes entraîne une augmentation substantielle de l'excrétion de sodium avec une résolution partielle des oedèmes avant toute élévation significative de la concentration plasmatique d'albumine. Il est dans ces conditions vraisemblable que c'est bien la maladie rénale plus que l'hypoalbuminémie qui est responsable de la rétention initiale de sodium.

### **Insuffisance cardiaque congestive**

L'insuffisance cardiaque congestive peut être produite par un grand nombre de maladies dont l'insuffisance coronaire, l'hypertension, les cardiomyopathies, les valvulopathies ou le coeur pulmonaire. L'oedème dans les différentes formes d'insuffisance cardiaque est lié à une augmentation de la pression veineuse qui produit une augmentation parallèle de la pression capillaire hydraulique.

Malgré une similarité de physiopathologie, le site de l'oedème est variable et dépend de la nature de la maladie cardiaque :

- l'insuffisance coronaire, l'hypertension artérielle, les valvulopathies du coeur gauche tendent à altérer préférentiellement la fonction ventriculaire gauche. Ces patients se présentent typiquement avec un oedème pulmonaire mais pas d'oedème périphérique.
- Le coeur pulmonaire par contre est initialement responsable d'une insuffisance ventriculaire droite isolée aboutissant à la formation de volumineux oedèmes des membres inférieurs et parfois d'une ascite.
- Les cardiomyopathies tendent à toucher de façon équivalente le coeur droit et gauche aboutissant le plus souvent à l'apparition simultanée d'un oedème pulmonaire et périphérique.

Au cours de l'oedème aigu pulmonaire lié à un infarctus du myocarde, la maladie ventriculaire gauche aboutit à l'élévation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche, élévation de pression qui est transmise de façon rétrograde par les veines pulmonaires jusqu'aux capillaires pulmonaires. En général, la pression capillaire pulmonaire doit dépasser 18 à 20 mmHg (normale 5 à 12 mmHg) avant qu'un oedème pulmonaire aigu ne survienne.

Au cours de l'insuffisance cardiaque chronique, le mécanisme de formation de l'œdème est différent. Dans ce contexte, l'augmentation de la pression capillaire résulte de l'expansion volémique plasmatique non seulement de l'effet obstructif lié à l'atteinte cardiaque. Ceci est appelé hypothèse "antérograde" de l'insuffisance cardiaque au cours de laquelle l'évènement primitif est une réduction du débit cardiaque. La diminution de la perfusion tissulaire active les systèmes sympathiques et rénine-angiotensine, ce qui promouvoit la rétention d'eau et de sodium mais augmente aussi la résistance vasculaire, l'inotropie cardiaque afin de restaurer la perfusion tissulaire.

Globalement l'effet chez les patients avec une fonction cardiaque relativement bien préservée est une altération initiale minimale dans les capacités d'excrétion du sodium. L'œdème est habituellement absent à ce stade sauf s'il y a un apport alimentaire en sodium excessif. Lorsque la maladie progresse, le débit cardiaque ne peut être restauré que par une augmentation du volume plasmatique et donc des pressions de remplissage intracardiaque qui deviennent alors suffisamment élevées pour produire l'œdème.

Des considérations analogues s'appliquent à l'insuffisance cardiaque à débit élevé, par exemple au cours de l'hyperthyroïdie ou des fistules artério-veineuses. Dans ces conditions, les patients se comportent comme s'ils étaient effectivement en hypovolémie efficace dans la mesure où le débit cardiaque est trop bas (de façon inappropriée) en relation avec les besoins tissulaires périphériques.

La séquence des événements hémodynamiques au cours de l'insuffisance cardiaque chronique peut être appréciée à partir de la relation de Franck-Starling. Dans cette relation, l'augmentation de la pression télédiastolique ventriculaire gauche augmente le volume d'éjection systolique, un effet qui est médié semble-t-il par une augmentation de la contractilité cardiaque induite par l'étirement. Le développement d'une insuffisance cardiaque modérée tend à diminuer à la fois le volume d'éjection systolique et le débit cardiaque. La rétention rénale de sodium subséquente peut corriger ces anomalies dans la mesure où l'augmentation du volume plasmatique et donc de la pression télédiastolique du ventriculaire gauche (PTDVG) augmente la contractilité cardiaque. A ce stade, le patient est en nouvel état d'équilibre d'insuffisance cardiaque compensée au cours de laquelle toute rétention supplémentaire de sodium ne survient pas. Cependant la restauration d'une perfusion tissulaire ne peut intervenir qu'au prix d'une élévation de la PTDVG éventuellement à un niveau suffisant pour induire un œdème pulmonaire.

Les mécanismes sont différents au cours de l'insuffisance cardiaque sévère. Dans cette affection, la dysfonction myocardique est tellement importante que l'augmentation de la PTDVG ne peut normaliser le volume d'éjection systolique. Il en résulte que le débit cardiaque est également diminué et qu'il persiste une tendance continue à la rétention de sodium.

Plusieurs points méritent d'être rappelés concernant l'insuffisance cardiaque légère à modérée :

- la rétention hydrosodée et la constitution d'oedème a des effets doubles d'une part un effet bénéfique sur l'augmentation du débit cardiaque et un effet potentiellement délétère de l'augmentation de la pression veineuse.
- La congestion vasculaire avec augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche et un bas débit cardiaque n'interviennent pas simultanément.
- La relation de Franck-Starling se modifie avec l'exercice. Les patients avec une insuffisance cardiaque modérée peuvent avoir un débit cardiaque au repos mais être incapable d'augmenter ce débit cardiaque de façon adaptée lors d'un exercice modéré. Dans ce contexte, la limitation de l'activité physique peut produire des améliorations substantielles. La simple position couchée pendant 1 à 2 heures maximise le débit cardiaque par rapport aux besoins tissulaires, ce qui peut induire une augmentation de 40 % du débit de filtration glomérulaire et un doublement de la réponse natriurétique aux diurétiques.
- Les patients avec une insuffisance cardiaque légère à modérée qui n'ont pas d'oedème au cours d'une restriction en sodium alimentaire mais peuvent devenir oedémateux en cas de charge en sodium.

La situation est cependant différente au cours de l'insuffisance cardiaque sévère. A ce stade, le plateau du volume d'éjection systolique survient plus tôt et à un niveau plus bas que dans l'insuffisance cardiaque modérée et l'augmentation de la pression télédiastolique du ventricule gauche ne peut normaliser le volume d'éjection systolique. Deux facteurs semblent rendre compte de ce plateau :

- le coeur peut avoir atteint tout simplement sa capacité maximale d'augmentation de la contractilité en réponse à l'augmentation de la contrainte étirement pariétal.
- La compliance cardiaque peut être fortement réduite au cours de certaines maladies cardiaques sévères. Il en résulte qu'une faible augmentation de volume induit une large augmentation de la PTDVG mais sans étirement substantiel des cellules musculaires cardiaques et donc sans modification importante du débit cardiaque.

### **Cirrhose hépatique et ascite**

Il y a 2 principales modifications induites par la cirrhose hépatique et qui favorisent la rétention de sodium et la localisation de la plupart de cet excès de fluides dans le péritoine sous forme d'ascite : la vasodilatation qui diminue la résistance vasculaire systémique et deuxièmement l'obstruction post-sinusoidale induite par la fibrose hépatique.

Au fur et à mesure que la rétention d'eau et de sel augmente le volume plasmatique, l'obstruction post-sinusoidale entraîne une élévation préférentielle de la pression hépatique sinusoidale favorisant alors le mouvement de fluide en dehors des sinusoides à travers la capsule hépatique jusque dans le péritoine. L'augmentation du débit lymphatique retourne initialement ce fluide jusque dans la circulation systémique, mais alors que la maladie avance, cette compensation n'est plus suffisante pour prévenir la formation de l'oedème.

La réponse neuro-endocrinienne et rénale à la cirrhose hépatique est très proche de celle observée au cours de l'insuffisance rénale congestive : diminution du volume circulant effectif qui entraîne l'activation des hormones hypovolémiques, la rénine, la noradrénaline

et l'hormone antidiurétique aboutissant à l'augmentation de la réabsorption d'eau et de sodium dans le rein. Cependant, les mécanismes d'hypoperfusion au cours de la cirrhose hépatique sont différents dans la cirrhose hépatique, les modifications hémodynamiques primitives sont la vasodilatation splanchnique et la formation de fistules artério-veineuses multiples à travers l'organisme (tels que les angiomes stellaires sur la peau). Le mécanisme vers lequel la cirrhose hépatique induit ces altérations hémodynamiques n'est pas connu. Quoiqu'il en soit, la réduction de la résistance vasculaire systémique diminue la pression artérielle systémique, ce qui favorise encore l'activation des systèmes de rétention du sodium.

A l'inverse du bas débit cardiaque observé dans l'insuffisance cardiaque congestive, le débit cardiaque dans la cirrhose hépatique est le plus souvent élevé. Cependant la plupart de ce débit cardiaque est inefficace en court circuitant la circulation capillaire à travers les fistules artério-veineuses. Ainsi le débit atteignant réellement la circulation capillaire, y compris le capillaire glomérulaire est en réalité diminué malgré un débit cardiaque total augmenté.

Ces altérations (vasodilatation de la circulation splanchnique et vasoconstriction neuro-endocrinienne dans la circulation rénale et musculo-squelettique) deviennent progressivement plus sévères en parallèle avec l'aggravation de la maladie hépatique. Les manifestations rénales de ces modifications hémodynamiques comprennent une réduction du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire et une excrétion de sodium qui peut finalement diminuer en-dessous de 10 mmol/jour. Chez les patients avec une maladie hépatique plus avancée, peut se développer une insuffisance rénale qui est principalement liée à la vasoconstriction rénale intense plutôt qu'à des lésions structurales rénales. Cette affection appelée le syndrome hépato-rénal qui est défini comme une augmentation progressive de la créatinine plasmatique, sans cause évidente autre chez un patient atteint de maladie hépatique avancée. Bien que ce désordre peut apparaître cliniquement comme ayant un début brutal chez un patient ayant une fonction rénale normale initialement, le syndrome hépatorénal représente la phase terminale d'un processus qui diminue progressivement le débit sanguin rénal et la filtration glomérulaire. En effet, la diminution de la filtration glomérulaire au cours de la cirrhose hépatique est souvent masquée par une réduction de la production d'urée, liée à la maladie hépatique et de créatinine, essentiellement liée à une perte de masse musculaire. Il en résulte que la concentration plasmatique de créatinine peut rester dans des valeurs apparemment normales de l'ordre de 100 à 130  $\mu\text{mol/l}$  chez des patients avec une filtration glomérulaire abaissée jusqu'à 20 ml/mn.

La survie des patients est extrêmement limitée dans le syndrome hépatorénal sauf si la fonction hépatique peut être améliorée, par exemple par une transplantation hépatique. La mortalité est dans ce contexte essentiellement liée à l'encéphalopathie hépatique, aux hémorragies de varices oesophagiennes plus qu'à l'insuffisance rénale. La réinfusion de l'acide du patient dans la veine jugulaire interne à l'intermédiaire d'un shunt péritonéo-veineux peut permettre d'augmenter le volume plasmatique et dans certains cas d'améliorer la fonction rénale. Il n'y a cependant pas de bénéfice démontré en terme de survie dans la mesure où l'insuffisance hépatique persiste.

L'importance de la vasodilatation splanchnique responsable du sous-remplissage sur l'altération de la fonction rénale au cours de la cirrhose hépatique peut être illustré par la réponse à l'injection de l'ornipressine, un analogue de l'hormone antidiurétique.

L'ornipressine est un vasoconstricteur préférentiel de la circulation splanchnique qui chez les patients avec cirrhose hépatique entraîne séquentiellement une élévation de la résistance vasculaire systémique, de la pression artérielle, une réduction de l'activité rénine plasmatique et de la concentration donneur adrénaline, puis une élévation du débit sanguin rénal, de la filtration glomérulaire et de l'excrétion urinaire de sodium.

### **Oedèmes induits par les médicaments**

Certains médicaments peuvent induire des oedèmes en augmentant la réabsorption rénale de sodium. Ceci survient essentiellement avec les deux vasodilatateurs directs très puissants que sont le minoxidil et le diazoxide. Le mécanisme de stimulation de la réabsorption rénale du sodium est mal connu. La diminution brutale et importante de la pression artérielle joue probablement un rôle important dans la mesure où ces vasodilatateurs directs activent le système rénine-angiotensine et sympathique.

D'autres médicaments sont susceptibles d'induire des oedèmes :

- les bloqueurs des canaux calciques, notamment les dihydropyridines qui induisent des oedèmes périphériques par fuite capillaire liée à la dilatation du sphincter précapillaire.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse rénale des prostaglandines et peuvent exacerber des oedèmes chez des patients présentant une insuffisance cardiaque ou une cirrhose hépatique sous-jacente.
- Les estrogènes seuls ou en combinaison avec un progestagène peuvent aussi favoriser la rétention de sodium essentiellement chez les patients ayant un métabolisme anormal des estrogènes en raison d'une maladie hépatique.
- La fludrocortisone est un minéralocorticoïde synthétique utilisé dans le traitement de l'hypoaldostéronisme et de l'hypotension orthostatique. Ce médicament induit une rétention hydrosodée modérée mais l'apparition réelle d'oedèmes est inhabituelle en raison du phénomène d'échappement aux minéralocorticoïdes.

### **MANIFESTATIONS CLINIQUES ET DIAGNOSTIC DES OEDÈMES**

Un grand nombre d'affections peut être responsable d'oedèmes notamment l'insuffisance cardiaque congestive, la cirrhose hépatique décompensée, le syndrome néphrotique. Le diagnostic fait intervenir essentiellement deux étapes : l'histoire clinique et l'examen clinique hémodynamique.

L'histoire clinique est très importante pour le diagnostic des oedèmes et en particulier 3 questions doivent être posées :

- y-a t-il des antécédents de maladie (insuffisance coronaire, hypertension, alcoolisme) ou la prise de médicaments susceptibles de provoquer une maladie cardiaque, hépatique ou rénale?.
- Quelle est la localisation de l'oedème ? Généralement la dyspnée oriente vers une insuffisance cardiaque, l'ascite vers une cirrhose hépatique et un oedème purement périphérique fait évoquer une insuffisance cardiaque, une maladie rénale ou une maladie veineuse localisée. Chez les patients avec une insuffisance cardiaque établie, la localisation de l'oedème apporte des informations diagnostiques : les patients avec une insuffisance cardiaque gauche présentent plutôt typiquement avec un oedème pulmonaire alors que les patients avec une cardiomyopathie ont habituellement une atteinte à la fois du coeur gauche et droit aboutissant à l'apparition simultanée d'oedèmes pulmonaires et périphériques.
- L'oedème est-il intermittent ou chronique persistant ? Un oedème intermittent est un symptôme fréquent des oedèmes prémenstruels. Certaines de ces femmes sont placées de façon inadvertante sous traitement diurétique chronique, ce qui peut induire un certain degré de dépendance aux diurétiques aboutissant à certains des cas d'oedème idiopathique.

L'examen clinique hémodynamique représente un temps essentiel du diagnostic à la recherche

1. de la distribution des oedèmes,
2. de la pression veineuse centrale
3. de la présence ou l'absence d'oedème pulmonaire.

### **Oedème pulmonaire**

Les patients avec un oedème pulmonaire se présentent avec une polypnée, une orthopnée et à l'examen clinique polypnée, râles crépitants et souvent bruit de galop. Le diagnostic doit être confirmé par une radiographie de thorax dans la mesure où d'autres anomalies nécessitant d'autres traitements peuvent induire des symptômes similaires en particulier l'embolie pulmonaire. Bien que l'insuffisance cardiaque représente la principale cause d'oedème pulmonaire, celui-ci peut être également induit par une surcharge volémique en cas de rétention primitive rénale de sodium (glomérulonéphrite aiguë par exemple) ou lors d'une augmentation de la perméabilité capillaire dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë. Dans ces cas, si un diagnostic correct ne peut être établi à partir de l'histoire clinique, de l'examen clinique et des données biologiques, la mesure de la pression capillaire pulmonaire (PCP) bloquée peut être extrêmement utile. La PCP dépasse 18 à 20 mmHg en cas d'oedème pulmonaire par maladie cardiaque ou rétention primitive rénale de sodium mais reste relativement normale dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë.

A l'inverse des maladies rénales et cardiaques, une cirrhose non compliquée n'entraîne pas d'oedème pulmonaire. L'obstruction post-sinusoïdale dans cette affection entraîne une augmentation des pressions capillaires et veineuses sélectivement en dessous de la veine hépatique et a un volume sanguin normal ou réduit dans la circulation cardiopulmonaire.

L'œdème pulmonaire ne complique pas les œdèmes avec hypoalbuminémie. Le capillaire alvéolaire a une perméabilité augmentée à l'albumine et donc une pression oncotique interstitielle supérieure d'environ 18 mmHg. Ceci constitue un important facteur de protection contre la constitution d'un œdème alvéolaire en cas d'hypoalbuminémie dans la mesure où la pression oncotique interstitielle diminue rapidement parallèlement à la pression oncotique plasmatique et minimise le gradient de pression oncotique transcapillaire. En l'absence d'une augmentation associée de la pression capillaire pulmonaire, un œdème pulmonaire ne survient pas au cours des hypoalbuminémies même lorsque la concentration plasmatique d'albumine est suffisamment basse pour induire un œdème périphérique.

### **Oedèmes périphériques et ascite**

A la différence de l'œdème pulmonaire, les œdèmes périphériques et l'ascite sont inesthétiques mais sont responsables de complications et de symptômes moins sévères. Ceux-ci comportent un gonflement des jambes, des difficultés à la marche, une augmentation de la tension abdominale et éventuellement une dyspnée liée à la pression du liquide d'ascite sur le diaphragme chez les patients avec une ascite très tendue. Les œdèmes périphériques peuvent être détectés par la présence d'un godet persistant après la pression.

L'œdème périphérique se localise préférentiellement dans les zones déclives, extrémités inférieures des jambes chez les patients ambulatoires, au niveau des lombes chez les patients alités. L'ascite entraîne une distension abdominale et un mouvement liquide à la percussion de l'abdomen. Les patients avec un syndrome néphrotique peuvent avoir un œdème périorbital plus marqué en raison de la pression tissulaire faible dans cette zone (absence d'adhérence au tissu sous-jacent).

### **Distribution des œdèmes et pression veineuse centrale**

La distribution des œdèmes et l'estimation de la pression veineuse centrale peuvent aider au diagnostic différentiel de l'insuffisance cardiaque, de la cirrhose hépatique et de la rétention primitive rénale de sodium et du syndrome néphrotique. Ceci est particulièrement important chez certains patients avec une insuffisance cardiaque du cœur droit chronique au cours de laquelle l'atteinte cardiaque peut entraîner à la fois une cirrhose liée à la congestion passive, chronique du foie et une protéinurie hémodynamique qui dans certains cas peu fréquents peut aller jusqu'aux valeurs néphrotiques. Pour mémoire, la pression veineuse centrale normale est de 1 à 8 cm d'eau soit 1 à 6 mmHg (1,36 cm d'eau = 1 mmHg).

- Insuffisance cardiaque : les patients avec une insuffisance cardiaque droite ont un œdème périphérique et dans les formes sévères une ascite et des œdèmes de la paroi abdominale. La polypnée est habituelle en raison de la maladie cardiaque ou pulmonaire sous-jacente. L'œdème dans ces affections est lié à une augmentation de la pression veineuse en-dessous du cœur droit. Les pressions dans l'oreillette droite et dans la veine sous-clavière sont élevées, ce qui peut être détecté par une estimation de la pression jugulaire veineuse ou par mesure directe avec un cathéter central veineux.



- Cirrhose hépatique : les patients cirrhotique développent une ascite et des oedèmes des extrémités en raison de l'augmentation de la pression veineuse sous le foie malade. La pression veineuse au-dessus de la veine hépatique notamment de la veine jugulaire et de l'oreillette droite est habituellement réduite ou normale mais en tous cas pas élevée comme au cours de l'insuffisance cardiaque droite. Une exception à cette règle générale peut survenir chez des patients avec une ascite extrêmement tendue comprimant le diaphragme et augmentant la pression intrathoracique. Dans ce cas, la pression veineuse centrale chute rapidement après la soustraction d'une petite quantité de fluide ascitique, ce qui aboutit à une réduction substantielle de la pression intrapéritonéale. La présence d'autres signes d'hypertension portale, comme une distension des veines de la paroi abdominale et une splénomégalie sont également suggestives d'une maladie hépatique primitive.

### **Rétention rénale de sodium**

Les signes physiques d'une rétention rénale primitive de sodium sont similaires à ceux observés au cours de l'insuffisance cardiaque biventriculaire : A la fois l'oedème pulmonaire et périphérique peuvent être présents et la pression veineuse centrale jugulaire est élevée dans la mesure où ces patients sont réellement en expansion volémique. Les anomalies du sédiment urinaire, la protéinurie et l'augmentation de la créatinine plasmatique permettent habituellement de distinguer ces patients avec une maladie rénale sous-jacente de ceux avec une insuffisance cardiaque.

Cependant la différenciation peut être plus difficile chez certains patients dans la mesure où l'insuffisance cardiaque peut induire une insuffisance rénale fonctionnelle liée à la diminution de perfusion rénale et une protéinurie hémodynamique. Dans ce contexte le diagnostic correct est établi a posteriori avec la normalisation de la fonction cardiaque lorsque la surcharge hydrosodée et l'excès de fluide sont corrigés.

- Syndrome néphrotique : les patients avec un syndrome néphrotique se présentent typiquement avec des oedèmes périphériques et péri-orbitaux et occasionnellement une ascite. Deux facteurs contribuent à la rétention de fluides dans ce contexte, une rétention rénale primitive de sodium liée à la maladie rénale sous-jacente, mais ceci est moins important, une diminution du gradient de pression oncotique transcapillaire qui semble jouer un rôle seulement dans les hypoalbuminémies très sévères. La pression veineuse centrale est habituellement normale à normale haute au cours du syndrome néphrotique.
- Oedème idiopathique : les patients avec des oedèmes idiopathiques se comportent comme s'ils étaient en déplétion volémique en raison d'une chute exagérée du volume plasmatique en position debout et de l'effet concomitant des diurétiques souvent administrés dans cette circonstance. Ces patients ont des oedèmes essentiellement périphériques avec une pression veineuse centrale normale ou normale basse et il n'y a pas d'oedème pulmonaire.

### **Insuffisance veineuse :**

Une cause fréquente d'oedème périphérique est l'insuffisance veineuse dont la cause la plus fréquente est le syndrome postphlébitique après un épisode de thrombophlébite des membres inférieurs. En dehors de la notion d'une histoire de maladie veineuse ou de thrombophlébite et en l'absence d'autres causes apparentes d'oedèmes, les arguments cliniques en faveur de l'insuffisance veineuse sont les suivants :

- l'oedème est limité aux membres inférieurs et le plus souvent unilatéral,
- la pression veineuse centrale est normale,
- la réponse de l'oedème aux diurétiques est absente et certains patients développent même des signes d'hypoperfusion généralisés.

### **Oedème sans godet**

Le signe du godet traduit le mouvement de l'eau interstitielle en excès en réponse à la pression. Le lymphoedème qui survient par exemple après une mastectomie ou une maladie lymphatique ou encore le myxoedème pré tibial doivent être évoqués lorsque l'oedème ne présente pas de godet. Le myxoedème est composé de zones localisées de gonflement et il est observé chez les patients avec une maladie thyroïdienne.

## Approche de l'interprétation des électrolytes urinaires

### Introduction

Le rein joue un rôle central dans le maintien du volume et de la composition ionique des fluides de l'organisme (homéostasie). Les modifications importantes de débit des urines et de leur composition traduisent les capacités du rein à s'adapter à une situation physiologique ou pathologique donnée. C'est ainsi qu'il n'y a pas de débit ou de composition "normale" ou "fixe" de l'urine. Ceux-ci doivent être interprétés en fonction du contexte clinique.

### 2. Fonction tubulaire

La formation de l'urine débute avec la filtration glomérulaire, c'est-à-dire l'élaboration d'un ultrafiltrat de plasma, dépourvu de protéine. Cet ultrafiltrat chemine ensuite dans le tube rénal où l'eau et les solutés sont réabsorbés depuis la lumière tubulaire vers le capillaire péri-tubulaire (réabsorption). D'autres solutés sont sécrétés dans la lumière tubulaire depuis le capillaire (sécrétion). Certaines substances subissent les 2 processus (réabsorption et sécrétion) ce qui permet une régulation plus flexible de leur excrétion.

Quantitativement, environ 170 litres d'ultrafiltrat sont formés chaque jour dont seulement 1 à 3 litres, selon les apports hydriques, sont excrétés comme urine. De grandes quantités de sodium, chlore, calcium, magnésium et phosphate sont ainsi filtrés, puis réabsorbés, la quantité éliminée dans l'urine finale dépendant de l'apport alimentaire de chacun de ces solutés. Des substances telles que le glucose, les acides aminés et le bicarbonate sont presque totalement réabsorbés (dans le tube proximal) et n'apparaissent pas dans l'urine dans les conditions physiologiques.

### Rôle du rein dans l'homéostasie du NaCl

Le rein régule de façon très précise la balance sodée et, de là, le volume des liquides extracellulaires. La charge filtrée de sodium est le produit DFG x PNa (concentration plasmatique du sodium), soit 180 litres/24 h x 140 mmol/l = 2520 mmol/24 h.

Le débit de Na excrété est, en situation d'équilibre, égal à l'apport alimentaire soit en moyenne 150 mmol/24 h. La fraction de sodium excrétée dans l'urine est donc très basse (150/2520), largement inférieure à 1 % de la charge filtrée. Cette fraction d'excrétion (FENa) correspond à  $FENa = CNa/Ccr$

*Ce mode d'expression est applicable à toute substance apparaissant dans l'urine.*

La réabsorption de sodium a lieu dans tous les segments tubulaires (voir chapitre sur les diurétiques). Cette réabsorption est régulée par de nombreux facteurs intriqués dont la volémie et le débit et la pression de perfusion du rein. La réabsorption sodée est aussi régulée par de nombreuses hormones : le peptide atrial natriurétique (ANP), la bradykinine, les prostaglandines exercent un effet natriurétique.

Le **système rénine-angiotensine-aldostérone** est un système très puissant de maintien de la balance sodée. Tous les éléments du système rénine-angiotensine sont présents au niveau du rein mais cette cascade enzymatique se produit également à partir de substrats circulants (angiotensine I en particulier).

La rénine est une enzyme protéolytique formée dans les cellules de l'appareil juxtaglomérulaire, situé au pôle vasculaire de chaque glomérule. La synthèse et la libération de rénine sont augmentées lorsque la pression de perfusion rénale ou le débit de Na délivré à la macula densa diminuent (la macula densa est une portion spécialisée du tube rénal constituant une partie de l'appareil juxtaglomérulaire).

L'angiotensine II exerce de multiples effets : vasoconstriction et élévation de la pression artérielle, stimulation de la réabsorption sodée, de la soif et de la sécrétion d'aldostérone. Les hormones minéralo-corticoïdes, principalement l'aldostérone jouent un rôle important en contrôlant la réabsorption d'environ 2 % du sodium filtré, dans le tube collecteur cortical, l'un des derniers segments tubulaires à "retoucher" l'urine.

L'aldostérone est la principale hormone kaliurétique. Outre l'angiotensine II et III, sa sécrétion est stimulée par l'hyperkaliémie et l'ACTH.

L'exploration hormonale du système rénine-angiotensine-aldostérone doit tenir compte des principaux éléments qui interviennent dans sa régulation ; apport sodé et potassique, pression artérielle, position, absence de médicaments interférant avec le SRA lui-même mais aussi avec la volémie, le système sympathique, etc...

De nombreux médicaments permettant le blocage pharmacologique de ce système sont maintenant disponibles en thérapeutique (voir la figure "Systeme rénine-angiotensines").

### **Régulation rénale de l'excrétion de l'eau**

La capacité du rein à réguler l'excrétion d'eau indépendamment de l'excrétion des solutés, permet de maintenir l'osmolalité des liquides de l'organisme dans d'étroites limites malgré de larges variations d'apport d'eau. Sur les 170 litres d'eau filtrée chaque jour, seulement 1 à 2 litres sont excrétés. La filtration glomérulaire n'intervient pas dans la régulation de l'excrétion hydrique, à l'exception d'une insuffisance rénale très sévère, ou au cours de l'insuffisance rénale chronique au stade de dialyse.

Le tube est le site principal de la régulation rénale de l'excrétion d'eau. L'absorption nette d'eau se fait tout au long du néphron, liée à la diffusion passive d'eau le long d'un gradient de concentration vers une région d'osmolalité plus élevée.

La réabsorption d'eau dans les segments post-proximaux du néphron se fait indépendamment de la réabsorption des solutés, ce processus est appelé réabsorption d'eau libre de solutés ou encore simplement d'eau libre. La réabsorption d'eau se fait principalement dans le tube collecteur sous l'influence de l'hormone antidiurétique (HAD) circulante. Cette fraction variable d'eau réabsorbée sous le contrôle de l'HAD, est le mécanisme principal de régulation de l'osmolalité des liquides de l'organisme. L'HAD (encore appelée arginine-vasopressine ou AVP) est synthétisée par les cellules nerveuses de

l'hypothalamus et libérée par leur terminaison dans la post-hypophyse. Le stimulus principal de libération d'HAD est l'augmentation de l'osmolalité plasmatique, médiée par l'intermédiaire d'osmorécepteurs, qui sont extrêmement sensibles à de minimes variations d'osmolalité (2 mOsm/kg d'eau plasmatique, soit < 1 % de l'osmolalité plasmatique normale). La sécrétion d'HAD est aussi influencée par des stimuli non osmotiques : hypovolémie, angiotensine II, prostaglandines ou nicotine.

Le rein est capable de diluer les urines jusqu'à 10 fois par rapport au plasma (environ 30 mOsm par kg), mais il ne peut concentrer que jusqu'à un maximum de 4 fois l'osmolalité du plasma (osmolalité urinaire maximale 1200 mOsm/kg).

En pratique clinique, c'est surtout la capacité de concentration des urines qui est étudiée devant une polyurie (débit urinaire supérieur à 3 litres/24 h) associé ou non à une hypernatrémie. Une restriction hydrique est instaurée jusqu'à ce que le patient perde un minimum de 3 % du PDC (et un maximum de 5 %) ou jusqu'à ce que sur 3 échantillons urinaires successifs, l'osmolalité urinaire n'augmente plus. Ceci est habituellement obtenu après 16 h de restriction hydrique mais parfois plus tôt en cas de polyurie sévère. Il est utile de compléter l'étude par l'administration d'HAD exogène. Chez le sujet normal, l'osmolalité urinaire maximale obtenue est de  $1000 \pm 200$  (moyenne  $\pm$  écart-type) mOsm, sans modification après HAD. Dans le diabète insipide, l'osmolalité maximale est insuffisante. Si la cause est le manque d'HAD (diabète insipide "central"), la capacité de concentration est restaurée par l'HAD exogène. Si l'anomalie de concentration n'est pas corrigée par l'HAD, il s'agit le plus souvent d'un diabète insipide "néphrogénique" lié à l'insensibilité du tube collecteur à l'HAD.

La mesure de la densité urinaire est sujette à trop d'erreur et ne doit plus être utilisée. L'osmolalité est mesurée directement par un osmomètre cryoscopique mais elle peut être calculée approximativement, dans le plasma ou dans les urines, par la formule :  $\text{Osm (mOsm/kg eau)} = 2 [\text{Na}] + [\text{Urée}] + [\text{Glucose}]$ , les concentrations de ces différentes substances étant exprimées en mmol/l.

### **Rôle du rein dans le maintien de la balance potassique**

L'apport alimentaire de potassium est d'environ 1 mmol/kg PDC/jour. Ce rein régule le bilan potassique mais à moyen terme (quelques heures). L'ensemble du potassium excrété dans l'urine est ajouté par sécrétion dans le tube collecteur cortical. La quantité de potassium excrétée dépend de 2 facteurs : (1) le débit de fluide tubulaire au site de sécrétion, et (2) la capacité de l'aldostérone à générer un gradient sécrétoire de potassium.

Sous l'influence de l'aldostérone, le gradient sécrétoire maximal de potassium est d'environ 10. Par exemple, pour une kaliémie de 4.0 mmol/l, la concentration maximale tubulaire de potassium est de 40 mmol/l. Si le débit urinaire est de 2 litres/24 h, un maximum de 80 mmol de potassium peut être éliminé par 24 h. Inversement un rapport concentration lumenale de potassium sur kaliémie inférieure à 5 témoigne d'une inefficacité biologique de l'aldostérone. En pratique clinique, il n'est pas possible de connaître la concentration lumenale de potassium dans le tube collecteur cortical. En effet, le segment de tube collecteur médullaire entre le tube collecteur cortical et l'urine définitive est le siège d'une réabsorption importante d'eau, en particulier en état d'antidiurèse, si bien que la

concentration urinaire de potassium ne reflète pas la concentration luminale de K dans le tube collecteur cortical. Un moyen d'approcher le gradient lumière/plasma de K (encore appelé gradient transtubulaire de potassium ou GTTK) dans le tube collecteur cortical consiste à corriger le rapport urine/plasma de K par le rapport de l'osmolalité urine sur plasma ( $U_{osm}/P_{osm}$ ) qui témoigne indirectement de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur médullaire.

$$\text{GTTK} = U_k/P_k \times P_{osm}/U_{osm}$$

En pratique cette formule n'est applicable que lorsque  $U_{osm}$  est  $>$  à  $P_{osm}$ .

### Rôle du rein dans la balance acide-base

Le rein joue un rôle essentiel dans le maintien de la concentration plasmatique de protons (ou du pH). La concentration plasmatique de proton est très faible (40 nanomoles/l) en regard de l'importance de la charge acide quotidienne, (1 mmol/kg soit 70 mmol/j de H<sup>+</sup>), provenant du catabolisme des protéines souffrées alimentaires.

La quantité importante de bicarbonate plasmatique filtré puis réabsorbé dans le tube proximal ne participe pas directement à l'excrétion nette de protons. Pour chaque proton éliminé par le rein, sous forme d'une addition de protons dans le tube collecteur, une quantité équivalente de bicarbonate doit être générée par le rein. Cette génération "de novo" de bicarbonate provient du métabolisme de la glutamine dans les cellules du tube proximal qui donne un bicarbonate réabsorbé et une molécule d'ammoniaque (NH<sub>3</sub>). Celle-ci se combine dans le tube collecteur au proton sécrété et est finalement éliminée dans l'urine sous forme d'ion ammonium NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Chaque mole de NH<sub>4</sub><sup>+</sup> excrétée dans l'urine correspond donc à la synthèse de novo de 1 mole de bicarbonate

L'ammoniurie des 24 heures reflète donc bien la capacité globale du rein à excréter une charge acide. L'ammoniurie est régulée par l'hypokaliémie et l'acidité intracellulaire qui stimulent le métabolisme de la glutamine. En cas de surcharge acide chronique (perte de base par une diarrhée par exemple), l'ammoniurie peut atteindre jusqu'à 300 mmol/24 h.

Le pH urinaire dépend essentiellement de la concentration de proton libre dans l'urine. Cette concentration de proton libre participe de façon marginale (0.25 mmol/j) à la régulation de l'équilibre acide-base. La concentration urinaire de proton et donc le pH urinaire final dépend davantage de la quantité de NH<sub>3</sub> délivrée au tube collecteur pour capter les protons que de la capacité du rein à sécréter les protons. Un pH urinaire acide traduit ainsi une fonction sécrétoire normale de proton dans le tube collecteur mais peut s'observer aussi en présence d'une acidose tubulaire lorsque la production d'ammonium est insuffisante.

En pratique, on peut distinguer 3 formes d'acidose rénale. La plus fréquente est liée à l'insuffisance rénale chronique et traduit l'insuffisance de production de NH<sub>3</sub>, conséquence directe de la réduction de masse rénale fonctionnelle. La capacité de sécrétion dans les néphrons fonctionnels restants est relativement conservée et le pH urinaire est normalement acide. L'acidose tubulaire proximale est liée à une diminution du seuil de

réabsorption proximale des bicarbonates. Normalement, les urines ne contiennent pas de bicarbonate lorsque la concentration plasmatique est inférieure à 25 mmol/l. En cas d'acidose tubulaire proximale la bicarbonaturie ne disparaît que pour une bicarbonatémie de 15 mmol/l ou en dessous. Le pH urinaire est variable et il s'y associe toujours une diminution modérée de l'excrétion d'ammonium. Cette variété d'acidose tubulaire peut être associée à d'autres anomalies tubulaires proximales (glycosurie, aminoacidurie, diabète phosphaté). L'acidose tubulaire distale s'accompagne toujours d'un déficit de la production d'ammonium urinaire. Le pH urinaire est variable, > 5.5 et inadapté par rapport à l'acidose métabolique si l'insuffisance de sécrétion de proton est l'anomalie en cause. Dans certains cas (hypoaldostéronisme par exemple), il existe un déficit combiné de la sécrétion de proton et de potassium dans le tube collecteur, source d'acidose métabolique hyperkaliémique particulièrement grave.

### **Rôle du rein dans l'homéostasie minérale**

Le rein régule le métabolisme du calcium et du phosphore par des mécanismes multiples à la fois directs et indirects.

Le rein assure une fonction endocrine en synthétisant le dérivé actif de la vitamine D. Le 25-hydroxycholécalférol circulant (calcidiol) est métabolisé dans le cortex rénal en 1- alpha 25-dihydroxycholécalférol (calcitriol) en réponse à l'hypophosphatémie ou l'élévation de la parathormone (PTH) circulante. Le calcitriol augmente l'absorption intestinale de calcium et de phosphate, leur mobilisation osseuse, et freine en retour la sécrétion de parathormone.

Le rein assure la régulation de la phosphatémie. Le taux de réabsorption du phosphore (TRP) est normalement de 0.80 à 0.95. Ce TRP est fortement influencé par la parathormone qui peut l'abaisser de 20 % environ et surtout par le contenu alimentaire en phosphate qui peut le faire varier de 1.00 en cas de régime très appauvri en phosphate, jusqu'à 0.30 - 0.40 en cas de régime riche en phosphate.

Le rein filtre environ 225 mmol (1.25 mmol/l x 180 l/jour) de calcium ionisé non lié aux protéines, dont 98 % sont réabsorbés dans le tubule le plus souvent en parallèle avec le sodium. La calciurie normale est inférieure à 0.1 mmol/kg PDC et par jour. Elle est diminuée par la PTH, le régime désodé et les diurétiques thiazidiques.

### **3. Interprétation des électrolytes urinaires**

La mesure du sodium, chlore et potassium urinaire peut donner des renseignements cliniques importants dans certaines circonstances bien définies.

<b>Intérêt pratique du dosage des électrolytes urinaires</b>	
Na <sup>+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• appréciation de la volémie</li> <li>• évaluation de l'apport alimentaire en Na chez les sujets hypertendus ou insuffisants rénaux cardiaques</li> <li>• Diagnostic des hyponatrémies et de l'insuffisance rénale aiguë</li> </ul>
Cl <sup>-</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostic des alcaloses métaboliques</li> </ul>
K <sup>+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostic des hypokaliémies</li> </ul>
pH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostic des acidoses tubulaires rénales</li> <li>• efficacité du traitement de l'alcalose métabolique et de la lithiase urique</li> </ul>

La mesure du débit urinaire de Na, Cl ou K dans les urines de 24 h indique l'apport alimentaire de ces ion, en situation stable (poids constant).

### **Sodium urinaire**

La concentration urinaire de sodium peut être utilisée comme une estimation de la volémie. Ainsi un sodium urinaire en dessous de 10 - 15 mmol/l est généralement suggestif d'hypovolémie. Ceci est tout particulièrement utile dans le diagnostic différentiel de l'hyponatrémie et de l'insuffisance rénale aiguë. Par exemple, les 2 principales causes d'hyponatrémie sont représentées par l'hypovolémie et le syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique (SIADH). Le sodium urinaire est généralement bas dans le premiers cas alors que des valeurs > 20 mmol/l sont habituelles au cours du SIADH qui est caractérisé par une rétention d'eau et une expansion volémique initiale. Il en est de même pour l'insuffisance rénale aiguë qui est le plus souvent liée à une hypovolémie ou à une nécrose tubulaire. Dans ce dernier cas, le sodium urinaire généralement dépasse 20 mmol/l, en partie parce que les lésions tubulaires diminuent la capacité maximale de concentration.

Chez les sujets normaux, l'excrétion de sodium urinaire équivaut à la consommation alimentaire. Ce type de mesure peut être utilisé pour apprécier l'adhérence au régime sans sel prescrit à des malades hypertendus ou insuffisant cardiaque. Il est important de noter que le traitement diurétique ne modifie pas l'intérêt de cette mesure tant que la dose de diurétique et l'apport sodé restent relativement constants. En effet, moins d'une semaine après l'institution d'un traitement diurétique, un nouvel état d'équilibre est atteint avec un bilan sodé (et un poids) négatif de quelques kg, et l'égalité entre les entrées alimentaires et l'excrétion urinaire de Na.



Certaines limitations concernant la mesure du sodium urinaire doivent être rappelées. Un sodium urinaire bas peut être observé chez des sujets normovolémiques à l'occasion d'une ischémie rénale ou glomérulaire liée à une sténose artérielle rénale bilatérale ou une glomérulonéphrite aiguë. Inversement, un défaut de réabsorption tubulaire du Na entraîne une natriurèse élevée malgré une déplétion volémique. Ceci est le cas avec le traitement diurétique, l'hypoaldostéronisme ou l'insuffisance rénale avancée.

Le sodium urinaire peut aussi être influencé par le débit d'eau réabsorbé. Au cours du diabète insipide central ou la diurèse peut atteindre 10 l/jour, l'excrétion quotidienne de 100 mmol de Na correspond à une concentration urinaire de 10 mmol/l ou moins. Inversement, une réabsorption importante d'eau peut augmenter la concentration urinaire de sodium et masquer l'hypovolémie. Pour corriger cet effet lié à la réabsorption, l'élimination rénale du sodium peut être évaluée en calculant la FENa.

L'intérêt principal de la FENa est le diagnostic différentiel des causes d'insuffisance rénale aiguë. Une FENa < 1 % oriente vers une insuffisance rénale fonctionnelle car l'hypovolémie augmente de façon appropriée la réabsorption de Na. A l'inverse, au cours de la nécrose tubulaire, la FENa est généralement > 3 %.

### **Potassium urinaire**

La mesure du K urinaire sert essentiellement au diagnostic d'une hypokaliémie.

Un K urinaire < 25 mmol/jour suggère des pertes extrarénales, habituellement digestives ou un traitement diurétique arrêté. Un K urinaire supérieur à 25 mmol/l oriente par contre vers une perte urinaire de K.

La mesure du K urinaire est moins utile en cas d'hyperkaliémie. Cependant la persistance d'une hyperkaliémie chronique témoigne obligatoirement d'un défaut d'excrétion urinaire du K.

### **Cl urinaire**

Le Cl est réabsorbé le long du néphron en parallèle avec le Na si bien que l'excrétion urinaire de ces 2 ions est habituellement proche et que la détermination du Cl urinaire apporte peu de renseignement supplémentaire à la simple mesure du Na urinaire.

La mesure du Cl urinaire est utile au cours des alcaloses métaboliques pour savoir si l'alcalose n'est pas entretenue par un déficit en Cl, généralement en NaCl. Dans ce cas, un Cl urinaire abaissé témoigne d'une déplétion volémique associée, souvent par vomissements ou excès de diurétique. L'alcalose métabolique est alors corrigé par l'apport de NaCl.

Inversement un Cl urinaire élevé oriente vers une forme d'alcalose résistante à l'administration de NaCl et traduit par exemple un hyperminéralocorticisme primitif.

### **pH urinaire**

Le pH urinaire reflète la concentration de protons libres dans l'urine et donc le degré d'acidification de l'urine. L'intérêt principal de la détermination du pH urinaire réside dans l'exploration des acidoses métaboliques. La réponse appropriée à l'acidose métabolique est une augmentation de l'excrétion urinaire d'acide sous forme de  $\text{NH}_4^+$  et de proton libre, avec un pH urinaire qui baisse en-dessous de 5.3 et habituellement 5.0. Des valeurs au dessus de 5.3 chez l'adulte, ou de 5.6 chez l'enfant (en l'absence d'infection urinaire à germe gram négatif à activité uréasique) indiquent un trouble de l'acidification urinaire et la présence d'une acidose tubulaire. Cependant le pH urinaire peut être abaissé ( $< 5.3$ ) dans certaines formes d'acidose tubulaire accompagnée d'un défaut de production ou de transport rénal du  $\text{NH}_3$ . Dans ces cas, l'ammoniurie est basse et la concentration de protons libres non liés au  $\text{NH}_3$  augmente.

La mesure du pH urinaire peut également s'avérer utile pour apprécier l'efficacité du traitement d'une alcalose métabolique. Au cours de l'alcalose métabolique associée à une déplétion volémique sévère, la réabsorption tubulaire de bicarbonate est augmentée si bien que pratiquement tout le bicarbonate filtré est réabsorbé. Le pH urinaire est donc acide ( $< 6.0$ ) de façon inappropriée. Cette anomalie est corrigée par l'administration de  $\text{NaCl}$  qui permet l'excrétion rénale de bicarbonate. Un pH urinaire bas persistant indique une réplétion volémique inadéquate.

Une urine acide en permanence est aussi un important facteur important prédisposant à la formation d'une lithiase uratique, car l'acide urique en milieu acide est beaucoup moins soluble que l'urate. Au cours du traitement de la lithiase uratique, l'alcalinisation des urines doit permettre d'obtenir un pH urinaire alcalin supérieur à 6.0 ou 6.5.

## Approche des diurétiques

### Définitions

Un diurétique est une substance qui négative le bilan hydro-sodé des liquides extracellulaires de l'organisme. On distingue schématiquement les aquarétiques qui augmentent l'élimination de l'eau, les natriurétiques (ou salidiurétiques) qui augmentent l'élimination du sel, et les diurétiques dits d'épargne du potassium qui sont faiblement natriurétiques et surtout antikaliurétiques. Seules ces 2 dernières catégories seront envisagées ici.

### 2. Mécanisme d'action des diurétiques

Chaque jour le rein filtre environ 25 000 mmol de sodium dont environ 99% sont réabsorbés afin de maintenir le bilan sodé de l'organisme. Les mouvements tubulaires du sodium sont donc essentiellement dirigés dans le sens d'une réabsorption tubulaire, active dans sa plus grande partie. La régulation du bilan sodé dépend de l'ajustement d'une infime fraction (quelques %) de la réabsorption du sodium dans les différents segments tubulaires .

Les salidiurétiques agissent principalement en inhibant l'un des mécanismes de réabsorption tubulaire active du sodium. Les diurétiques peuvent être classés selon leur site tubulaire d'action ou mieux selon le type du transport actif qu'ils inhibent, celui-ci étant spécifique d'un segment de néphron .

Les diurétiques sont des anions (acétazolamide, furosémide, thiazides) ou des cations (amiloride, triamtèrene) organiques, tous fortement liés aux protéines et donc peu filtrés. Ils atteignent leur site d'action dans la lumière tubulaire essentiellement par sécrétion tubulaire proximale, transport pour lequel ils sont en compétition avec d'autres acides organiques (créatinine par exemple).

- Dans le tube proximal, environ 60% du sodium filtré est réabsorbé isoosmotiquement (en parallèle avec de l'eau), pour une grande partie par des processus actifs faisant intervenir une pompe NaK-ATPase basolatérale et, sur le versant luminal, plusieurs cotransports (sodium-glucose, sodium-acides aminés, sodium-phosphate). Le système de transport actif apical le plus important est le contre-transport Na-H (appelé encore échangeur sodium-proton) qui assure la réabsorption d'un sodium contre l'excrétion d'un ion H<sup>+</sup>. Ce proton se combine dans la lumière tubulaire à un ion bicarbonate sous l'influence d'une enzyme luminale, l'anhydrase carbonique, pour donner du CO<sub>2</sub>. Le CO<sub>2</sub> très soluble diffuse dans la cellule tubulaire pour générer à son tour (sous l'influence d'une anhydrase carbonique cellulaire) un ion bicarbonate qui sera réabsorbé en même temps qu'un ion sodium .

Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, benzolamide) inhibent la sécrétion de proton et donc la réabsorption de bicarbonate de sodium. Ces produits induisent une fuite urinaire de bicarbonate mais aussi de chlorure de sodium. L'effet diurétique net est cependant assez modeste en raison de l'importante réabsorption qui intervient dans les segments d'aval du néphron et d'autre part en raison de l'acidose métabolique induite par la perte urinaire de bicarbonate.

- Dans la branche large ascendante de l'anse de Henlé 25% environ du sodium filtré est réabsorbé activement par un cotransport apical Na-K-2Cl. L'activité de cette protéine de transport est inhibée spécifiquement par les "diurétiques de l'anse" (furosémide, bumétanide) qui exercent un effet salidiurétique très puissant. La réabsorption de calcium dans l'anse de Henlé étant essentiellement passive, les diurétiques de l'anse inhibent également la réabsorption du calcium (voir le schéma "localisation tubulaire et mode d'action cellulaire des diurétiques").
- Dans le tube contourné distal, environ 5% du sodium filtré est réabsorbé activement par un cotransport apical Na-Cl. Celui-ci est inhibé spécifiquement par les diurétiques "thiazidiques" (chef de file : hydrochlorothiazide). En raison de leur pharmacocinétique ces médicaments ont une longue durée d'action ce qui favorise un gradient sécrétoire de potassium, source fréquente d'hypokaliémie. Les thiazides sont également capables d'augmenter la réabsorption du calcium dans ce segment du néphron, par un effet indépendant du transport de sodium.
- Dans le tube collecteur cortical, l'amiloride et les spironolactones exercent un effet natriurétique faible car seulement 3% de la charge filtrée de Na atteint ce segment tubulaire.

L'amiloride (et probablement le triamtérène, un produit apparenté) bloque(nt) une conductance (un canal) sodée apicale. En raison de la diminution de l'électronégativité luminale, ces 2 produits diminuent aussi la sécrétion de proton et de potassium ("diurétiques épargneurs du potassium")

Les spironolactones ("antialdostérones") sont des antagonistes compétitifs des récepteurs aux minéralocorticoïdes. Ces produits ont des effets plus complexes aboutissant à l'inhibition de la réabsorption du sodium (diminution de la conductance sodée apicale, diminution de l'activité de la NaK-ATPase, diminution des substrats énergétiques disponibles). La principale différence d'action de ces produits est liée au fait que l'effet des spironolactones est d'autant plus marqué que la concentration d'aldostérone circulante est élevée ("hyperaldostéronisme") alors que l'amiloride exerce un effet constant indépendant de la concentration circulante d'aldostérone.

Ces diurétiques ont globalement une activité diurétique faible si bien qu'ils sont habituellement utilisés en combinaison avec un diurétique de l'anse ou un thiazide, soit pour diminuer la perte de potassium soit pour augmenter l'effet diurétique net en cas d'œdème refractaire.

- Dans le tube collecteur médullaire interne, intervient 1 à 2% de la réabsorption sodée. L'intérêt de ce segment réside dans sa situation, juste en aval de l'urine définitive, permettant les derniers ajustements du bilan sodé de l'organisme. Physiologiquement le peptide atrial natriurétique (ANP) agit sur ce segment en inhibant la réabsorption sodée. L'effet global de l'ANP est plus complexe car il comporte de plus une augmentation de la filtration glomérulaire (et de la charge filtrée de sodium) et du débit sanguin médullaire.

Les inhibiteurs de l'atriopeptidase qui augmentent la concentration aux sites d'action du peptide atrial natriurétique (ANP) constituent une nouvelle classe de diurétiques actifs per os actuellement en développement.

### 3. Indications

Les principales indications des diurétiques sont le traitement de l'hypertension artérielle essentielle permanente et le traitement des rétentions hydrosodées avec ou sans oedème clinique.

- Les diurétiques **réduisent la pression artérielle** chez l'hypertendu par un mécanisme encore mal défini mais qui nécessite une réduction de la volémie. Le but habituel est d'obtenir une réduction progressive de la pression artérielle, sans provoquer de variations brutales de la volémie Ceci est généralement obtenu avec les diurétiques "thiazidiques". L'utilisation de faibles doses de diurétique (équivalentes à 25 ou 12.5 mg par jour d'hydrochlorothiazide) permet de diminuer la plupart des effets indésirables sans réduire l'efficacité antihypertensive. Les diurétiques constituent une bonne approche du traitement de l'hypertension artérielle associée à une rétention sodée comme c'est souvent le cas au cours de l'obésité et de l'insuffisance rénale.
- Les **syndromes oedémateux et les rétentions sodées** même sans oedèmes cliniquement perceptibles constituent une autre indication des traitements diurétiques. L'insuffisance cardiaque, la cirrhose hépatique ascitique et le syndrome néphrotique en sont les causes les plus fréquentes. Les spironolactones sont souvent remarquablement efficaces pour corriger les syndromes oedémato-ascitiques au cours de la cirrhose hépatique. Pour le syndrome néphrotique et l'insuffisance cardiaque, il est souvent nécessaire de recourir aux diurétiques les plus puissants type diurétiques de l'anse. Dans certaines situations urgentes comme l'oedème aigu pulmonaire, il est nécessaire de recourir à des doses importantes d'un diurétique de l'anse administré par voie intraveineuse.
- D'**autres indications** des traitements diurétiques sont plus rares : glaucome (acétazolamide); hypercalciurie idiopathique compliquée de lithiase récidivante (thiazide); diabète insipide néphrogénique (thiazide); hypercalcémie "critique" (furosémide en complément de la réplétion volémique); syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique (furosémide, restriction hydrique et apport de sel)

#### 4. Déterminants de la réponse diurétique

L'efficacité d'un diurétique dépend de plusieurs facteurs, en particulier de son site d'action, de la durée d'action et de l'apport sodé alimentaire.

- L'effet natriurétique et la négativation du bilan sodé se manifestent pendant les premiers jours suivant le début du traitement. Dès le troisième jour, la réponse natriurétique diminue de 40% par rapport à celle obtenue avec la première dose. Un nouvel état d'équilibre est ensuite atteint où l'excrétion sodée s'ajuste à l'apport sodé alimentaire. Le maintien d'une balance sodée négative est assuré par la poursuite du traitement diurétique. Ce phénomène dit "d'échappement" à l'action des diurétiques est lié à l'intervention de facteurs physiologiques d'adaptation, intrarénaux, mais aussi systémiques tels que l'activation du système rénine-angiotensine. Il en résulte qu'il est très difficile d'obtenir une négativation de la balance sodée par les diurétiques sans assurer conjointement une limitation de l'apport sodé alimentaire, en particulier en cas de syndromes oedémateux.
- La dose optimale d'un traitement diurétique dépend de l'indication. Pour les syndromes oedémateux, la dose utile est souvent importante, déterminée en augmentant progressivement la dose unitaire jusqu'à l'obtention de l'effet diurétique souhaité (titration). La multiplication de la dose unitaire efficace (en deux voire trois prises par jour) est plus efficace que d'augmenter la dose unitaire déjà efficace. Certains syndromes oedémateux peuvent être résistants à des doses conventionnelles de diurétiques de l'anse. La réponse diurétique est alors souvent limitée par la diminution de l'excrétion urinaire du diurétique et donc une concentration insuffisante dans la lumière tubulaire au site d'action. Ces anomalies d'excrétion du diurétique sont généralement liées à la réduction de la perfusion rénale et à la diminution de la sécrétion tubulaire, elle-même conséquence d'une hypoalbuminémie sévère ou de l'accumulation dans le plasma d'anions organiques. Ces anions organiques (créatinine au cours de l'insuffisance rénale, acides biliaires au cours de la cirrhose hépatique) entrent en compétition avec le diurétique pour la sécrétion tubulaire proximale. Au cours de l'insuffisance rénale, seuls les diurétiques de l'anse conservent une efficacité. Il est presque toujours nécessaire d'augmenter les doses des diurétiques de l'anse, parfois considérablement : des doses équipotentes à 250 ou 500 mg de furosémide oral peuvent être nécessaires au stade d'insuffisance rénale avancée.

#### 5. Complications des traitements diurétiques

Ces complications peuvent être divisées schématiquement en deux types : (1) complications liées à la structure chimique de la molécule, ou (2) complications liées au mode d'action pharmacologique, c'est à dire à l'effet diurétique.

- Les complications liées à la structure chimique sont essentiellement des accidents d'hypersensibilité avec les thiazides et apparentés. Les troubles endocriniens : dysménorrhées, gynécomastie surviennent avec les spironolactones.
- Les complications les plus fréquentes et potentiellement les plus graves sont des anomalies de l'hydratation et des électrolytes en rapport avec l'effet diurétique. Toutes ces complications surviennent dès les premières semaines de traitement. Inversement, lorsque l'apport sodé et la dose de diurétique ne sont pas modifiés, des valeurs de créatinine, de sodium et de potassium plasmatiques normales après 15 j de traitement restent inchangées par la suite.
- La déplétion volémique peut s'observer lorsque la réponse diurétique initiale est trop importante. La déplétion volémique peut se compliquer d'insuffisance rénale fonctionnelle. Ces anomalies peuvent survenir même lorsque les oedèmes périphériques persistent parce la perte urinaire de sodium est plus rapide que la mobilisation du sodium accumulé dans l'interstitium.
- L'incidence et la sévérité de l'hypokaliémie dépend largement de la dose et de la durée d'action du natriurétique. L'hypokaliémie est plus fréquente et plus sévère avec les fortes doses de diurétiques thiazidiques en particulier ceux d'élimination prolongée. Une alimentation riche en sel ou au contraire l'alcalose métabolique liée à la contraction volémique sont également des facteurs favorisants. Le risque de l'hypokaliémie est essentiellement arythmogène en particulier s'il existe des circonstances prédisposantes (cardiopathie préexistante, hypertrophie ventriculaire gauche, hypomagnésémie qui est souvent associée, traitement digitalique ou antiarythmique). Par contre, le risque métabolique au long cours (anomalie de la tolérance au glucose notamment, hypercholestérolémie) est encore mal apprécié mais son incidence est faible lorsque l'hypokaliémie est systématiquement prévenue ou corrigée.
- L'hyponatrémie survient essentiellement au début du traitement et quasi-exclusivement avec les diurétiques de type thiazidique. Il s'y associe presque toujours des circonstances favorisantes (régime sans sel trop strict, syndrome oedémateux avec contraction volémique)
- L'hyperuricémie est relativement fréquente au cours des traitements diurétiques, elle traduit la réabsorption tubulaire d'urate liée à la déplétion volémique. Cette hyperuricémie est sans conséquence et lorsqu'elle est asymptomatique ne nécessite pas de traitement hypouricémiant spécifique.
- L'hyperkaliémie, souvent associée à une acidose métabolique, se voit uniquement avec les diurétiques "distaux" (amiloride - Modamide®; triamtérène - Tériram®, spironolactone - Aldactone®). Il existe souvent un facteur favorisant associé : insuffisance rénale, diabète, hypoaldostéronisme, supplémentation en chlorure de potassium. Le risque d'hyperkaliémie est particulièrement important en cas de traitement concomitant par un inhibiteur de l'enzyme de conversion, un anti-inflammatoire non-stéroïdien, l'héparine, la cyclosporine ou le triméthoprime à

forte dose. Les diurétiques distaux "épargneurs du potassium" sont donc formellement contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale ou surrénale.