



DCEM2

NÉPHROLOGIE

Enseignants ayant participé à l'élaboration du module d'enseignement

**Pr Fethi El Younsi, Pr Ezzeddine Abderrahim, Pr Rym Goucha, Pr Hayet Kaaroud
Pr Hafedh Hedri, Pr Ag Karim Zouaghi, Pr Ag Soumaya Beji,
Pr Jannette Laabidi, Pr Ag Mondher Ounissi, Pr Ag Samia Barbouch,
Pr Ag Imed Helal, Pr Ag Lamia Rais Dr Karima Boubaker, Pr Ag Lilia Ben Fatma,
Pr Ag Imen Gorsane, Dr Amel Harzallah, Dr Raja Aouadia, Dr Hanene Gaied,
Dr Issam Salouège, Pr Faika Mami, Pr Rafika Bardi**

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2016-2017

www.fmt.rnu.tn

PLAN

Les explorations complémentaires en néphrologie	Néphrologie	3
Classification des néphropathies glomérulaires chroniques	Néphrologie	12
Néphropathies à médiation immune	Immunologie	22
Les glomérulonéphrites aiguës post infectieuses	Néphrologie	26
Les syndromes néphrotiques	Néphrologie	36
Les glomérulonéphrites chroniques secondaires	Néphrologie	52
Les néphropathies interstitielles	Néphrologie	79
La polykystose rénale de l'adulte	Néphrologie	86
Les troubles de l'hydratation	Néphrologie	97
Les dyskaliémies	Néphrologie	109
Rein et HTA	Néphrologie	119
Insuffisance rénale aiguë	Néphrologie	136
Insuffisance rénale chronique	Néphrologie	151
Rein et médicaments	Pharmacologie	161
Immunologie de la Transplantation rénale	Immunologie	165
Diététique des hyper uricémies	Nutrition	170
Alimentation de l'adulte insuffisant rénal chronique	Nutrition	174
Prévention des maladies rénales chroniques	Néphrologie	179

LES EXPLORATIONS COMPLEMENTAIRES EN NEPHROLOGIE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Citer les différentes formes de protéinurie, leur mécanisme et leur signification.
- 2- Reconnaître les techniques de recherche d'une protéinurie.
- 3- Interpréter les résultats du sédiment urinaire et l'uroculture.
- 4- Citer les principes utilisés pour mesurer le débit de filtration glomérulaire chez les patients.
- 5- Reconnaître le pouvoir de concentration et de dilution du rein ainsi que le pouvoir d'acidification.
- 6- Reconnaître les principaux syndromes en néphrologie
- 7- Reconnaître les indications et les contre indications de la ponction biopsie rénale.
- 8- Préciser les précautions à prendre avant la pratique d'une ponction biopsie rénale et les éléments de surveillance après.

INTRODUCTION

Ces explorations permettent de confirmer la maladie rénale, en se basant sur les explorations biologiques, morphologiques et histologiques et de définir les principaux syndromes en néphrologies

I/ EXPLORATIONS BIOLOGIQUES :

A-EXPLORATIONS URINAIRES

1- LA PROTÉINURIE :

a- Filtration glomérulaire des protéines :

Plusieurs facteurs interviennent dans l'ultrafiltration des protéines.

- *La taille des molécules :*

La taille des molécules est un élément déterminant dans leur excrétion rénale.

Les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 40 000 D peuvent être ultra filtrées.

L'albumine est une protéine de poids moléculaire intermédiaire et elle est peu filtrée.

- *Les conditions hémodynamiques locales :*

Le passage des macromolécules à travers la barrière glomérulaire est lié à un facteur de perméabilité. Ce facteur dépend du débit sanguin glomérulaire, du gradient de pression transmembranaire, du coefficient d'ultrafiltration du capillaire glomérulaire.

- *La charge électrique des protéines :*

La restriction à la filtration glomérulaire des protéines anioniques dépend fortement des charges électriques négatives fixées sur les parois des capillaires glomérulaires, lesquelles forment en quelque sorte une barrière électrostatique.

La plupart des protéines de la circulation portent des charges négatives, notamment l'albumine une répulsion électrostatique se crée donc entre les protéines et la membrane glomérulaire.

- *Rôle de la configuration moléculaire :*

La configuration moléculaire des protéines peut changer : on parle de flexibilité de la molécule. Par exemple le dextran est flexible et peut adopter une configuration lui donnant une taille plus petite ce qui lui permet de traverser plus facilement la membrane glomérulaire. Par contre l'albumine est peu flexible et se présente au contraire comme une sphère rigide.

Ainsi dans les conditions normales, les grosses molécules telles que les immunoglobulines ne franchissent pas la barrière glomérulaire, l'albumine passe en faible quantité et les chaînes légères d'immunoglobulines et la B2 microglobuline sont normalement filtrées.

b- Réabsorption tubulaire des protéines :

Les protéines présentes dans l'urine primitive n'apparaissent 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 intra cellulaire.

La quantité éliminée dans les urines est alors négligeable par rapport à la quantité filtrée.

c- Les différents types de protéinurie :

c1 - Protéinurie physiologique :

Elle est composée principalement des protéines de bas poids moléculaire : des chaînes légères d'immunoglobulines, de la β_2 micro globuline et des protéines d'origine tubulaire rénale (protéine de Tamm – Horsfall, mucoprotéine synthétisée par la branche ascendante de l'anse de Henlé).

c2 - Protéinuries intermittentes :

Ce sont les plus fréquentes ; elles sont causées par des conditions physiologiques ou pathologiques qui ne sont pas associées avec une morbidité ou une mortalité. Intermittente ou transitoire, la protéinurie est souvent inférieure à 1 g/l, avec une prédominance d'albumine.

-Les **protéinuries hémodynamiques** sont liées à des modifications temporaires de l'hémodynamique rénale au décours d'une fièvre, d'un exercice violent, d'un stress, d'une exposition au froid, d'une HTA mal équilibrée, lors de la grossesse...

-Les **protéinuries orthostatiques** sont les plus fréquentes des protéinuries intermittentes. Elles sont souvent comprises entre 150 mg/24 h et 1 g/24 h sur des urines recueillies chez le sujet debout, mais inférieures à 150 mg/24 h lorsqu'il est allongé. Elles sont rencontrées chez environ 20 % des adultes jeunes et disparaissent pour la très grande majorité avec l'âge.

c3- Protéinuries pathologiques :

Sont majoritairement glomérulaires.

Les Protéinuries glomérulaires :

Dans un certain nombre de situations pathologiques la barrière de filtration glomérulaire est altérée soit par une atteinte fonctionnelle secondaire à une perte des charges négatives soit par une atteinte lésionnelle de la membrane basale glomérulaire créée par la présence de dépôts endo ou extra membraneux. L'altération de la barrière de filtration glomérulaire va laisser passer dans l'urine des quantités importantes de macromolécules dont notamment des protéines. Cette protéinurie peut avoir plusieurs mécanismes et significations.

***La micro albuminurie :**

L'excrétion urinaire d'albumine vraie est inférieure à 20 mg/24h et sur un échantillon d'urine le ratio albumine/créatinine urinaire est inférieur à 0,2 g/g ou inférieur à 0,02 g/mmol. La micro albuminurie est définie par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 30 mg/24 heures, mais qui reste inférieure à 300 mg/ 24 heures ou par un ratio albumine / créatinine urinaire entre 30-300 mg/g ou 3 - 30 mg/mmol sur échantillon.

Cette micro albuminurie est non détectable par les bandelettes conventionnelles et quantifiée par un dosage immunologique spécifique.

La détection de la micro albuminurie est extrêmement importante pour le dépistage et le suivi de certaines maladies rénales notamment une néphropathie liée au diabète. Il est recommandé de la doser tous les ans chez les diabétiques type 2 et à partir de la 5ème année d'évolution du diabète tous les ans chez les diabétiques de type 1.

La micro albuminurie a une double signification chez les diabétiques, un marqueur précoce de néphropathie et de risque cardiovasculaire.

***La macro protéinurie :**

Le taux de cette protéinurie est variable, mais supérieur à 0,5 g/24h, détectée par les bandelettes réactives.

Le syndrome néphrotique est une entité clinique caractérisée par une protéinurie massive supérieure à 3 g/24 h.

L'albumine est le composé essentiel de la protéinurie glomérulaire.

La protéinurie est dite sélective si le taux d'albumine est $> 85 \%$, ou un indice de sélectivité $< 0,1$. La protéinurie est non sélective si le taux d'albumine $< 75 \%$, ou $IS > 0,2$, l'indice de sélectivité est défini par le rapport IgG/Transferrine.

Il existe une certaine corrélation entre l'indice de sélectivité et l'importance des lésions histologiques par exemple au cours du syndrome néphrotique secondaire à une lésion glomérulaire minime la protéinurie est sélective.

Les protéinuries tubulaires sont moins fréquentes et restent modérées (< 1 g/l). Elles sont constituées en majorité de protéines de faible poids moléculaire telles que la β_2 micro globuline, l'albumine en représente moins de 30 %.

Les protéinuries de surcharge elles ne sont pas détectables par les bandelettes urinaires usuelles. Du fait de leur faible poids moléculaire telle que la protéinurie de « Bence Jones », elles passent dans les urines en l'absence de toute lésion organique ou fonctionnelle du rein. Dans le myélome multiple, la protéinurie de « Bence Jones » peut atteindre des valeurs très élevées (plus de 10 g/24 h).

D-LES MOYENS DE DIAGNOSTIC DES PROTÉINURIES :

d1 - Méthodes semi-quantitatives :

par les bandelettes urinaires. (Voir cours sémiologie PCM2).

d2 - Méthodes quantitatives : Tableau 2

- Dosage pondéral de la protéinurie sur des urines de 24 h.
- Rapport protéine / Créatinine urinaire sur échantillon d'urine.
- Le ratio protéine /créatinine urinaire est mesuré sur un échantillon d'urine, prélevé préférentiellement le matin.

2- LE SÉDIMENT URINAIRE :

L'étude du sédiment urinaire sera faite sur des urines fraîches. Le recueil se fait au milieu du jet pour éviter la contamination. Chez la femme il sera pratiqué en dehors de la période des règles. Le sédiment urinaire est constitué des éléments (hématies, leucocytes, cellules épithéliales), des cylindres et des cristaux.

L'examen se fait entre lame et lamelle en microscopie optique conventionnelle.

Le microscope à contraste de phase est utile pour l'étude des hématies et des cylindres.

a- Les hématies :

a.1- Le nombre :

Le diagnostic d'hématurie est confirmé s'il existe plus de 10 000 hématies/ml ou 10/mm³. La valeur sémiologique de l'hématurie microscopique est la même que l'hématurie macroscopique (il faut faire dans les 2 cas une enquête étiologique)

a.2- La morphologie :

Les hématies déformées évoquent une origine glomérulaire de l'hématurie, mais lorsqu'elles sont intactes elles évoquent une origine urologique.

b- Les leucocytes :

b.1- Nombre :

Si le nombre de GB est supérieur à > 10 000 éléments/ml ou >10/mm³, on parle d'une leucocyturie. Cette leucocyturie peut être en rapport avec une infection urinaire. Dans certains cas la leucocyturie est aseptique c.-à-d. sans germes et dans ce cas il faut alors penser à une infection urinaire décapitée par les antibiotiques, contamination de l'urine par les leucocytes vaginaux (leucorrhée), tuberculose urinaire, néphropathie interstitielle, diabète, lupus ou à une infection à chlamydiae.

b.2- Morphologie :

La présence de nombreux leucocytes altérés témoigne d'une pyurie

c- Les cellules épithéliales:

Elles sont habituellement peu nombreuses le plus souvent de type squameux.

Les cellules épithéliales retrouvées dans les urines peuvent provenir de tout l'arbre urinaire. La présence de cellules tubulaires isolées, mais surtout associées à des cylindres tubulaires oriente le diagnostic vers une nécrose tubulaire aiguë ou pyélonéphrite.

d- les cylindres :

Ce sont des agglomérats de protéines et des cellules formées dans la lumière tubulaire distale et des tubules collecteurs. Leur formation en cylindres est favorisée par un pH urinaire acide et des urines concentrées. Ils sont formés d'une matrice organique composée essentiellement de mucoprotéines de Tamm-Horsfall et d'éléments figurés associés. Leur présence signe l'origine glomérulaire de la pathologie.

On distingue quatre types :

d.1- Les cylindres hyalins :

Ils sont formés exclusivement de matrice sans cellules associées et qui se moule dans la lumière du tubule ; sans signification pathologique.

d.2- Les cylindres cellulaires

- Hématiques :

Contenant des GR qui s'empilent les uns sur les autres, l'ensemble étant maintenu dans cette configuration grâce à la matrice.

Ces formations sont très évocatrices des glomérulonéphrites prolifératives.

- Leucocytaires :

Contenant des leucocytes. Leur formation est similaire à celle des cylindres hématiques.

Leur présence témoigne d'une infection ou inflammation du parenchyme rénal.

d.3- Les cylindres granuleux :

Contenant des débris cellulaires témoignant d'une agression tubulaire (protéinurie abondante, inflammation).

d.4- Les cylindres lipidiques :

La matrice est composée essentiellement de cholestérol. Leur présence témoigne d'une altération sévère de la membrane basale glomérulaire.

e- Les cristaux :

La présence de cristaux d'oxalate de calcium, d'acide urique, de calcium n'a pas de signification pathologique. Certains cristaux comme ceux de cystine sont toujours pathologiques.

3- L'EXAMEN CYTOBACTÉRIOLOGIQUE DES URINES (ECBU) :

La technique de prélèvement des urines doit être rigoureuse : après toilette du méat et du gland chez l'homme et après toilette vulvaire chez la femme.

L'ECBU sera fait le plus souvent sur le milieu de la miction et sur des urines recueillies dans un récipient stérile, conservées à + 4 ° jusqu'à la mise en culture.

L'ECBU doit déterminer la numération des germes : l'infection urinaire est authentifiée par une concentration égale ou supérieure de 10⁵ germes/ml.

L'ECBU doit déterminer le germe en cause.

Il permet aussi de quantifier les hématies et les leucocytes dans les urines.

4- LES ÉLECTROLYTES :

Les valeurs normales sont :

Le sodium urinaire = 100-250 mmol/24h

Le potassium urinaire = 50 – 100 mmol/24h

Urée urinaire = 250 – 500 mmol/24h.

Créatinine urinaire = 7 – 14 mmol/24h.

La valeur du sodium urinaire permet le diagnostic différentiel entre atteinte fonctionnelle et organique d'une insuffisance rénale aiguë, le rapport sodium/potassium urinaire est normalement supérieur à 1. Il reflète l'activité minéralocorticoïde. Un rapport inférieur à 1 traduit une insuffisance rénale fonctionnelle liée en général à une hypovolémie par fuite sodée en dehors d'un régime désodé, d'une prise de diurétiques ou d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion et d'un antagoniste du récepteur de l'angiotensine II.

Le contrôle de la natriurèse peut être utile dans le suivi d'un régime désodé chez le patient hypertendu (régime normal >100 mmol/J ou 6 g/J de NaCl), dans le suivi des patients lithiasiques, puisque la réabsorption tubulaire du calcium et de l'acide urique est étroitement liée à celle du sodium, et dans le suivi des patients sous diurétiques.

La kaliurèse peut servir à l'évaluation de patients avec une hypokaliémie inexpliquée. Une kaliurèse effondrée (< 20 mmol/l ou 25 mmol/24 h) oriente vers une perte extrarénale de potassium par diarrhées ou abus de laxatifs. Une kaliurèse conservée (> 20 mmol/l ou 25 mmol/24 h) est rencontrée dans les cas d'hypercorticisme, dans certaines maladies tubulaires rénales, chez les patients sous diurétiques.

L'urée urinaire : Chez le sujet sans affection hépatique ou rénale, c'est un témoin du métabolisme protidique permettant de comparer les pertes quotidiennes d'azote aux apports et ainsi de suspecter une mauvaise compliance à un régime ou un état hypercatabolique si l'excrétion d'azote est supérieure aux entrées.

En cas de lithiase rénale, l'excrétion de l'urée permet d'évaluer les apports protidiques dont l'excès est un facteur d'hypercalciurie, d'hypocitraturie et d'hyperuricurie, voire d'hyper-oxalurie.

Le rapport de l'urée urinaire sur l'urée plasmatique permet de différencier une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle d'une insuffisance rénale organique.

La créatinine urinaire :

La première application de la détermination de la créatininurie des 24 heures est la validation de la qualité du recueil des urines.

Le dosage de la créatininurie permet de déterminer la clairance de la créatinine, la fraction d'excrétion des solutés (Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺.....) et l'évaluation de l'abondance de la protéinurie sur échantillon d'urine.

B- EXPLORATIONS SANGUINES :

1- LES ÉPREUVES FONCTIONNELLES :

Permettent une évaluation de la filtration rénale globale et apprécient les différentes fonctions du néphron (concentration, dilution, acidification...)

a- l'appréciation de la fonction rénale :

- *Clairance de l'inuline (technique historique de référence)*
- o Chez l'adulte jeune :
 - 127 ± 20 ml/min/1,73 m² (H)
 - 118 ± 20 ml/min/1,73 m² (F)
- o S'abaisse en moyenne de 1 ml/min/1,73 m²/an à partir de 20-30 ans
- *Marqueurs isotopiques (51 Cr-EDTA, 99 m Tc- DTPA)*
- *iohexol*

Le calcul du DFG par l'inuline n'est plus utilisé cependant les 2 autres techniques ne sont pas encore utilisables dans notre pays.

Non applicables en pratique clinique de routine.

b) Méthode d'estimation du DFG

- **b1 : Urée sanguine** : n'est pas un bon marqueur d'évaluation du DFG, car le taux d'urée dépend de l'apport azoté, de la situation catabolique et de la fonction hépatique.

- **b2 : Créatininémie** : marqueur imparfait du DFG

- Production endogène variable (dépend du sexe, de l'âge, de la masse musculaires, de la race.)
- Dosage non standardisé.
- Relation non linéaire entre créatininémie et DFG

- **b3 : Clairance de la créatinine.**

$$CI = U \times V/P$$

U = créatinine urinaire

P = créatinine plasmatique

V = débit urinaire sur 24 heures

- risque d'erreurs lié au recueil des urines.

- surestimation du DFG puisque la créatinine urinaire = filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire.

- doit être rapportée à la surface corporelle de référence de 1,73 m²

- **b4 : Cystacine C** : très coûteuse n'est pas un examen de routine.

- **b5 : En pratique, estimation de la fonction rénale :**

- Selon la formule de Cockcroft et Gault :

$$CLCR (ML/MIN) = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})] \times K$$

K= 1,23 (Hommes) et 1,04 (Femmes)

Facile à utiliser en pratique courante pour évaluer le degré d'insuffisance rénale chronique, pour adapter les doses des médicaments, mais sous-estime le DFG chez les sujets âgés > 75 ans et chez les sujets dénutris, de même elle surestime le DFG chez le sujet obèse > 30 kg/m² et en cas d'œdèmes.

• Selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), simplifiée :

$$\text{DFG ESTIMÉ (ML/MIN/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{créatininémie (mg/dl)}^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times 0,742$$

si sujet de sexe féminin x 1,210 pour les Afro-Américains.

- Intègre la créatininémie, l'âge, le sexe et l'origine ethnique.
- DFG rapporté à 1,73 m² de surface corporelle.
- une performance prédictive supérieure, en particulier chez le sujet âgé ou obèse.

b- Etude des fonctions tubulaires :

L'appréciation des diverses fonctions rénales tels que le pouvoir de concentration ou de dilution et certaines fonctions tubulaires relèvent d'explorations minutieuses qui ne peuvent être faites qu'en milieu spécialisé.

b-1. La fonction de concentration ou dilution. :

L'osmolarité plasmatique est fixe voisine de 300 mosm/kg. L'osmolarité de l'urine est variable en fonction de l'alimentation et des boissons, habituellement comprise entre 500 et 800 mosm/kg.

Le pouvoir de dilution et de concentration des urines dépend de l'ADH et de l'intégrité rénale.

• **Etude du pouvoir de concentration** : restriction hydrique.

Le sujet subit un jeûne hydrique de 15 heures. Les urines sont recueillies entre la 12^{ème} et la 15^{ème} heure. L'osmolarité des urines recueillies doit être supérieure à 900 mosm/kg.

Si l'osmolarité est basse, c'est que le pouvoir de concentration est altéré soit par un diabète insipide vrai (déficit en ADH) soit par un diabète insipide néphrogénique.

• **Le pouvoir de dilution** : charge hydrique.

Après une charge aqueuse de 20 ml/kg de poids corporel en 3 à 6 heures, normalement 50 % de la charge aqueuse sont éliminées en 2 heures et 80 % en 5 heures.

L'osmolarité des urines doit pouvoir s'abaisser à 80 mosm/kg.

Le pouvoir de dilution est touché en cas de syndrome de Schwartz Bartter (sécrétion inappropriée d'ADH avec une réabsorption excessive d'eau et une osmolarité urinaire élevée > 300 mosm/kg).

b.2- Etude du pouvoir d'acidification :

Les acidoses tubulaires rénales répondent à la définition suivante :

- Un trou anionique plasmatique < 16 meq/l.
- Une hyperchlorémie > 10⁵ meq/l sans autres causes d'acidose hyperchlorémique en particulier la diarrhée
- Un DFG ≥ 40 ml/1,73 m² SC.

On distingue 3 types d'acidose

L'acidose tubulaire proximale type II est due à un défaut de réabsorption de HCO₃ au niveau du tube contourné proximal.

L'acidose tubulaire distale de type I est due à un déficit de sécrétion d'ions H⁺ dans la lumière du tubule distal et tubule collecteur.

L'acidose tubulaire distale de type IV hyperkaliémique est due à un déficit combiné d'excrétion des ions H⁺ et des ions potassium par l'épithélium du canal collecteur cortical.

II- EXPLORATIONS IMMUNOLOGIQUES (VOIR COURS IMMUNOLOGIE)

III- EXPLORATIONS RADIOLOGIQUES (VOIR COURS RADIOLOGIE)

IV- LES PRINCIPAUX SYNDROMES NÉPHROLOGIQUES :

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

A-LE SYNDROME DE NÉPHROPATHIE GLOMÉRULAIRE :

Est plus variable dans sa présentation. La protéinurie est généralement au premier plan, des œdèmes 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.

B-LE SYNDROME DE NÉPHROPATHIE TUBULAIRE :

Il s'agit le plus souvent d'une 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 et la présentation clinique.

Dans les tubulopathies proximales existe le plus souvent une protéinurie tubulaire isolée ou associée à d'autres anomalies (glycosurie normoglycémique, aminoacidurie). Cette atteinte tubulaire peut être secondaire à une maladie générale (maladie auto-immune, myélome multiple, amylose...) ou primitive.

C-LE SYNDROME DE NÉPHROPATHIE INTERSTITIELLE :

Est caractérisé par une présentation insidieuse avec un syndrome urinaire modérée parfois limité à une leucocyturie. L'hypertension artérielle est moins fréquente que dans les syndromes glomérulaires ou vasculaires et elle est le plus souvent tardive concomitante à l'insuffisance rénale avancée.

D-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.

Tableau 1 : Caractéristiques sémiologiques des syndromes néphrologiques

Néphropathie	Protéinurie	Hématurie	Leucocyturie	HTA	Ins rénale
N. glomérulaires	+++				
Albuminurie	+	-	++	++	
N. vasculaires	+ ou 0	+ ou 0	-	+++	++
N. interstitielles	+ ou 0	+ ou 0	++	0	+
N. tubulaires	+ou 0				
Tubulaire	0	0	0	+++ (IRA)	

Tableau 2 : Valeurs pathologiques de la protéinurie et d'albuminurie

	PROTÉINURIE	ALBUMINURIE
Normal	<0,2 g/24 h	<30 mg/24 h
Pathologique	>0,5 g/24 h	>300 mg/24h
Pathologique	>500 mg/g de créatininurie	>300 mg/g de créatininurie
Pathologique	>50 mg/mmol de créatininurie	>30 mg/mmol de créatininurie

A- INDICATION

1- L'ADULTE : la PBR est indiquée :

- devant toute néphropathie glomérulaire, que celle-ci soit aiguë ou chronique, primitive ou secondaire.
- IRA organique d'étiologie imprécise.

2- L'ENFANT : la PBR est indiquée :

- Au cours des néphropathies glomérulaires avant l'âge de 2 ans.
- Syndrome néphrotique impur.
- Syndrome néphrotique cortico-résistant ou cortico-dépendant.
- Néphropathies glomérulaires des maladies systémiques.
- Certaines néphropathies héréditaires et congénitales.

B- CONTRE INDICATIONS :

- Rein unique organique ou fonctionnel
- Polykystose rénale
- Tumeurs et kystes du rein
- Abscès du rein
- Dilatation des cavités rénales
- L'HTA sévère mal contrôlée
- L'hypocoagulabilité.
- Microanévrisme

C- PRÉCAUTIONS :

1- AVANT LA PBR :

- contrôle de la TA
- groupage sanguin
- bilan d'hémostase complet : TCA – Plaquettes – TP;
- échographie rénale.

2- APRÈS LA PBR :

- repos au lit pendant 24 h
- cure de diurèse
- surveillance de la fosse lombaire à la recherche d'un empatement (hématome péri rénal)
- surveillance de la TA, du pouls, de la diurèse et de l'aspect des urines.

D- INCIDENTS ET ACCIDENTS :

Hématurie, hématome, plaie des voies excrétrices, fistules artérioveineuses.

E- RÉSULTATS :

L'atteinte histologique peut être glomérulaire, tubulaire, interstitielle ou vasculaire.

EVALUATION FORMATIVE

1. Parmi les propositions suivantes et concernant la protéinurie d'origine glomérulaire, quelle (s) est (sont) celle (s) qui est (sont) exacte (s).
 - A. Elle est détectée par les bandelettes réactives
 - B. Elle est faite essentiellement d'albumine
 - C. Elle est toujours sélective
 - D. Elle est toujours responsable d'un syndrome néphrotique
 - E. Elle s'accompagne toujours d'une hématurie

2. Calculez la clearance de la créatinine chez un patient de sexe masculin âgé de 55 ans ayant un poids de 60 kg et une créatinine plasmatique à 200 $\mu\text{mol/l}$ par la formule de Cockcroft et Gault.

3. Calculez la clearance de la créatinine chez un patient ayant une surface corporelle de 1,73 m^2 , une créatinine plasmatique à 300 $\mu\text{mol/l}$, une créatinine urinaire à 2000 $\mu\text{mol/l}$ et un débit urinaire de 2000 $\text{ml}/24\text{H}$.

Réponses:

Question 1: A-B

Question 2 : Formule de CG = $\frac{[140-\text{Age}(\text{ans})] \times \text{Poids}(\text{kg})}{72} \times 1,23 : 31,36 \text{ ml/min}$
Créatinine ($\mu\text{mol/l}$)

Question 3 : CC : $\frac{U \times V}{P}$

U : créatinine urinaire, P : créatinine plasmatique, V : Débit urinaire de 24h
CC : $\frac{2000 \mu\text{mol/l} \times 2000 \text{ ml}}{300 \mu\text{mol/l} \times 24 \text{ h}} = 300 \times 1440 \text{ ml}$

CC corrigée : $\frac{\text{clearance créatinine mesurée} \times 1,73 \text{ m}^2 \text{ SC}}{\text{Surface corporelle}} : 10,61 \text{ ml/min} / 1,73 \text{ m}^2 \text{ SC}$

CLASSIFICATION DES NEPHROPATHIES GLOMERULAIRES CHRONIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Reconnaître les lésions élémentaires rencontrées au cours des GNC
- 2- Evoquer le diagnostic de LGM devant les lésions qui la caractérisent
- 3- Evoquer le diagnostic de GEM devant les lésions qui la caractérisent
- 4 - Evoquer le diagnostic de GN mésangiale devant les lésions qui la caractérisent
- 5 - Evoquer le diagnostic de GNEC devant les lésions qui la caractérisent
- 6 - Evoquer le diagnostic de HSF devant les lésions qui la caractérisent
- 7- Evoquer le diagnostic de GN proliférative segmentaire et focale à dépôts mésangiaux d'Ig A devant les lésions qui la caractérisent

Connaissances prérequis

L'étudiant doit connaître l'histologie rénale normale.

INTRODUCTION

Les maladies glomérulaires sont caractérisées par des anomalies qui touchent les cellules propres du glomérule ou le matériel matriciel qui leur est associé, ou qui résultent de la présence de dépôts anormaux dans les différents compartiments du glomérule. Le concept des néphropathies glomérulaires a vu le jour dès la fin du 19^e siècle, mais ce n'est qu'à partir de 1950, date d'introduction de **la ponction-biopsie rénale** (PBR) qu'on a pu mieux comprendre les néphropathies glomérulaires, ceci grâce d'abord à l'étude aux microscopes optique (M.O) et électronique (M. E) et plus tard grâce à l'étude en immunofluorescence (IF). En effet la biopsie rénale est dans la plupart des cas indispensable au diagnostic, elle permet parfois d'en préciser la cause et habituellement d'établir un pronostic et de guider la thérapeutique. Toutes les néphropathies glomérulaires se traduisent au plan clinique par la même symptomatologie (avec un dénominateur commun la protéinurie), mais avec des variantes dans la fréquence et l'intensité des signes. Cependant, elles n'ont pas la même évolution ni le même pronostic. Pour ceci, il est capital de connaître le type histologique de la néphropathie glomérulaire en cause, car c'est lui seul qui détermine l'histoire naturelle et le pronostic de la glomérulonéphrite.

LES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

Schématiquement les lésions élémentaires du glomérule peuvent être classées en 4 catégories :

- Les altérations cellulaires et les anomalies du nombre de cellules
- La présence de dépôts anormaux
- Les anomalies de la matrice extracellulaire.

A-LES ALTÉRATIONS CELLULAIRES ET LES ANOMALIES DU NOMBRE DES CELLULES :

1- CELLULES ENDOTHÉLIALES :

La turgescence des cellules endothéliales est observée dans les formes secondaires telles que : la toxémie gravidique et la microangiopathie thrombotique.

2- LE PODOCYTE :

Au cours des protéinuries abondantes les podocytes ont un cytoplasme hypertrophié contenant parfois des gouttelettes hyalines ou des vacuoles (néphrose lipoidique : LGM, HSF.)

3- LES CELLULES MÉSANGIALES:

La prolifération touche surtout les cellules mésangiales.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

4- LES POLYNUCLÉAIRES ET LES MACROPHAGES :

Ils peuvent être dans les lumières des capillaires au cours des GNA (surtout PN), mais aussi au cours des GNMP des cryoglobulinémie, du lupus érythémateux systémique...

5- LES CELLULES ÉPITHÉLIALES DE LA CAPSULE DE BOWMAN:

Leur prolifération encore appelée prolifération extracapillaire occupe la chambre urinaire et forme le « croissant ».

Le croissant peut être circonférentiel comblant la totalité de la chambre urinaire ou segmentaire n'en comblant qu'une partie.

B-LA PRÉSENCE DE DÉPÔTS ANORMAUX

Les dépôts sont toujours extracellulaires et localisés au contact des composants matriciels.

C'est l'étude en IF qui aide à leur détection et leur localisation :

1- DÉPÔTS EXTRA MEMBRANEUX :

Ils sont granuleux réguliers et tapissant le versant externe de la paroi du capillaire glomérulaire dans la GEM et sont composés surtout d'IgG, parfois de C3.

- Ils sont volumineux épars et composés de C3 dans la GNA.

2- DÉPÔTS MÉSANGIAUX :

Ils siègent dans la matrice mésangiale.

Ils sont composés d'IgA et à un moindre degré de C3 dans la maladie de Berger.

- Ils sont composés d'IgG, C3 et C1q dans le LES.

3- DÉPÔTS SOUS ENDOTHÉLIAUX

Ils sont situés dans l'espace sous endothélial entre la membrane basale et la cellule endothéliale.

- Dans la GNMP de type 1 ils sont composés d'IgG, IgM et parfois IgA
- Dans le LES ils sont composés d'IgG, IgA, IgM, C3 et C1q.
- Dans le purpura rhumatoïde ils sont composés d'IgA, C3 et fibrine.

4- DÉPÔTS DENSES INTRAMEMBRANEUX

Ils siègent dans la lamina densa et caractérisent la GNMP de type III. (Ils peuvent se voir dans les membranes basales des tubes et de la capsule de Bowman).

5- DÉPÔTS LINÉAIRES

Ils sont mis en évidence en IF, et faits de IgG dans la maladie auto-immune à anticorps anti-membrane basale glomérulaire (Good Pasture et apparentés).

6- DÉPÔTS INTRACAPILLAIRES

C-ANOMALIES DE LA MATRICE EXTRACELLULAIRE

Elles incluent les anomalies propres de la membrane basale glomérulaire et celles qui résultent d'une synthèse anormale en réponse à la présence de dépôts anormaux ou de phénomènes prolifératifs.

A- MEMBRANE BASALE

a.1- La rupture de la paroi du capillaire : elle se complique de GN extracapillaires.

a.2- Les irrégularités et les amincissements se voient dans les NG héréditaires et le syndrome d'Alport

a.3- Les massues ou spicules : ce sont des formations membranoïdes sur le versant externe de la membrane glomérulaire (GNEM)

a.4- L'aspect en double contour : Il est lié à la prolifération mésangiale qui induit un glissement mésangial s'interposant entre la membrane basale et la cellule endothéliale (GNMP).

a.5- Les espaces clairs sous endothéliaux : Ils sont la conséquence du décollement de la cellule endothéliale turgescente (MAT)

B- MATRICE MÉSANGIALE

b.1- Épaississement diffus : Du à une synthèse accrue du matériel matriciel qui peut s'organiser en nodules : GN du diabète, GNMP, maladie des chaînes légères.

b.2- Mésangiolyse : Effacement et disparition de la structure de l'axe mésangial (MAT, glomérulopathie d'allogreffe)

D- DÉFINITION DES LÉSIONS

Les lésions sont dites :

- Diffuses : quand elles touchent tous les glomérules
- Focales : quand elles touchent quelques glomérules
- Segmentaires : quand elles touchent une partie du glomérule.
- Globales quand elles touchent la totalité du glomérule

Ces lésions peuvent être réversibles, ou contraire aboutir à la destruction des glomérules.

Elles représentant des réponses du glomérule à différents stimuli le plus souvent d'origine immunologique.

CLASSIFICATION

Plusieurs classifications des néphropathies glomérulaires ont été proposées. Les unes se basent sur la clinique, les autres sur l'évolution ou l'étiologie. Chacune d'entre elles a ses imperfections. La plus admise actuellement est la classification histopathologique qui est simple, satisfaisante. Elle est basée essentiellement sur la M.O.

A. LES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES CHRONIQUES PRIMITIVES

1. NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES DIFFUSES

1.1- Lésions non prolifératives :

LGM : lésion glomérulaire minime

- MO : caractérisée sur le plan optique par l'absence de lésions.
- En IF : par l'absence de dépôts.
- En ME : fusion des pédicelles des podocytes

Elle donne sur le plan clinique un syndrome néphrotique pur et en apparence primitif d'installation rapide. C'est la lésion rencontrée dans 90 % des SN de l'enfant et 10 % des SN de l'adulte.

Elle est corticosensible et de bon pronostic

G.E.M. : glomérulonéphrite extra membraneuse il en existe 3 types (type I, II et III), le plus fréquent est le type II caractérisé par :

MO: Aspect épaissi et rigide des MBG
Aspect hachuré à la coloration argentique

IF : fixation pariétale granuleuse Ig G – C3, présente même en l'absence de lésions en optique

Elle donne sur le plan clinique un syndrome néphrotique intense associée dans 30 à 50 % a une hématurie microscopique, rarement une HTA.

C'est une néphropathie qui se voit chez l'adulte. Une étiologie doit être recherchée avant de conclure au caractère primitif. Elle se complique plus que les autres GN de thromboses.

Elle n'est pas toujours corticosensible et évolue dans 30 % des cas vers l'insuffisance rénale.

1.2- Lésions prolifératives

GN Proliférative mésangiale pure :

MO : prolifération des cellules mésangiales sans autres anomalies associées.

IF : dépôts d'Ig M et de C3 mésangiaux.

Clinique : SN pur ou associé à une Hm le plus souvent corticorésistant. Elle fait partie avec LGM et la HSF ce qu'on appelle les néphroses.

GN membrano-proliférative : GNMP il en existe plusieurs types. Les plus fréquents sont le type 1 et le type 2. le type 1 ou à doubles contours est caractérisé par

MO : * Prolifération des cellules mésangiales
* Hypertrophie de la matrice mésangiale
* Aspect en double contour des membranes basales glomérulaires

IF : Fixation pariétale sous endothéliale et mésangiale d'Ig G, Ig M, C3 et C1q

Le type 2 est caractérisé par un aspect rubané des MBG en optique et des dépôts prédominants de C3 en IF.

Au plan clinique : c'est une forme grave il existe habituellement un syndrome néphrotique impur avec HTA, insuffisance rénale (IR) et hématurie, avec souvent une hypocomplémentémie persistante et une anémie disproportionnée par rapport au degré de l'IR.

Il s'agit d'une forme grave, car elle évolue vers l'IRC, cette évolution n'est pas influencée par les thérapeutiques.

GN prolifératives extra capillaires : sont rarement primitives. La prolifération extra capillaire peut être isolée ou associée à une prolifération endocapillaire.

MO : En plus de la prolifération endocapillaire qui peut ou non être présente, il existe une prolifération extra capillaire (cellules épithéliales de la capsule de Bowman entraînant la formation de croissants. Ces croissants peuvent être diffus ou focaux, segmentaires ou circonférentiels cellulaires, fibrocellulaires ou fibreux.

Clinique : Néphropathie glomérulaire avec hématurie et IR rapidement progressive.
L'HTA est fréquente chez l'enfant ou en cas de prolifération endocapillaire associée.

C'est une urgence diagnostique et thérapeutique

L'évolution est grevée d'un lourd pourcentage d'Insuffisance rénale chronique.

2. NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES FOCALES

2.1 Non prolifératives :

Hyalinose segmentaire et focale (HSF)

- MO : dépôts hyalins scléreux entraînant une coalescence des anses capillaires entre elles et un accolement à la capsule de Bowmann → Formation de synéchies floculo-capsulaires. Les lésions sont segmentaires et focales et siègent le plus souvent au niveau des glomérules juxta médullaires d'où parfois la difficulté diagnostique.
- IF : fixation segmentaire des sérums anti Ig M et anti C3.

C'est une cause fréquente de SN de l'adulte. Le début est souvent brutal avec SN impur par l'hématurie et l'HTA. Elle est moins sensible que la LGM au traitement corticoïde et peut évoluer vers l'IRC.

2.2 Lésions prolifératives

La glomérulonéphrite segmentaire et focale : à dépôts mésangiaux d'IgA

MO : Elle est caractérisée par une prolifération segmentaire du glomérule et qui touche seulement quelques glomérules, s'y ajoute parfois une prolifération extra capillaire et des synéchies floculo-capsulaires.

IF : Fixation mésangiale diffuse du sérum anti Ig A

Clinique : Hématurie macroscopique récidivante succédant le plus souvent à un épisode infectieux, mais avec intervalle très court entre l'infection et l'hématurie.

Parfois tableau fait de protéinurie +hématurie microscopique.

Cette glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA est appelée aussi maladie de Berger.

Son évolution est variable, elle nécessite l'éradication de tout foyer infectieux et peut nécessiter une corticothérapie. Le diagnostic repose sur l'IF.

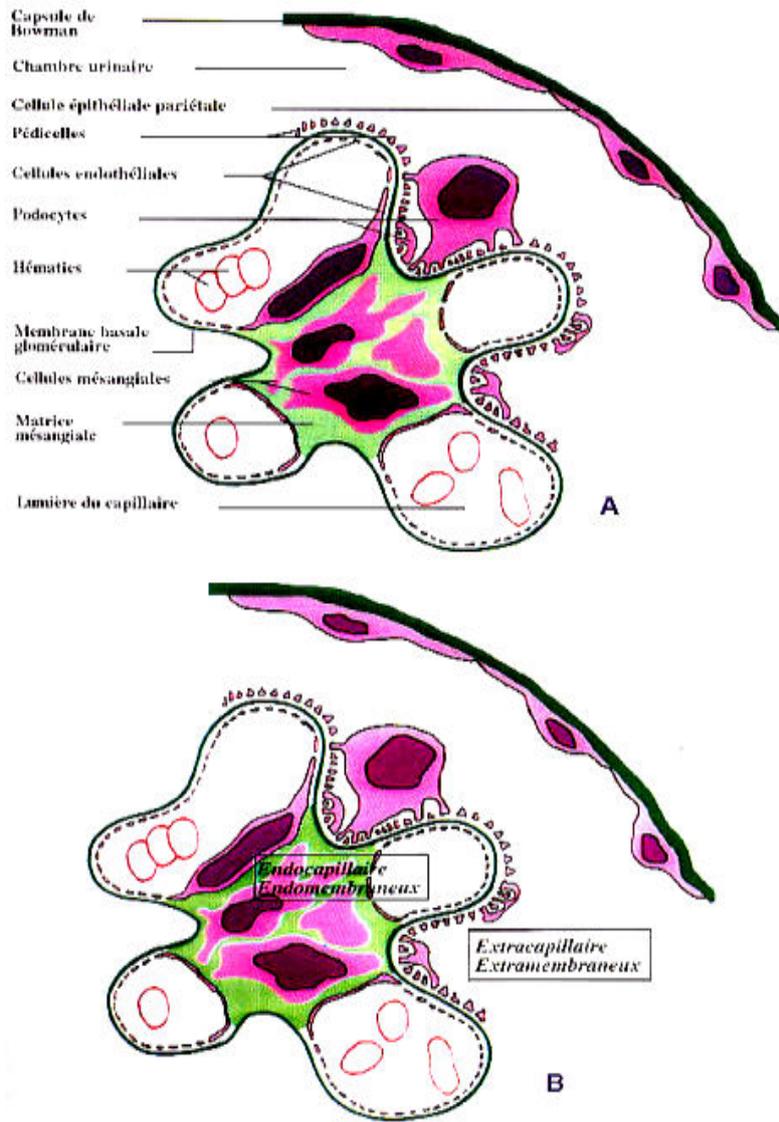
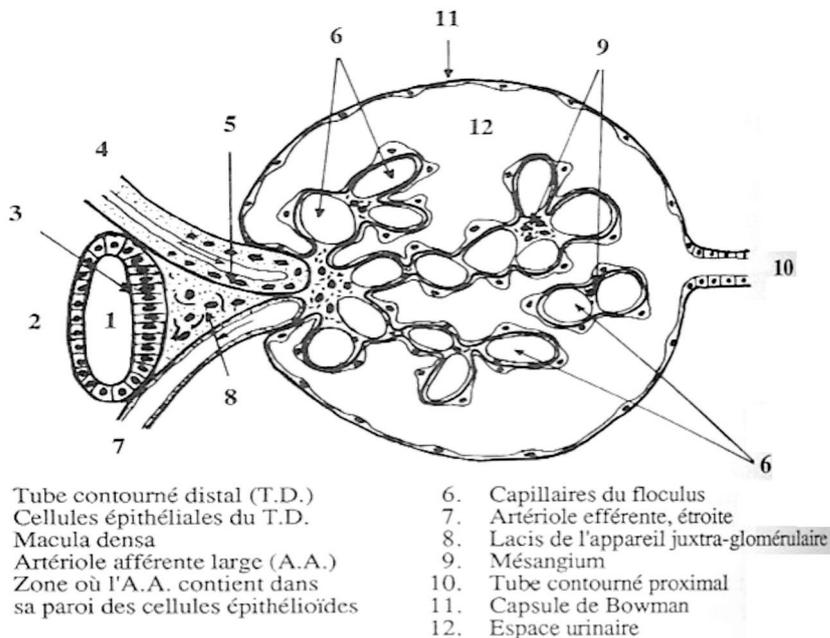


Figure 1

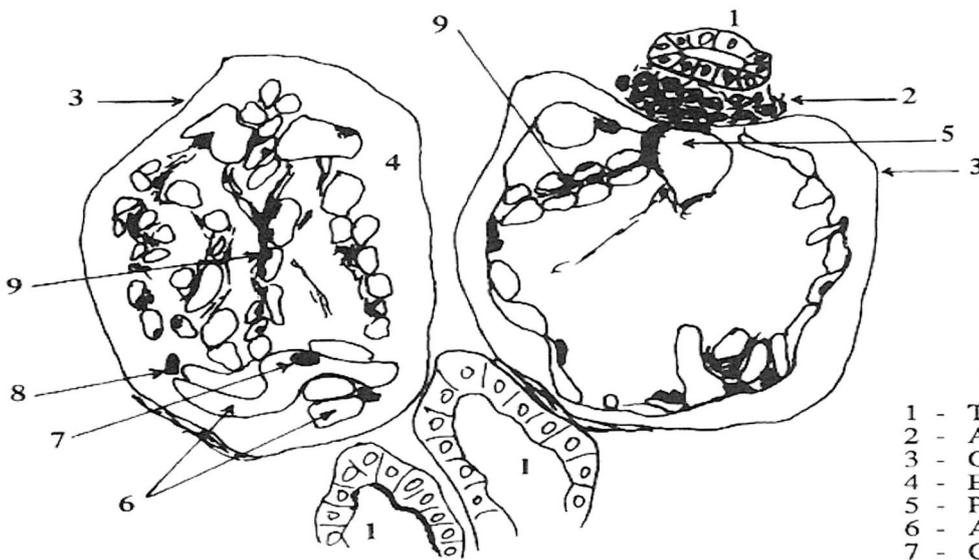
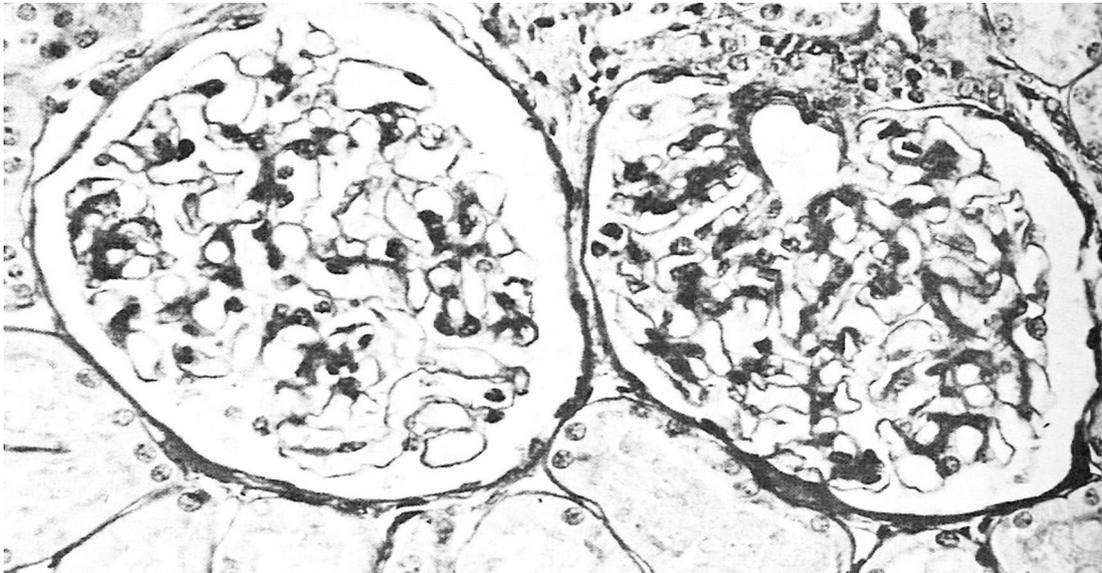
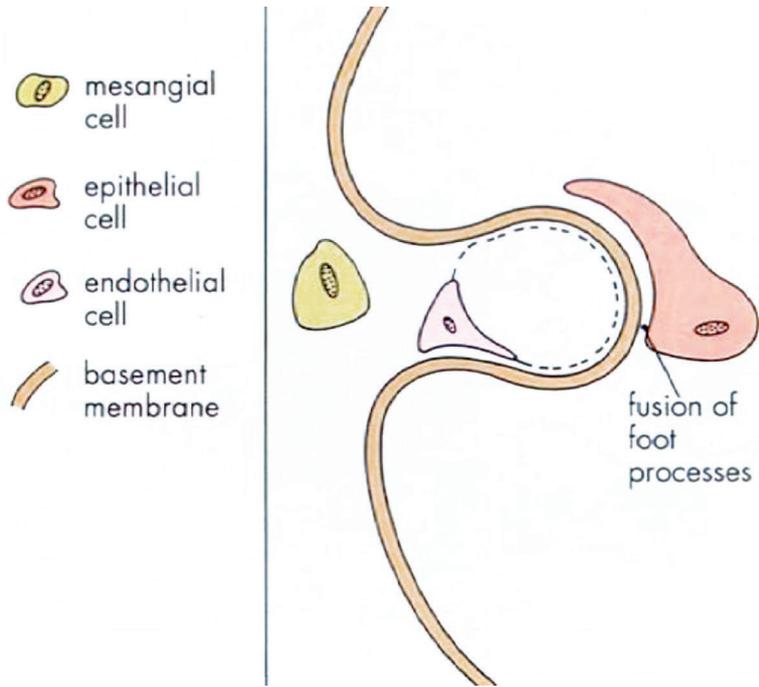
Schéma d'un glomérule et de son appareil juxta-glomérulaire



1. Tube contourné distal (T.D.)
2. Cellules épithéliales du T.D.
3. Macula densa
4. Artériole afférente large (A.A.)
5. Zone où l'A.A. contient dans sa paroi des cellules épithélioïdes

6. Capillaires du flocculus
7. Artériole efférente, étroite
8. Lacis de l'appareil juxta-glomérulaire
9. Mésangium
10. Tube contourné proximal
11. Capsule de Bowman
12. Espace urinaire

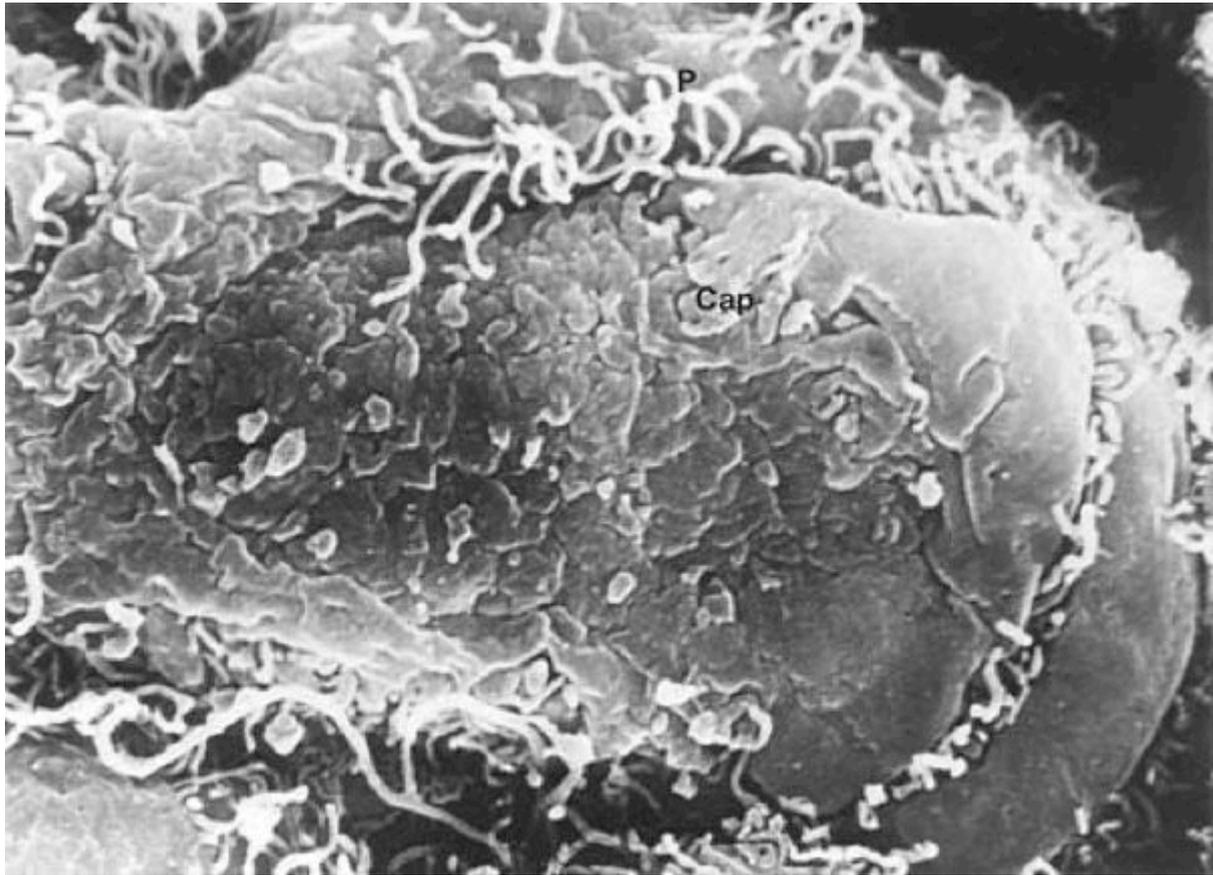
Schéma des lésions de LGM



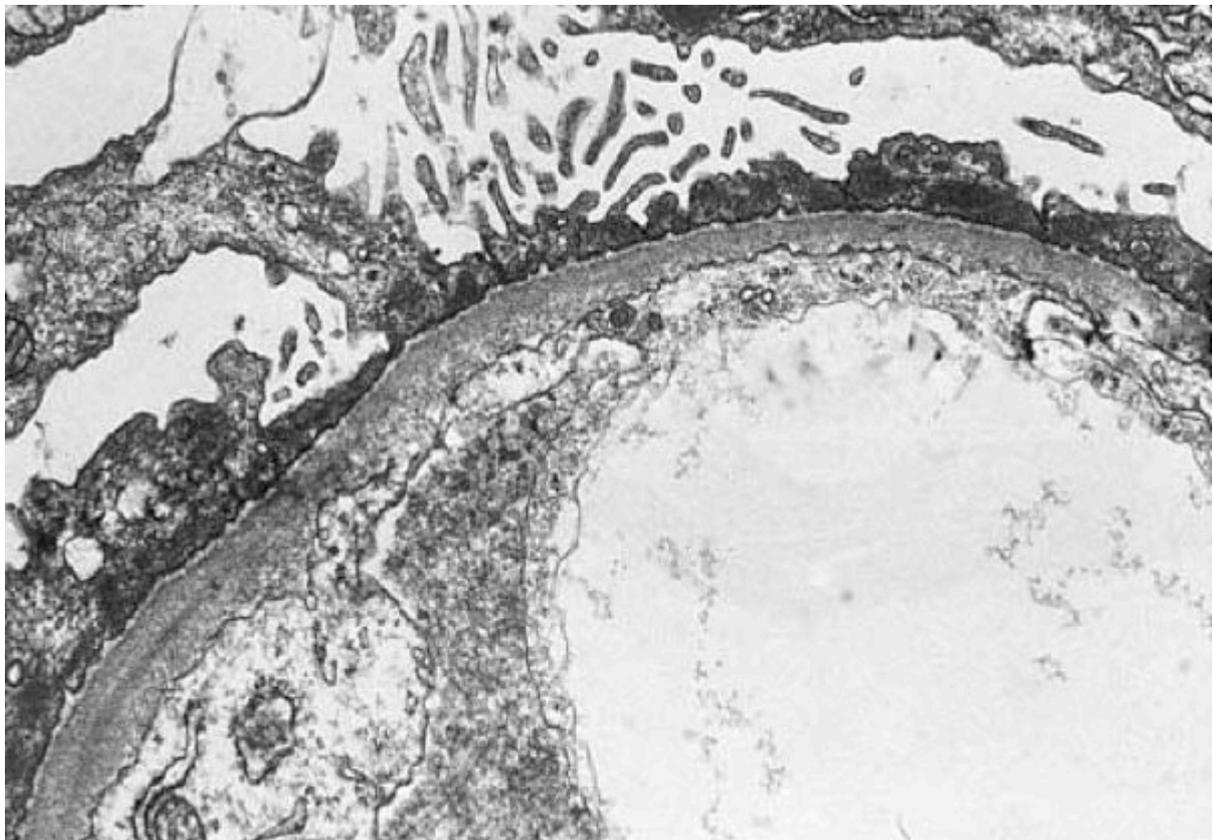
GLOMÉRULE NORMAUX

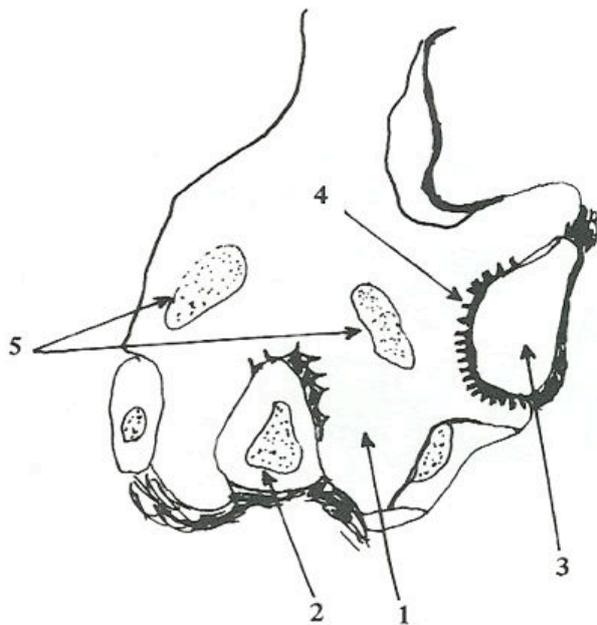
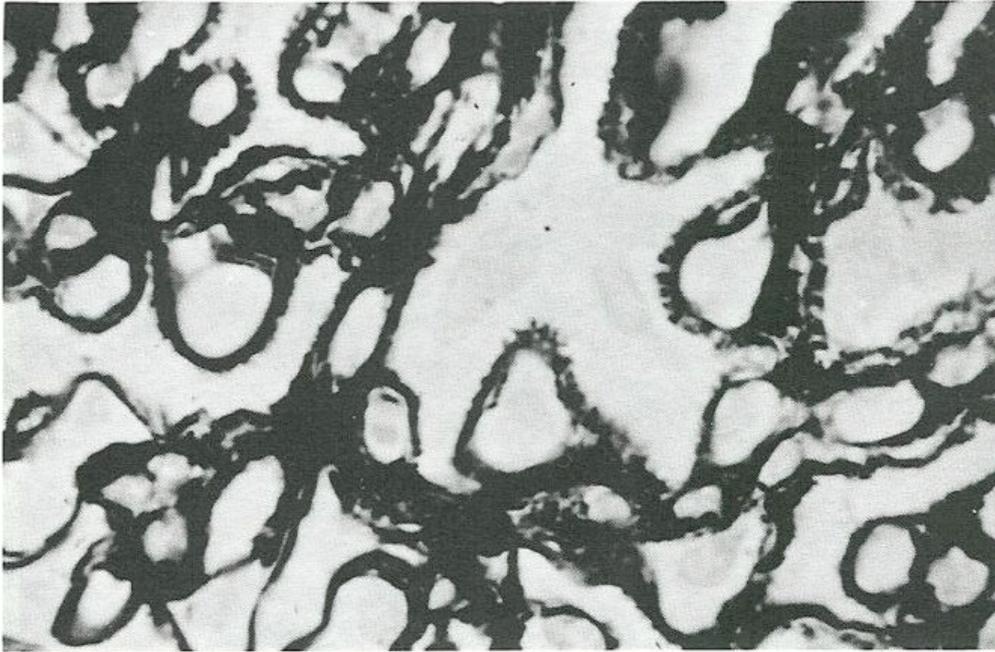
- 1 - Tubes
 - 2 - Appareil juxta-glomérulaire
 - 3 - Capsule de Bowman
 - 4 - Espace urinaire
 - 5 - Pôle vasculaire
 - 6 - Anses capillaires glomérulaires
 - 7 - Cellule endothéliale
 - 8 - Cellule épithéliale
 - 9 - Axe mésangial
- (Coloration: PAS)

Fusion des pédicelles en microscopie électronique



Fusion des pédicelles en microscopie électronique

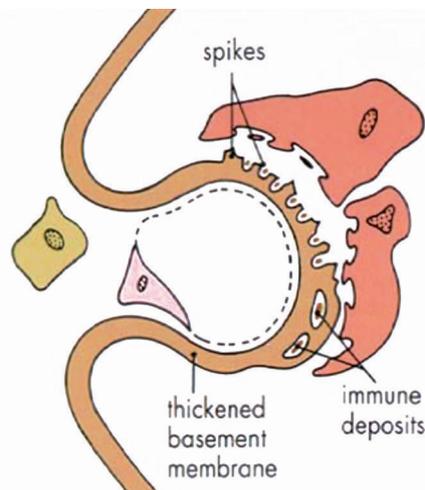


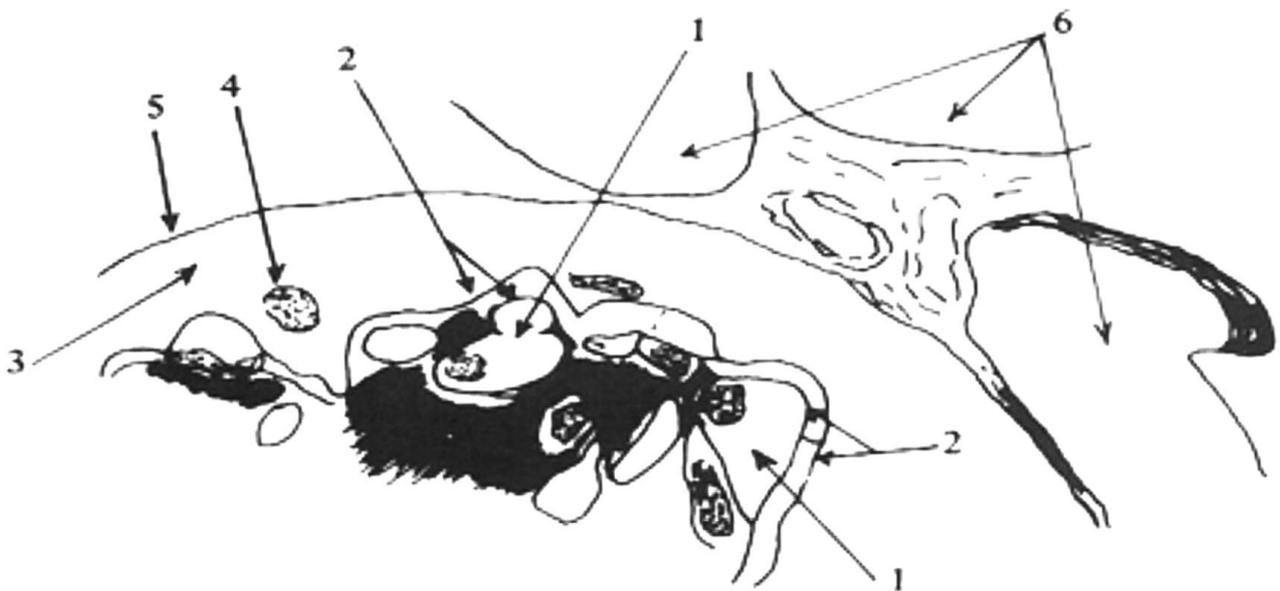
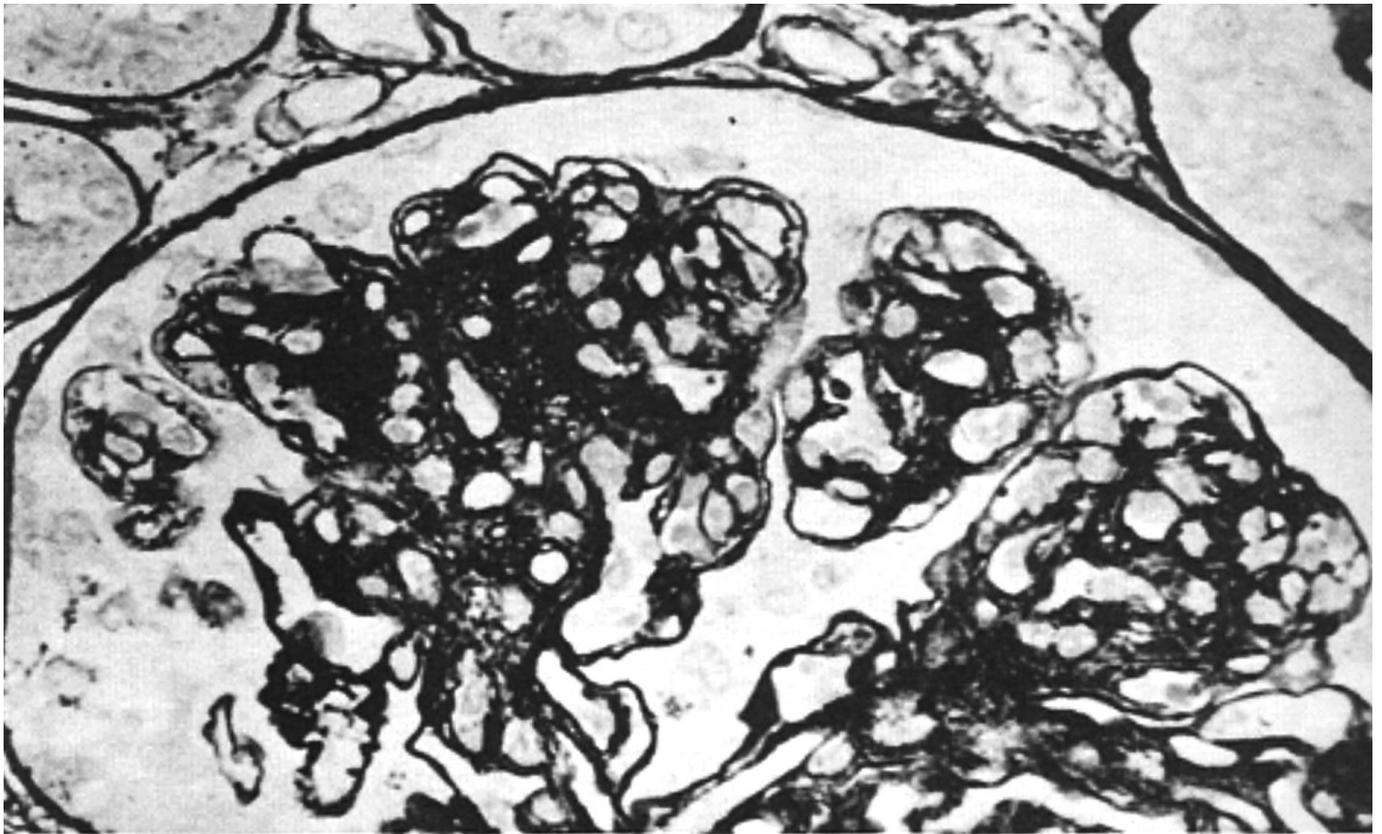


**GLOMÉRULONÉPHRITE
EXTRA-MEMBRANEUSE**

- 1 - Espace urinaire
- 2 - Cellule endothéliale
- 3 - Capillaire
- 4 - Massues sur le versant externe de la membrane basale
- 5 - Noyaux de cellules épithéliales
(Coloration: imprégnation argentique)

Schéma des lésions de GEM

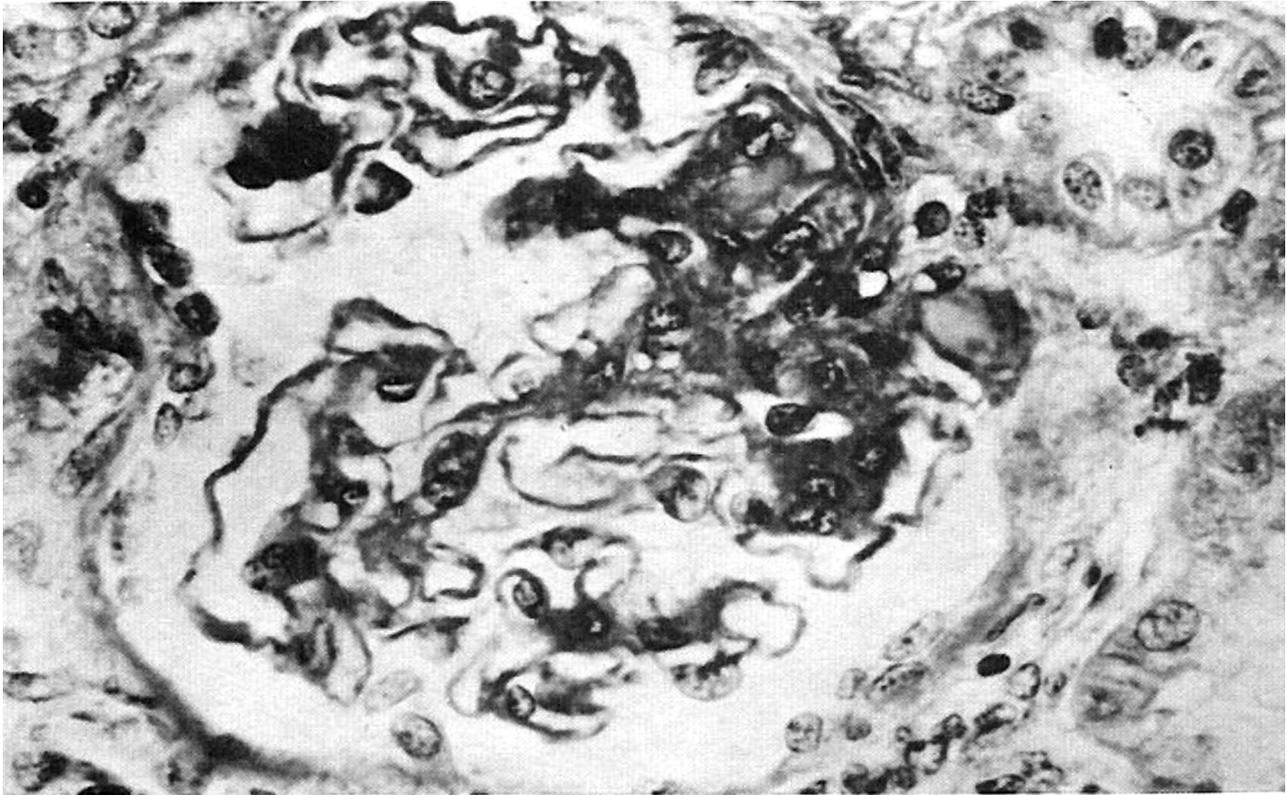




**GLOMÉRULONÉPHRITE MEMBRANO-PROLIFÉRATIVE
À DÉPÔTS SOUS-ENDOTHÉLIAUX
TYPE I (DOUBLES CONTOURS)**

- 1 - Anse capillaire glomérulaire (en noir: hypertrophie de la matrice mésangiale)
- 2 - Membrane basale dédoublée de cette anse
- 3 - Espace urinaire
- 4 - Cellule épithéliale (podocyte)
- 5 - Capsule de Bowman
- 6 - Tubes

(Coloration: imprégnation argentique)



**GLOMÉRULONÉPHRITE SEGMENTAIRE
(ET FOCALE)**

- 1 - Capsule de Bowman
 - 2 - Espace urinaire
 - 3 - Cellules épithéliales recouvrant la face interne de la capsule de Bowman
 - 4 - Capillaires supportés par un axe mésangial peu modifié
 - 5 - Capillaires autour d'un axe mésangial épaissi et scléreux
 - 6 - Tubes
- (Coloration: trichrome de Masson)

NEPHROPATHIES A MEDIATION IMMUNE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les caractéristiques immunologiques du glomérule.
- 2- Préciser le rôle des anticorps dans les maladies rénales.
- 3- Préciser le rôle des complexes immuns dans les maladies rénales à médiation immune.
- 4- Indiquer les mécanismes lésionnels impliqués dans les néphropathies à médiation immune.

La cause des maladies rénales à médiation immunitaire est liée à la présence d'un stimulus antigénique qui va déclencher la réponse immune. Ces stimuli sont en rapport avec des antigènes dont la liste est longue et probablement non définitive. Ainsi, les antigènes sont classés en type rénal ou extra rénal (en fonction de leur origine tissulaire) ou en soi ou non-soi. Mais souvent l'antigène responsable est inconnu.

1. PATHOGÉNIE :

Pour être responsable d'une maladie à médiation immune, l'antigène doit se localiser au niveau du rein et susciter une réponse inflammatoire locale. Certains antigènes d'origine extra rénale nécessitent un mécanisme de dépôt ou d'implantation dans le rein.

Ces antigènes peuvent se trouver sous forme de complexes immuns circulants, associés à des anticorps spécifiques (Ac) et selon leurs caractéristiques physicochimiques (charge, masse, etc.), ils vont se déposer dans des sites différents. Ainsi, le glomérule (Fig 1) est un peloton d'anses capillaires qui s'enroulent autour d'une structure de soutien, le mésangium, matrice contenant essentiellement des constituants semblables à ceux de la membrane basale. Des cellules mésangiales, cellules douées de propriétés phagocytaires et ayant des Récepteurs Fc gamma membranaires sont engluées dans cette matrice.

La paroi capillaire est constituée de 3 couches : l'endothélium réalisant une couche discontinue, la membrane basale faite essentiellement de laminine, de protéoglycanes et de collagène type IV enfin l'épithélium formé de volumineuses cellules, les podocytes possédant de longs prolongements cytoplasmiques, les pédicelles et des récepteurs membranaires CR1 des fractions C3 b et C3 bi du complément.

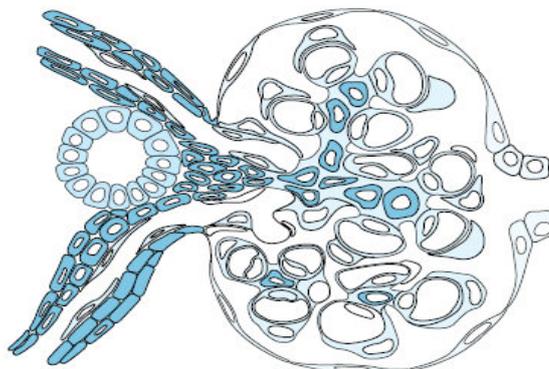


Figure 1 : glomérule rénal

Dans la maladie de Berger, les complexes immuns (CI) contiennent des IgA et se localisent préférentiellement dans le mésangium en raison des dimensions imposantes des IgA. Les complexes immuns avec des antigènes bactériens et des IgG ont une taille plus petite et se retrouvent à l'intérieur de la MBG ou sur le versant épithélial.

Une fois localisés, les complexes immuns entraînent et entretiennent des lésions inflammatoires par l'intermédiaire d'un ou plusieurs types de réactions immunitaires. (V.Tableau 1)

Les types les plus rares sont ceux en rapport avec des réactions à médiation IgE ou à des déficits en complément. Le tableau histopathologique dépend du siège et du type de la réponse immune.

2. MALADIE RÉNALE PAR HYPERSENSIBILITÉ (HS) DE TYPE I À IGE :

La réponse immunitaire est déclenchée lorsque des lymphocytes T reconnaissent des allergènes spécifiques et libèrent des cytokines de type 2 : IL4 et IL5, augmentant la production d'IgE et d'éosinophiles (PNE) et activant les mastocytes et les basophiles.

La sensibilisation des mastocytes par des IgE et par la suite la fixation des allergènes a pour conséquence la libération d'amines vasoactives et de médiateurs néoformés (Prostaglandines et leucotriènes) ainsi que des cytokines.

Les effets sont un vasospasme, une coagulation médiée par les plaquettes avec thrombose et dépôt de fibrine.

Dans certaines maladies rénales inflammatoires, on observe des dépôts d'IgE et des infiltrats de PNE, en particulier dans la maladie rénale tubulo-interstitielle due aux pénicillines, en particulier la méthicilline qui est associée à une hyper éosinophilie, à une infiltration rénale à PNE à des dépôts d'IgE, à une bonne réponse aux corticoïdes et à une amélioration rapide après arrêt de médicament responsable.

3. MALADIE RÉNALE À ANTICORPS CYTOTOXIQUES (HS TYPE II)

3.1 LE SYNDROME DE GOOD PASTURE en est le prototype. La lésion rénale est causée par le dépôt des Ac spécifiques du collagène IV de la MBG. Le complexe immunitaire formé in situ active le complément par la voie classique. Ceci aboutit à la formation du complexe d'attaque membranaire qui va créer des canaux lytiques dans la membrane. D'autre part, les fractions activées du complément comme les composants C3a, C4a et C5a vont avoir des propriétés pro-inflammatoires et chimiotactiques. L'afflux de polynucléaires et autres cellules inflammatoires possédant les récepteurs de ces fractions du complément se traduit par une libération de radicaux libres, d'anion superoxyde, d'enzymes protéolytiques et de médiateurs inflammatoires. Tout ceci aboutit à la création de lésions supplémentaires ainsi qu'à l'implication des plaquettes et à une activation du système de la coagulation avec dépôt de fibrine.

Ainsi dans ce type de pathologie, les Ac cytotoxiques se localisent le long de la MBG selon une distribution linéaire (cf. cours explorations immunologiques) semblable à celle du complément.

L'histopathologie est caractérisée par une destruction nécrosante de l'architecture glomérulaire et le dépôt de fibrine en croissants.

3.2 LES ANCA (anticorps anti cytoplasme des polynucléaires) provoquent aussi une maladie rénale médiée par les Ac cytotoxiques, en effet ces auto-anticorps jouent un rôle dans la granulomatose de Wegener et dans d'autres vascularites. Les ANCA reconnaissent des composants spécifiques comme l'élastase, la myéloperoxydase, la protéinase 3, la BPI, la lactoferrine, le lysozyme. Et bien que les événements qui initient leur production sont inconnus, il est concevable que les ANCA activent les polynucléaires neutrophiles (PNN). Ainsi, il y a une augmentation du nombre d'intégrines membranaires, entraînant le laminage et la migration de ces cellules le long de l'endothélium vasculaire du rein et d'autres organes. L'adhésion des PNN aux cellules endothéliales provoque aussi l'activation de ces dernières avec augmentation de l'expression des molécules ICAM qui vont ainsi renforcer le lien entre ces cellules, donnant lieu à une production de radicaux libres, d'enzymes, une activation des Lc T avec libération de cytokines et de chimiokines avec lésions des cellules endothéliales.

L'endothélium vasculaire est particulièrement vulnérable aux agressions. Malgré le fait que des dépôts d'Ig soient rarement mis en évidence, il a été suggéré que la ANCA complexée à la protéinase 3 ou à la MPO se lierait à l'endothélium le long de la MBG en raison de la charge électrique cationique de ces auto-antigènes. Le dépôt des complexes immunitaires ANCA-Ag le long de la MBG initie et propage les lésions médiées par les ANCA. L'analyse histopathologique de la granulomatose de Wegener met en évidence une GN nécrosante à croissants rapidement progressive (GNRP) et des granulomes à Lc T dans les reins et les voies respiratoires. L'activation des PNN par les ANCA peut être impliquée dans la pathogénie des GN nécrosantes idiopathiques et des GNRP sans atteinte respiratoire et dans la polyangéite microscopique, une forme fréquente de vascularite rénale sans granulome ni dépôt d'Ig.

Tableau I

Type de réaction immune	Néphropathie associée	Antigène ou étiologie	Ig	Complément	fibrine
Cytotoxique (hypersensibilité type II)	Néphropathie anti MBG	MBG	Linéaire MBG	Linéaire ou absent	extracapillaire
####	Néphropathie anti MBT	Antigène tubulaire	Linéaire MBT	Linéaire le long MBT	
####	GN de Wegener	Cytoplasme des PN			
Complexes immuns type III	GN à complexes immuns (post strepto, maladie sérique LES)	Divers exogènes et endogènes	En amas dans les parois capillaires ou l'interstitium	En amas capillaires ou interstitium	minime
Hypersensibilité retardée	Rejet chronique d'allogreffe GN chronique	Antigènes HLA classe II	Granulaire diffus	Granulaire diffus	Vasculaire
		Ag rénaux	Variable	Variable	Vasculaire
Médiation par IgE	Néphropathie tubulointerstitielle	Divers (ex.pénicilline)	Interstitiel		
Activation directe du complément (voie alterne)	GN membrano-proliférative	CI, C3Nef	Parfois IgG (mésangium)	C3 sous endothélial ou intramembraneux	rare
Déficit congénital en Complément	Syndrome apparenté au lupus	Déficit en C2	Focal et mésangial	Focal et mésangial	
####	SHU	Déficit en facteur H	Nécrose ischémique thrombotique		

GN : glomérulonéphrite MBG membrane basale glomérulaire MBT : membrane basale tubulaire
SHU : syndrome hémolytique et urémique

4. MALADIE RÉNALE MÉDIÉE PAR LES COMPLEXES IMMUNS (TYPE III)

Les complexes immuns se localisent dans le mésangium, dans la paroi des capillaires glomérulaires et dans l'interstitium rénal et peuvent être mis en évidence dans la circulation sanguine. La biopsie rénale montre la présence d'Ac et de complément dans ces sites avec aspect bosselé, granuleux et irrégulier.

Les mécanismes peuvent être analogues à ceux vus au cours de la maladie sérique expérimentale où l'injection d'une forte dose de protéine hétérologue chez l'animal induit la formation de complexes immuns circulants. Lorsqu'ils atteignent une taille importante, ils sont susceptibles de se déposer dans des sites comme le mésangium et les parois capillaires glomérulaires (v. Fig 2).

Des molécules endogènes et exogènes très variées peuvent jouer le rôle d'antigènes lors de la formation de ces complexes immuns. C'est ainsi que dans la néphropathie lupique, les complexes sont formés d'ADN-Ac anti ADN et dans la GNA post streptococcique, ce sont les antigènes des parois streptococciques qui assurent la base des complexes.

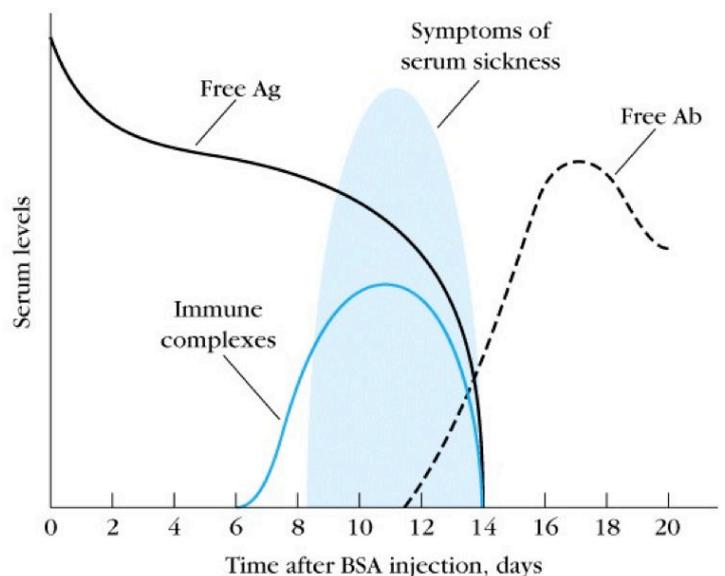


Figure 2 : Maladie sérique expérimentale

Certains facteurs favorisent le dépôt des complexes immuns et leur pathogénicité :

Ce sont la taille, la forme, la charge électrique, la classe et l'affinité de l'anticorps, les conditions hémodynamiques, la libération d'amines vasoactives augmentant la perméabilité vasculaire, la présence de récepteurs CR1 sur les cellules épithéliales glomérulaires et de récepteurs Fc gamma sur les cellules interstitielles et mésangiales ainsi que la capacité de l'organisme à assurer la clairance de ces complexes immuns, cette capacité étant tributaire entre autres du système complémentaire.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Les CI sont déposés dans la paroi capillaire glomérulaire, surtout au niveau sous-épithélial. La localisation des CI avec activation du Complément est à la base de la pathogénie de la GNRP.

En pratique on peut observer tous les tableaux histopathologiques : lésions minimales, GN mésangioproliférative, GNEM, membranoproliférative, mésangiocapillaire et rapidement progressive.

5. MALADIE RÉNALE À IMMUNITÉ CELLULAIRE (HS DE TYPE IV)

Le cas typique est l'allogreffe rénale où l'activité cytotoxique des Lc TCD8 et d'autres cellules est induite par les cytokines des T helper reconnaissant les alloantigènes (cf. cours immunologie greffe rénale).

La maladie rénale à immunité cellulaire semble jouer un rôle dans la GN chronique post streptococcique. Les Lc stimulés par l'exposition aux Ag de paroi streptococcique peuvent avoir une réaction croisée avec des Ag glomérulaires provoquant une apoptose progressive et une sclérose du parenchyme rénal.

6. MALADIE RÉNALE DIRECTEMENT MÉDIÉE PAR LE COMPLÉMENT :

La lésion rénale peut survenir en l'absence apparente d'Ag et d'Ac. Le C3 et la properdine se déposent dans le mésangium et la paroi du capillaire glomérulaire. Le mécanisme exact est obscur, mais environ la moitié des malades qui ont une néphropathie associée à des dépôts de C3 ont un auto-anticorps IgG (C3 nef) qui est dirigé contre la C3 convertase de la voie alterne et qui la stabilise et augmente sa demi-vie.

Cette convertase stabilisée va agir sur le C3 pour le cliver en C3a et C3b. Ce dernier peut se déposer dans le mésangium, dans les zones sous – endothéliales ou sur les récepteurs CR1 à l'intérieur des parois capillaires, provoquant des lésions inflammatoires locales.

L'activation directe du complément entraîne une néphropathie caractérisée par une prolifération d'éléments cellulaires à l'intérieur des glomérules rénaux et un épaississement de la paroi capillaire. Ces altérations identifiées sur les coupes histologiques correspondent à la GN membrano-proliférative type I ou II ou III.

Le type I est caractérisé par le dépôt de C3, principalement dans les zones sous endothéliales le long de la paroi capillaire, le type II est surtout associé à des dépôts denses intra membraneux. Le type III emprunte des aspects des types I et II.

LES GLOMERULONEPHRITES AIGUES (GNA) POST INFECTIEUSES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir la GNA post infectieuse.
2. Citer les éléments du syndrome néphritique aigu.
3. Reconnaître la physiopathologie des œdèmes.
4. Poser le diagnostic de GNA post infectieuse commune en se basant sur des arguments cliniques et biologiques.
5. Spécifier les indications de la ponction biopsie rénale (PBR) devant un patient qui présente une GNA post infectieuse.
6. Citer les éléments de surveillance de la GNA
7. Evaluer le pronostic de la GNA
8. Etablir la stratégie thérapeutique des GNA post infectieuses.

Connaissances prérequis

Sont considérés pré-requis: l'examen clinique et les examens complémentaires en néphrologie

DEFINITION – INTRODUCTION

Les GNA post infectieuses sont définies par une inflammation aiguë exsudative non suppurative des capillaires glomérulaires des 2 reins.

Elles ont en commun le fait de survenir au décours d'infections, d'avoir une pathogénie par complexes immuns et d'être potentiellement curables grâce au traitement anti-infectieux.

Elles sont caractérisées :

- **Cliniquement** par l'apparition après un intervalle libre de 1 à 2 semaines d'un syndrome néphritique aigu (SNA) associant au complet : une oligurie, une hématurie, une protéinurie, une hypertension artérielle, des œdèmes et une insuffisance rénale.
- **Histologiquement**, par une prolifération endocapillaire associée à un afflux de polynucléaires en intraglomérulaire.

Dans leurs formes communes, leur évolution se fait généralement vers la guérison sans séquelles. Dans les formes associées à une prolifération extracapillaire, le tableau est plus bruyant et l'évolution vers l'insuffisance rénale (IR) est fréquente.

Son meilleur traitement reste préventif.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

1-1 INCIDENCE/PRÉVALENCE :

Son incidence est difficile à établir du fait de la fréquence des formes insidieuses : 4 à 19 fois plus fréquentes. L'incidence des GNA a considérablement diminué dans les pays industrialisés, mais elle reste importante dans les pays sous-développés ou en voie de développement.

- Dans les pays en développement, l'incidence est d'environ 24,3 cas pour 100 000 personnes-années chez les adultes et 2 cas pour 100 000 personnes-années chez les enfants
- Dans les pays développés, la prévalence chez les adultes et les enfants est de 6 et 0,3 cas pour 100 000 personnes-années, respectivement.
- En Tunisie, elle représente 10 % des néphropathies glomérulaires (NG) de l'enfant et 16 % des NG de l'adulte qui ont été biopsiées.

Elle s'observe fréquemment quand les conditions d'hygiène sont médiocres en particulier en cas d'infections cutanées (gales, impétigo...).

Les GNA post infectieuses surviennent sous forme épidémique ou sporadique :

- Épidémique notamment pendant les périodes de guerre et au cours des catastrophes naturelles.
- Sporadiques avec 2 pics/an (automne et printemps) correspondant à la recrudescence des infections oropharyngées. En effet les formes secondaires aux infections rhinopharyngées prédominent en hiver et au printemps alors que les atteintes secondaires aux infections cutanées se voient plus fréquemment en été.

1-2 ÂGE ET SEXE :

Elle peut s'observer à tous les âges, mais elle est fréquente chez l'enfant entre 2 et 12 ans. Elle a une prédominance masculine avec un sexe-ratio de 2/1.

1-3 AGENT PATHOGÈNE :

Le streptocoque bêta hémolytique du groupe A, est le plus fréquemment incriminé. Les souches les plus néphritogènes sont : 12-25-49.

2. PHYSIOPATHOLOGIE (VOIR ANNEXE 1)

2.1 MÉCANISME DES LÉSIONS GLOMÉRULAIRES :

Type de description : GNA post streptococcique

La physiopathologie de la GNA post streptococcique fait appel à un mécanisme immunologique consécutif à la mise en circulation de complexes immuns comme en témoigne la similitude avec la maladie sérique expérimentale.

Les principaux arguments en faveur de cette hypothèse sont :

- L'existence d'un intervalle libre entre l'infection et le début de la néphropathie.
- La présence de complexes immuns circulants (CIC) chez 2/3 des patients durant la première semaine de la maladie
- La baisse transitoire du complément
- La mise en évidence en IF de dépôts immuns glomérulaires.

2.2.1 NÉPHRITOGÉNÉICITÉ STREPTOCOCCIQUE:

Elle est due :

- à un mimétisme moléculaire entre les fractions des streptocoques et les composants structuraux du rein
- Au développement d'une réaction auto-immune
- A la liaison plasminogène/plasmine par les protéines de surface des streptocoques
- A la formation des complexes immuns comprenant des antigènes streptococciques dans le glomérule

2.2.2 RÔLE DU COMPLÉMENT :

L'immunité humorale joue un rôle clé dans la pathogénie des lésions rénales. La voie d'activation du complément prédominante est la voie alterne. L'activation du complément conduit au composant terminal C5b-9 ou complexe d'attaque membranaire qui est capable d'altérer l'intégrité de la membrane basale glomérulaire.

2.2.3 RÔLE DES CELLULES :

La GNA post streptococcique est caractérisée par une hypercellularité glomérulaire diffuse résultant de l'accumulation des leucocytes, de la prolifération des cellules endothéliales et de l'expansion de la matrice mésangiale.

2.2 MÉCANISME DES MANIFESTATIONS CLINIQUES :

Les manifestations cliniques sont le résultat direct ou indirect de la réponse inflammatoire dont le degré détermine la sévérité des symptômes et des signes cliniques.

Cette réponse inflammatoire est initiée par la stimulation infectieuse qui aboutit à la formation de complexes immuns qui sont soit préformés dans la circulation sanguine et trappés par la suite au niveau des glomérules, soit formés in situ.

L'inflammation glomérulaire réduit la filtration glomérulaire sans diminuer le débit sanguin rénal. La réduction du débit de filtration glomérulaire avec préservation des fonctions tubulaires entraîne une augmentation de la réabsorption hydrosodée avec oligurie et œdème.

L'hypertension artérielle est multifactorielle, mais elle est due principalement à la rétention hydrosodée et à moindre degré à l'activation du système rénine angiotensine.

3. ÉTUDE CLINIQUE

Type de description : "GNA post streptococcique du grand enfant "

3.1. SYMPTOMATOLOGIE

3.1.1. SIGNES CLINIQUES

a. Début

- Il est le plus souvent insidieux et progressif survenant après un intervalle libre de 10 à 20 j après une infection, le plus souvent une angine. L'enfant est asthénique, anorexique, ayant une fièvre modérée et des œdèmes palpébraux.
- Le début peut être parfois brutal par une hématurie macroscopique, des œdèmes voire une complication (des convulsions ou un œdème aigu du poumon).

b. Phase d'état

En quelques jours, la triade classique se constitue :

b.1. Les œdèmes

Ils sont constatés dans plus de 80 % des cas. Ils sont de type rénal c'est-à-dire, blancs, mous, gardant le godet, indolores, bilatéraux et déclives. Ils ont une intensité variable et peuvent être localisés ou généralisés donnant un tableau d'anasarque.

b.2. syndrome urinaire

- L'oligurie est habituelle alors que l'anurie est rare et de courte durée.
- L'hématurie macroscopique représente le premier signe de la maladie dans 40 à 70 % des cas. Les urines sont franchement rouges ou brunes ayant un aspect " bouillon sale " ou " Coca Cola ". Cette hématurie a les caractères d'une hématurie néphrologique.
- L'analyse des urines aux bandelettes réactives retrouve une hématurie abondante et une protéinurie.

b.3. HTA

Elle est constamment présente pendant la phase aiguë systolo-diastolique légère à modérée. Son absence doit faire reconsidérer le diagnostic.

Une HTA sévère peut se voir, ses complications peuvent mettre en jeu le pronostic vital ; l'enfant peut se plaindre de manifestations encéphaliques à type de céphalées, de somnolence, de confusion mentale ou de convulsions.

Dans tous les cas, l'examen clinique doit être complet à la recherche d'un foyer infectieux (en règle absent à ce stade), d'un souffle cardiaque et de signes de surcharge en particulier pulmonaires.

3.1.2. SIGNES BIOLOGIQUES

a. Les urines :

L'étude du sédiment urinaire trouve :

- Protéinurie : dans 50 % des cas, elle est modérée et inférieure à 0,5 g/24H. Elle dépasse rarement les 3 g/24 H et elle est non sélective.
- Hématurie : le plus souvent macroscopique, mais être microscopique. Elle est constituée de cylindres hématiques témoignant de l'origine glomérulaire de l'hématurie.
- L'ionogramme urinaire montre :
 - Natriurèse basse avec Na/K urinaire < 1
 - Urée urinaire élevée avec urée urinaire/urée plasmatique > 10

b. Dans le sang

b.1. Bilan rénal, électrolytique et inflammatoire

L'augmentation de l'azotémie et de la créatininémie est fréquente, mais le plus souvent modérée.

La natrémie est normale, parfois légèrement diminuée.

L'électrophorèse des protides sériques montre rarement un syndrome néphrotique modéré, transitoire et sans perturbations lipidiques associées.

On peut observer une hyperleucocytose, une VS accélérée et une augmentation de la CRP rentrant dans le cadre d'un syndrome inflammatoire.

b.2. Bilan témoignant de l'infection streptococcique

La culture du prélèvement de gorge peut isoler le streptocoque bêta hémolytique du groupe A. L'augmentation des ASLO > 250 U/ml se voit dans 70 % des cas. En fait, c'est l'augmentation du taux entre 2 prélèvements faits à 1 ou 2 semaines d'intervalle qui est plus évocatrice d'une infection récente. Sont plus spécifiques, l'augmentation des Anticorps anti-zymogène.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

En cas d'infection cutanée, il y a peu de réponses des ASLO d'où l'intérêt de doser les anti-désoxyribonucléases B encore appelées anti DNase B, qui seront élevés dans plus de 90 % des cas.

L'immunité contre la protéine M du streptocoque est spécifique et durable, ce qui explique la rareté des rechutes de la maladie.

b.3. Perturbations immunologiques

- Le complément sérique hémolytique total (CH50) et la fraction C3 sont constamment diminués à la phase aiguë de la maladie. Les composants initiaux (C2, C4 et C1q) sont inconstamment diminués, ce qui témoigne d'une activation du complément préférentiellement par la voie alterne. L'absence de la baisse du complément durant la phase aiguë doit faire reconsidérer le diagnostic.
- CIC et Cryoglobulinémie sont fréquemment positifs au cours de la phase aiguë de la GNA.

3.1.3. SIGNES RADIOLOGIQUES

a. Radio thorax : peut montrer une surcharge vasculaire et pulmonaire ou la présence d'un émoussement des culs de sac pleuraux.

b. AUSP : montre des reins de taille normale.

c. Échographie rénale : elle confirme la taille normale des reins et montre que leur différenciation corticosinusale est conservée.

3.1.4. LA BIOPSIE RÉNALE

- Devant cette forme typique de GNA post infectieuse, il n'y a aucune indication à faire une PBR chez l'enfant.
- La PBR sera indiquée chez l'adulte chaque fois que le tableau de GNA est atypique (présence de signes extrarénaux, IR rapidement progressive ou évolution inhabituelle sur le plan clinique et/ou biologique).

Dans tous les cas, des précautions doivent être prises avant, pendant et après sa réalisation. Si elle est faite, elle montre :

a- Microscopie optique.

- Prolifération endocapillaire avec hypercellularité impliquant les cellules endothéliales et mésangiales.
- Réaction exsudative faite d'œdème et d'infiltration par des polynucléaires occupant les lumières capillaires.
- Dépôts fibrinoïdes appelés " humps " situés sur le versant externe de la membrane basale glomérulaire, de forme triangulaire en chapeau de gendarme et de couleur rougeâtre à la coloration au trichrome. Ces " humps " ne sont pas pathognomoniques, mais très évocateurs de la GNA post infectieuse.

b- Immunofluorescence

Elle met en évidence des dépôts granulaires d'Ig G et de C3 (rarement C1q et C4) le long de la paroi des capillaires glomérulaires et dans le mésangium donnant un aspect en ciel étoilé.

c- Microscopie électronique (n'est pas de pratique systématique)

On voit des nodules électroniquement denses en forme de massue et qui correspondent aux " humps " observés en microscopie optique.

3.2. ÉVOLUTION

3.2.1. ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE

a. Cliniques : représentés par les paramètres de la pancarte à savoir la diurèse, le poids, le rythme respiratoire, la TA, la FC, la température et l'examen des urines aux bandelettes réactives (Protéinurie et hématurie).

b. Biologiques : dosage de la Protéinurie des 24 h, hématurie (HLM ou ECBU), fonction rénale : créatininémie, Complément sérique (hémolytique total et ses fractions).

3.2.2. ÉVOLUTION IMMÉDIATE

Presque constamment, avec des mesures thérapeutiques appropriées, l'évolution immédiate est favorable. En effet, les signes cliniques essentiels s'estompent en une semaine : la diurèse augmente, les œdèmes diminuent, l'hématurie macroscopique devient microscopique et la pression artérielle se normalise.

Le taux de créatininémie se normalise rapidement.

Le complément sérique se normalise à la 8^e semaine (s'il reste bas au-delà de la 8^e semaine, le diagnostic de GNA post infectieuse doit être révisé).

La protéinurie disparaît en premier en quelques semaines alors que l'hématurie microscopique peut mettre 6 mois à 1 an pour disparaître.

3.2.3. ÉVOLUTION À LONG TERME

La guérison complète ne peut être affirmée qu'après 1 an du début de la maladie avec disparition de la protéinurie et de l'hématurie. Si la biopsie rénale est refaite, elle montrerait une restitution « *Ad Integrum* » du parenchyme rénal. Le pronostic lointain est bon dans cette forme typique de l'enfant.

Les facteurs de mauvais pronostic sont : l'existence d'un SN au début de la maladie, l'intensité des lésions exsudatives à la PBR et la présence de humps.

4. FORMES CLINIQUES

4.1. FORMES SYMPTOMATIQUES

4.1.1. FORMES FRUSTES

Elles sont fréquentes et passent souvent inaperçues. Elles sont limitées aux seules anomalies urinaires à savoir l'hématurie et la protéinurie. Le diagnostic est évoqué lors d'un examen systématique des urines au décours d'une angine. Ces formes requièrent la même attitude et la même surveillance que la forme typique.

4.1.2. FORMES HÉMATURIQUES

L'hématurie macroscopique est isolée, la présence de cylindres hématiques oriente vers l'origine glomérulaire. Le diagnostic repose sur la notion d'intervalle libre entre l'épisode infectieux et l'hématurie, l'hypocomplémentémie et l'histologie rénale qui confirme le diagnostic en éliminant entre autres, une néphropathie à dépôts mésangiaux d'Ig A.

4.2. LA GNA MALIGNE

Elle se voit chez l'enfant et parfois chez l'adulte. Le tableau clinique est alarmant, il est celui d'une glomérulonéphrite rapidement progressive, souvent oligoanurique. L'existence d'une oligoanurie, d'un SN ou d'une IR persistante au delà de 8 – 10 jours imposent une PBR qui aura un triple intérêt :

- Diagnostic : en montrant en plus des éléments déjà décrits, une prolifération extracapillaire avec formation de croissants épithéliaux.
- Pronostic : qui dépend du nombre de glomérules intéressés par la prolifération extracapillaire.
- Thérapeutique : puisqu'en plus du traitement anti-infectieux, ces formes nécessitent pour la plupart des auteurs un traitement corticoïde et immunosuppresseur souvent lourd associé ou non à des séances d'échanges plasmatiques.

4.3. FORMES SELON LE TERRAIN

4.3.1. FORME DU NOURRISSON

La GNA est rare avant 2 ans et son diagnostic est parfois difficile. Ces formes sont particulières par le risque important d'encéphalopathie hypertensive avec risque de convulsions et d'accident vasculaire cérébral.

4.3.2. FORME DE L'ADULTE

La GNA étant moins fréquente que chez l'enfant, la PBR sera faite systématiquement afin d'éliminer une NG chronique à début aigu.

4.3.3. FORME DU SUJET ÂGÉ

Ces formes sont graves en raison d'une mauvaise tolérance cardiaque, de la rétention hydrosodée et de l'HTA.

4.3.4. FORME DE LA FEMME ENCEINTE

La GNA risque d'être confondue avec une néphropathie gravidique. Le pronostic foetal est souvent grave.

4.3.5. FORME DU TRANSPLANTÉ RÉNAL

Elle est rare et pose le problème du diagnostic d'une GN chez un greffé d'où l'intérêt de la PBR.

4.4. FORMES ÉTIOLOGIQUES

4.4.1. SELON L'AGENT INFECTIEUX

L'agent infectieux peut être : bactérien (staphylocoques, salmonella, brucella), viral (CMV, virus coxsackie, MNI, varicelle ou oreillons) ou parasitaire (plasmodium falciparum, toxoplasma Gondii).

4.4.2. SELON LA LOCALISATION DE L'INFECTION

Le plus souvent une angine, mais aussi une scarlatine, une sinusite, une rhinopharyngite, une otite ou une pyodermite.

Deux affections méritent d'être plus analysées :

a. GNA des endocardites infectieuses aiguës

Survient souvent quand le diagnostic d'endocardite et donc le traitement sont établis tardivement. Il existe le plus souvent une hypocomplémentémie portant sur le CH50, C3 et C4. L'aspect histologique, correspond habituellement à une GN proliférative segmentaire et focale. Le traitement antibiotique approprié entraîne la disparition de l'atteinte rénale.

b. Suppurations et abcès profonds

Tels que : abcès du poumon, suppurations intra abdominales et pontage artériel infecté.

Les hémocultures sont le plus souvent négatives. L'éradication de l'infection n'entraîne pas constamment la guérison de l'atteinte rénale.

4.5. GNA SURAJOUTÉE A D'AUTRES GNC

Peuvent se voir au cours de la maladie de Berger ou du diabète (d'où l'intérêt de la PBR chaque fois que le tableau n'est pas celui d'une néphropathie diabétique).

5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

5.1. DEVANT UNE HEMATURIE MACROSCOPIQUE ISOLÉE

5.1.1. CAUSES UROLOGIQUES

L'hématurie est dans ce cas de type urologique.

L'AUSP, l'échographie et l'UIV permettent de poser le diagnostic.

5.1.2. DRÉPANOCYTOSE

Évoquée chez un patient originaire du Nord-Ouest et présentant une anémie. L'électrophorèse de l'hémoglobine permet de poser le diagnostic.

5.1.3. MALADIE DE BERGER

- **Cliniquement**, l'hématurie est typiquement macroscopique, récidivante et survenant quelques heures après le début d'une infection ORL (sans intervalle libre).
- **Histologiquement**, le rein peut être normal ou le siège d'une prolifération segmentaire et focale. L'IF permet de poser le diagnostic en montrant une fixation mésangiale diffuse du sérum anti-IgA.

5.1.4. LE SYNDROME D'ALPORT

C'est une affection héréditaire, sa transmission est probablement hétérogène, mais la majorité des familles atteintes a une transmission liée au chromosome X. Il s'agit d'une néphropathie hématuriante associée à une surdité de perception et des anomalies oculaires et qui évoluent lentement vers l'IRC. La ME lorsqu'elle est faite, permet de poser le diagnostic en montrant l'aspect feuilleté des MB.

5.2. DEVANT UN SYNDROME NÉPHRITIQUE AIGU

5.2.1. MALADIE DE BERGER

Qui peut se manifester par un syndrome néphritique aigu.

5.2.2. GN MEMBRANOPROLIFÉRATIVE (GNMP)

- Dans 1/3 des cas, elle se manifeste par un syndrome néphritique aigu qui est durable.
- L'hypocomplémentémie est fréquente, mais persistante ne se normalisant pas au delà de la huitième semaine.
- Il existe une anémie plus importante que ne le voudrait le degré de l'IR.
- Histologiquement, il existe une prolifération endocapillaire intéressant les cellules mésangiales avec un épaississement du tissu mesangial des anomalies des membranes basales glomérulaires.

5.2.3. GN EXTRACAPILLAIRES

Cliniquement, le syndrome néphritique est particulier par l'absence d'HTA et l'aggravation rapide et progressive de la fonction rénale. Devant ce tableau, la PBR doit être faite en urgence et le résultat doit être rapide vu son intérêt diagnostic, pronostic et thérapeutique.

La MO montre la présence d'une GN extracapillaire avec des croissants épithéliaux envahissant la chambre urinaire. Le pronostic est d'autant plus sévère que les croissants sont circonférentiels et touchant un nombre élevé de glomérules.

6. TRAITEMENT

6.1. LE TRAITEMENT PRÉVENTIF

Il repose sur :

- l'amélioration du niveau de vie des citoyens
- le rapprochement des centres de soins des citoyens
- et le traitement de toutes les infections précocement et par une antibiothérapie adaptée.

6.2. TRAITEMENT DE LA GNA COMMUNE

Le traitement de cette forme est purement symptomatique.

6.2.1. TRAITEMENT DES ŒDÈMES

- Repos au lit.
- Diminution des apports hydriques et régime sans sel (RSS) pendant la phase oligoanurique.
- Diurétiques en cas de surcharge importante en particulier pulmonaire.

Les plus utilisés sont les diurétiques de l'anse.

6.2.2. TRAITEMENT DE L'HTA

- Si le RSS est insuffisant, la priorité est aux diurétiques en particulier de l'anse (furosémide).
- En cas de besoin, d'autres antihypertenseurs peuvent être utilisés tels que les inhibiteurs calciques et les bêtabloquants.

6.2.3. TRAITEMENT DE L'INFECTION STREPTOCOCCIQUE

Par la Pénicilline G et en cas d'allergie par l'Érythromycine.

6.3. TRAITEMENT DES GN RAPIDEMENT PROGRESSIVES

Ces formes nécessitent le recours à l'EER durant la phase anurique.

Le traitement étiopathogénique est encore mal codifié. Il sera utilisé de façon intensive essentiellement dans les formes extracapillaires diffuses (croissants > 50 %) et surtout après avoir éliminé une infection évolutive (qu'il faudra traiter avant de démarrer tout traitement immunosuppresseur). Seront utilisés, bien souvent associés, compte tenu de la gravité de cette affection : les corticoïdes, les immunosuppresseurs notamment le cyclophosphamide et les échanges plasmatiques.

6.4. SCOLARITÉ ET VACCINATION

La scolarité peut être autorisée 4 à 6 semaines après l'épisode aigu.

En ce qui concerne la vaccination, il est prudent d'attendre 2 ans après la disparition des anomalies urinaires pour effectuer les vaccinations antitétaniques et antidiptériques.

7. CONCLUSION

La GNA a diminué dans notre pays, mais elle se voit encore surtout dans les milieux défavorisés. Elle succède le plus souvent à une infection streptococcique.

Elle se traduit cliniquement par un syndrome néphritique aigu, immunologiquement par une hypocomplémentémie qui est transitoire et histologiquement par une prolifération endocapillaire exsudative.

Dans sa forme commune, c'est une affection bénigne qui guérit sans séquelles. Le problème se pose pour la forme associée à une prolifération extracapillaire pourvoyeuse de séquelles anatomiques et d'insuffisance rénale. Son meilleur traitement reste préventif.

EVALUATION FORMATIVE

QCM 1 Au cours d'une GNA post angineuse typique de l'enfant :

- A- La guérison sans séquelles peut habituellement être affirmée après 1 mois d'évolution.
 - B- La PBR précoce est indispensable
 - C- Les lésions rénales habituelles sont les glomérules en « pain à cacheter »
 - D- Le streptocoque est le germe le plus souvent responsable
 - E- Il existe à la PBR une prolifération endocapillaire exsudative.
-

QCM 2 Le traitement habituel d'une GNA post streptococcique comporte :

- A- Corticothérapie
 - B- Réduction des boissons adaptée à la diurèse
 - C- Restriction sodée
 - D- Antibiothérapie par pénicilline ou macrolides
 - E- Diurétiques
-

QCM 3 En faveur d'une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique on retient :

- A- Délai de 2 à 3 jours après l'épisode infectieux initial.
 - B- HTA
 - C- Absence d'hématurie
 - D- Œdèmes
 - E- Abaissement du complément au-delà de 8 semaines.
-

QCM 4 Durant la phase aiguë d'une glomérulonéphrite aiguë post-streptococcique, le traitement comprend :

- A- Repos au lit
 - B- Amygdalectomie
 - C- Régime sans sel avec ou sans diurétiques
 - D- Vaccin anti-streptococcique
 - E- Corticoïdes
-

Cas clinique

Un patient âgé de 23 ans, est hospitalisé pour œdèmes des membres inférieurs apparus 3 jours plus tôt. Le premier jour, la diurèse est de 500 ml/24H, le poids est de 60 kg et la PA à 16/10 cm Hg.

A la biologie il a :

- Protéinurie à 1,6 g/24H
- Hématurie à 105/ml
- Créatininémie à 130 µmol/l
- Protidémie à 62 g/l
- Hématocrite à 37 %

Lors de sa sortie, après 15 jours d'hospitalisation, le poids est de 53 kg, la PA à 13/8 cm Hg, la diurèse à 1500 ml/24 H, la protéinurie à 0,5 g/24H, la créatininémie à 100 µmol/l et il persiste une hématurie microscopique.

Question 1 : Quelle hypothèse diagnostique formulez-vous ?

- A- Syndrome néphrotique impur
 - B- Glomérulonéphrite aiguë
 - C- Maladie de Berger
 - D- Néphrite tubulo-interstitielle aiguë
 - E- Poussée aiguë sur glomérulonéphrite chronique.
-

Question 2 : L'examen complémentaire le plus utile au diagnostic est :

A- UIV

C- Recherche de complexes immuns circulants

E- ECBU

B- Dosage du complément

D- Dosage pondéral des immunoglobulines plasmatiques

Question 3 : Ce patient a été traité par :

A- Corticoïdes

C- Diurétiques

E- Hémodialyse

B- Régime sans sel

D- Hypolipémiants

Réponses:
QCM 1 : D, E
QCM 2 : B, C, D, E
QCM 3 : B, D
QCM 4 : A, C
CAS CLINIQUE
Question 1 : B
Question 2 : B
Question 3 : B, C

LES SYNDROMES NEPHROTIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir le syndrome néphrotique (SN)
2. Distinguer les différences entre SN pur et impur et entre SN primitif et secondaire.
3. Expliquer les mécanismes de la protéinurie et de l'œdème.
4. Connaître les signes cliniques, biologiques et histologiques de la lésion glomérulaire minime.
5. Connaître les éléments de surveillance clinique et biologique du SN.
6. Rechercher les complications du SN.
7. Énumérer les principales glomérulonéphrites chroniques (GNC) primitives pouvant se compliquer de SN et dire schématiquement leurs modalités évolutives.
8. Connaître les principales étiologies du SN.
9. Citer les mesures hygiéno-diététiques à suivre chez un patient ayant un SN
10. Citer les différents traitements symptomatiques au cours des GNC
11. Prescrire un traitement étiopathogénique au cours des GNC
12. Rédiger l'ordonnance médicale d'un patient ayant un SN en rapport avec une lésion glomérulaire minime (LGM).
13. Connaître les indications du traitement étiopathogénique au cours des autres GNC (en dehors de la LGM).
14. Connaître les effets secondaires des principaux immunosuppresseurs utilisés au cours des GNC.

Connaissances prérequis

Sont considérés pré-requis : l'examen clinique et les examens complémentaires en néphrologie, la classification des néphropathies glomérulaires chroniques et leur traitement.

INTRODUCTION

Le syndrome néphrotique (SN) est une entité clinique de cause variable caractérisée par une protéinurie massive. Sa définition est biologique associant :

- Une protéinurie permanente $> 3 \text{ g}/24 \text{ h}/1,73 \text{ m}^2$ ou $> 0,25 \text{ g}/\text{mmol}$ de créatinine urinaire chez l'adulte et $> 50 \text{ mg}/\text{Kg}/24\text{H}$ chez l'enfant.
- Une hypoalbuminémie $< 30 \text{ g}/\text{l}$.
- Une hypoprotidémie $< 60 \text{ g}/\text{l}$.

Le SN traduit toujours une néphropathie glomérulaire. Le tableau clinique est dominé par les œdèmes et il existe souvent une hyperlipémie, mais ces deux éléments ne sont ni constants ni indispensables pour définir le SN.

Le SN est dit pur en l'absence d'hypertension artérielle (HTA), d'hématurie et d'insuffisance rénale organique. L'existence d'au moins un de ces trois éléments définit le SN impur.

Le SN est dit primitif quand l'atteinte rénale est isolée. Il est dit secondaire lorsqu'une cause est responsable de l'atteinte rénale.

Le SN se rencontre à tous les âges. La néphrose représentant les lésions de lésion glomérulaire minime, hyalinose segmentaire et focale et prolifération mésangiale diffuse, est fréquente avant 16 ans où elle représente 70 % des SN ; elle est quasi exclusive entre 3 et 12 ans et sa fréquence va diminuer avec l'âge. Une prédominance masculine est observée chez l'enfant et qui va disparaître à l'âge adulte.

En Tunisie, parmi les patients qui ont bénéficié d'une ponction-biopsie rénale, 64 % des enfants et 42 % des adultes ont un SN.

Le traitement du SN comporte deux volets : un traitement symptomatique et étiopathogénique.

Le traitement du SN doit être précoce, prolongé et à dose suffisante. La connaissance des effets secondaires des médicaments utilisés est importante. Ces effets doivent être recherchés régulièrement afin d'éviter des complications pouvant être graves mettant en jeu le pronostic vital des patients.

1. PHYSIOPATHOLOGIE (ANNEXE 1) :

1.1. LA PROTÉINURIE :

La filtration glomérulaire dépend essentiellement de :

- La taille des molécules : l'albumine qui a un poids moléculaire de 70 000 Dalton ne traverse pas la barrière glomérulaire.
- La charge électrique des molécules : la membrane basale glomérulaire (MBG) qui est chargée négativement va repousser toutes les molécules chargées négativement comme l'albumine.

Une protéinurie pathologique apparaît lorsqu'il existe une atteinte de la MBG qui peut être fonctionnelle par perte de sa charge négative ou lésionnelle par la présence de dépôts ou de prolifération cellulaire à son niveau.

Le mécanisme de cette anomalie reste incomplètement élucidé et de nombreuses hypothèses ont été avancées :

- Plusieurs arguments plaident en faveur d'un mécanisme immunologique impliquant les lymphocytes T et les lymphokines. Parmi ces arguments, on cite la survenue de rémission du SN après la rougeole qui est une maladie anergisante, l'efficacité des corticoïdes et des agents alkylants.
- D'autres arguments plaident en faveur du terrain allergique. En effet, la fréquence de l'allergie serait anormalement élevée chez ces patients et leur entourage. De plus, il existe une élévation des IgE et une rechute du SN lors de la réexposition à l'allergène.
- Des arguments plaident en faveur d'un terrain familial. En effet, des SN familiaux ont été rapportés chez plusieurs membres d'une seule famille. Il s'agit souvent d'une hyalinose segmentaire et focale.

1.2. L'ŒDÈME :

Il existe initialement une atteinte de la MBG qui provoque une protéinurie massive. Cette protéinurie va entraîner une hypoalbuminémie, une baisse de la pression oncotique, un transfert de liquide du secteur vasculaire vers l'espace interstitiel. Il en résulte une hypovolémie efficace, un hyperaldostérone et une diminution de l'excrétion urinaire de sodium.

Par ailleurs, il est admis actuellement qu'il existe une incapacité rénale à excréter le sodium liée à une diminution de la sensibilité du tube collecteur au facteur natriurétique auriculaire.

1.3. LES AUTRES SIGNES ET COMPLICATIONS DU SN : (Voir annexe 2)

2. SYMPTOMATOLOGIE :

Le type de description est le « SN pur et primitif de l'enfant ».

2.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

A. ŒDÈME :

C'est la circonstance de découverte (CDD) la plus fréquente. L'œdème est constaté par l'enfant ou par son entourage familial ou scolaire. Son installation est le plus souvent explosive et brutale, parfois elle est insidieuse. L'œdème peut être précédé par une infection, une manifestation allergique ou une vaccination récente.

B. PROTÉINURIE :

La découverte systématique d'une protéinurie reste malheureusement une CDD rare dans notre pays.

C. COMPLICATION :

Cette CDD est rare et ne doit plus se voir. Il faut toujours rechercher une protéinurie devant une infection ou une thrombose vasculaire.

2.2. SIGNES PHYSIQUES :

Le tableau est dominé par le syndrome œdémateux.

A. LES ŒDÈMES :

Ils sont de type rénal : blancs, mous, gardant le godet, indolores, symétriques, bilatéraux et déclives. Ils sont d'intensité variable, discrets au début puis deviennent rapidement diffus pour intéresser les séreuses formant au maximum un tableau d'anasarque avec pleurésie, péricardite, ascite, hydrocèle vaginale et hydarthrose.

B. EXAMEN DES URINES :

Les urines sont rares, claires et l'examen aux bandelettes réactives révèle une protéinurie abondante sans hématurie.

C. MESURE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE :

Elle est normale et peut être même basse chez l'enfant expliquant entre autres les thromboses vasculaires.

D. DÉNUTRITION AVEC RETARD DE CROISSANCE :

Les troubles des phanères et la fonte musculaire sont rares et se voient lorsque la protéinurie est durable et massive.

Dans tous les cas, l'examen clinique doit être complet à la recherche notamment de :

- Signes extra rénaux qui sont absents dans cette forme de description.
- Complications du SN.
- Foyers infectieux.

2.3. BIOLOGIE :

A. LES URINES :

- La protéinurie est permanente et abondante > 50 mg/kg/j.
- L'électrophorèse des protéines urinaires montre que cette protéinurie est sélective (riche en albumine dont le taux ≥ 80 %).
- L'ionogramme urinaire trouve un rapport Na^+/K^+ inversé (<1) témoin de l'hyperaldostéronisme secondaire.
- L'ECBU ne retrouve pas d'hématurie microscopique et peut révéler une infection urinaire compliquant le SN.

B. LE SANG :

- L'électrophorèse des protides sériques montre une hypoprotidémie < 60 g/l, une hypoalbuminémie < 30 g/l, une hyperalpha2 et bêta globulinémie et une hypogammaglobulinémie.
- Hyperlipémie avec augmentation du cholestérol total (surtout du LDL cholestérol) et des triglycérides. Le HDL cholestérol est normal ou bas.
- Hypocalcémie portant sur la fraction liée à l'albumine. Toutefois, si le SN se prolonge, une hypocalcémie vraie peut se voir par fuite urinaire de la 25 -Hydroxyvitamine D3.
- La créatininémie est normale, il n'y a pas d'insuffisance rénale organique
- L'ionogramme sanguin est le plus souvent normal.
- La vitesse de sédimentation est augmentée.
- La numération formule sanguine (NFS) est normale. Une hyper leucocytose doit faire rechercher une infection.
- Le bilan immunologique peut retrouver des complexes immuns circulants. Le complément sérique est normal et la recherche des AAN et de la cryoglobulinémie sont négatives.

2.4. RADIOLOGIE :

A. ARBRE URINAIRE SANS PRÉPARATION : Les reins sont de taille normale.

B. ÉCHOGRAPHIE ABDOMINALE ET RÉNALE :

Elle confirme la taille normale des reins qui ont une bonne différenciation corticosinusale. Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

C. RADIO THORAX : peut montrer une pleurésie le plus souvent bilatérale et permet d'éliminer une infection broncho-pulmonaire.

2.5. HISTOLOGIE RÉNALE :

Devant un enfant qui présente un SN pur sans aucun signe extra rénal, le diagnostic de SN primitif à lésions glomérulaires minimales est le plus vraisemblable. La ponction-biopsie rénale (PBR) n'est pas systématique devant ce tableau et la corticothérapie doit être instituée après avoir éliminé les contre-indications.

A. INDICATIONS DE LA PBR :

La PBR sera faite chez l'enfant dont l'âge est < 3 ans ou > 12 ans en cas de SN impur et en cas de SN non cortico sensible.

B. PRÉCAUTIONS :

Des précautions doivent être prises avant, pendant et après la réalisation d'une PBR (Annexe 3).

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

C. RÉSULTATS :

Si elle est faite, la PBR va montrer :

- Microscopie optique (MO) : il n'y a pas de lésions glomérulaires visibles.
- Immunofluorescence (IF) : il n'y a pas de fixation avec les sérums anti immunoglobulines et anti complément.
- Microscopie électronique : elle montre une fusion des pieds des podocytes.

2.6. ÉVOLUTION :

A. LES ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE:

Les éléments de surveillance sont :

- Cliniques :

Représentés par les paramètres de la pancarte : courbe du poids et de la diurèse, température, TA, aspect des urines et leur examen aux bandelettes réactives. Ainsi que la recherche de l'œdème, l'examen des mollets et la recherche d'un foyer infectieux.

- Biologiques :

La protéinurie de 24 h, l'ionogramme urinaire, la créatininémie, la glycémie, l'électrophorèse des protides, la calcémie, le cholestérol, les triglycérides, la NFS, la C réactive protéine et la vitesse de sédimentation.

B. LES MODALITÉS ÉVOLUTIVES :

L'évolution ne se conçoit que chez un enfant traité par les corticoïdes.

- Dans la majorité des cas (90 %), le SN est cortico sensible. L'enfant se met en rémission dans un délai de 10 jours à 4 – 5 semaines. Il y a diminution puis disparition des œdèmes, augmentation de la diurèse, la protéinurie diminue puis s'annule et l'électrophorèse des protides devient normale.

Si la rémission se prolonge au-delà de 8 – 24 mois, on parle de « guérison » (25 % des cas). Toutefois, la surveillance doit être poursuivie, car il y a toujours la possibilité de rechutes.

On peut avoir des rechutes espacées du SN (15 % des cas) qui sont en règle cortico sensibles. Elles doivent être prévenues par le dépistage et le traitement précoce des infections, l'abstention temporaire de la vaccination et la corticothérapie bien conduite.

- Le SN peut être cortico dépendant (50 % des cas) : une rechute survient lors de la diminution de la dose des corticoïdes ou à l'arrêt du traitement. Il nécessite généralement un traitement immunosuppresseur tel que la Ciclosporine.
- Le SN peut être cortico-résistant (10 % des cas) : chez l'enfant, la protéinurie persiste 4 à 5 semaines après une corticothérapie bien conduite à la dose de 2 mg/kg/j per os et après 1 g/j de Méthyl-Prednisolone durant 3 jours. Là aussi, c'est l'indication d'un traitement immunosuppresseur.

C. LES COMPLICATIONS :

Elles ne sont pas fréquentes et sont parfois graves. Elles doivent être dépistées régulièrement et prévenues au cours des poussées de la maladie.

- Infectieuses

Elles sont favorisées par l'hypogammaglobulinémie, la fuite urinaire du facteur B, la dénutrition, la corticothérapie et le traitement immunosuppresseur. Elles peuvent être bactériennes, virales ou parasitaires.

- Thromboemboliques

Elles sont favorisées par l'alitement, l'hyperviscosité liée à l'hypovolémie (aggravée par les diurétiques) et les anomalies de l'hémostase. Elles peuvent être veineuses et rarement artérielles. Elles doivent être prévenues par les anti vitamine K chaque fois que l'albuminémie est < à 20 g/l.

- Insuffisance rénale aiguë fonctionnelle

Se voit en cas de SN intense. Elle est liée à l'hypovolémie qui est aggravée par les diurétiques.

- Crise abdominale néphrotique

Faite de douleur abdominale pseudo chirurgicale en rapport avec des microthromboses des vaisseaux mésentériques.

- Troubles trophiques et carenciels

Comme en témoigne la fonte musculaire, les troubles des phanères et le retard de croissance. Ils sont l'apanage des formes corticorésistantes et corticodépendantes.

- Complications liées au traitement (voir annexe 4)

3. FORMES CLINIQUES :

3.1. FORMES SYMPTOMATIQUES :

A. FORME SANS ŒDÈME (SN SEC) :

Elle est souvent en rapport avec une tubulopathie secondaire à une protéinurie abondante ou traînante. Cette tubulopathie est responsable d'un défaut des récepteurs tubulaires de l'aldostérone et de l'ADH.

B. FORMES RÉVÉLÉES PAR UNE COMPLICATION :

- Infectieuse
- Thromboembolique : d'où la règle de rechercher une protéinurie devant toute thrombose veineuse.

3.2. FORMES SELON LE TERRAIN :

A. SN DU NOURRISSON : Il impose la PBR d'emblée, il peut s'agir de LGM, mais aussi de :

• SN type finlandais :

- Affection héréditaire à transmission autosomique récessive.
- La prématurité est fréquente et le placenta est gros à la naissance.
- Le SN est intense.
- PBR : Dilatation microkystique des tubes contournés proximaux, les glomérules sont hyperplasiques avec une prolifération mésangiale.
- Le pronostic est sombre et le décès survient souvent avant 18 – 24 mois.

• Sclérose mésangiale diffuse

- Affection héréditaire à transmission autosomique récessive.
- L'HTA est fréquente et le SN est moins intense.
- PBR : Sclérose fibrillaire de la matrice mésangiale avec des lésions tubulaires (dilatation et atrophie).

B. SN DE L'ADULTE:

La LGM est beaucoup plus rare chez l'adulte. La PBR est indispensable pour affirmer le diagnostic et éliminer les autres types histologiques pouvant donner un SN pur (amylose, HSF, GEM).

C. SN DE LA FEMME ENCEINTE:

Le SN est rare au cours de la prééclampsie, il doit évoquer l'existence d'une néphropathie glomérulaire sous-jacente.

D. SN APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE:

Il peut s'agir d'une récurrence d'une néphropathie glomérulaire initiale (telle qu'une hyalinose segmentaire et focale) ou d'une glomérulonéphrite de novo. La ponction-biopsie du greffon rénal est indispensable.

3,3 FORMES HISTOLOGIQUES : (voir cours classification des néphropathies glomérulaires chroniques primitives).

Toutes les néphropathies glomérulaires peuvent s'accompagner de SN. En dehors de la LGM, celles qui s'accompagnent fréquemment d'un SN sont la hyalinose segmentaire et focale, la glomérulonéphrite extra membraneuse et la glomérulonéphrite membranoproliférative.

A. HYALINOSE SEGMENTAIRE ET FOCALE:

- Le SN est souvent impur par l'hématurie et l'HTA. Il est intense avec hyperlipémie assez marquée.
- Elle est cortico sensible dans 25 % des cas et elle récidive après transplantation rénale.

B. GLOMÉRULONÉPHRITE EXTRAMEMBRANEUSE :

- Elle est observée dans 25 à 40 % des SN chez l'adulte. Sa fréquence augmente avec l'âge.
- Le SN est souvent intense et impur par l'hématurie microscopique. Les complications thromboemboliques sont fréquentes notamment la thrombose des veines rénales.
- Devant une glomérulonéphrite extra membraneuse, une enquête étiologique s'impose à la recherche d'une maladie générale, infectieuse ou néoplasique et d'une intoxication médicamenteuse.
- Son évolution est variable, la rémission spontanée s'observe dans 50 % des cas (25 % complète et 25 % incomplète).
- La corticorésistance est fréquente.

C. GLOMÉRULONÉPHRITE MEMBRANO PROLIFÉRATIVE :

- Le SN est présent dans les 2/3 des cas. Il est impur, le plus souvent par les trois composantes (HTA, hématurie et insuffisance rénale).
- Il existe une anémie souvent profonde sans rapport avec le degré de l'insuffisance rénale et l'hypocomplémentémie est fréquente. Elle est habituellement corticorésistante.

D. GLOMÉRULONÉPHRITE À IGA OU MALADIE DE BERGER :

Elle est caractérisée par la survenue d'épisodes d'hématurie macroscopique récidivants succédant à des épisodes infectieux et cela sans intervalle libre. Le SN est rare.

3.4. FORMES ÉTIOLOGIQUES : (voir cours glomérulonéphrites chroniques secondaires)

Le SN secondaire est rare chez l'enfant. Il est particulier par l'existence fréquente des signes d'impureté et des signes extra-rénaux. La PBR a un intérêt pronostique et permet parfois de poser ou d'orienter le diagnostic étiologique.

A. LES MALADIES GÉNÉRALES :

- Le diabète sucré
- Le lupus érythémateux systématique
- L'amylose
- Le purpura rhumatoïde

B. LES MALADIES INFECTIEUSES : BACTÉRIENNES, VIRALES OU PARASITAIRES.

C. LES NÉOPLASIES

D. LES CAUSES TOXIQUES : SELS D'OR, D-PÉNICILLAMINE, AINS, CAPTOPRIL

E. LES CAUSES MÉCANIQUES

- Thrombose des veines rénales
- Péricardite constrictive

3.5. FORMES HÉRÉDITAIRES :

A. MALADIE PÉRIODIQUE OU FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE :

- Elle touche les Juifs sépharades, les arméniens, les turcs et les arabes.
- Elle associe des douleurs abdominales paroxystiques (pseudochirurgicales), de la fièvre et des arthralgies.
- Elle peut se compliquer d'amylose avec un SN.
- Le traitement par la colchicine permet de prévenir l'amylose rénale.

B. SYNDROME D'ALPORT :

Il associe une néphropathie hématuriante, une surdité de perception et une atteinte oculaire. Le SN est rare.

C. DRÉPANOCYTOSE :

- Fréquente chez les patients originaires du nord-ouest de la Tunisie.
- Le SN est impur par l'hématurie. L'HTA est exceptionnelle.
- L'atteinte histologique est une glomérulonéphrite soit extra membraneuse soit membrano proliférative.

4. TRAITEMENT :

4.1. TRAITEMENT PRÉVENTIF :

- Il faut prévenir et bien traiter les maladies qui peuvent entraîner une GNC :
 - Prévenir les infections chroniques : prévention des hépatites, dépistage et traitement précoce de toutes les infections.
 - Traitement des rhumatismes inflammatoires de façon précoce et adaptée.
 - Prévention et traitement du diabète et de l'HTA.
- Éviter les médicaments néphrotoxiques.
- Éviter les mariages consanguins.

4.2. TRAITEMENT CURATIF :

Il est basé sur l'éradication, parfois chirurgicale de la cause permettant le plus souvent une rémission de la néphropathie. Exemple : traitement chirurgical d'un abcès ou d'un kyste hydatique responsable d'une GNC.

4.3. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE :

Il est indiqué chez tout patient ayant une GNC primitive ou secondaire.

A. RÈGLES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES :

- Repos au lit pendant la phase œdémateuse. Cette mesure est actuellement très discutée, car elle favorise les complications thromboemboliques déjà fréquentes au cours des syndromes néphrotiques intenses avec une hypoalbuminémie inférieure à 20 g/l.
- Régime sans sel en cas d'œdème et d'HTA.
- Apport protéique suffisant (1g/kg/j) afin de compenser les pertes urinaires et maintenir un état nutritionnel correct. En cas d'insuffisance rénale, l'apport protéique sera diminué sans toutefois descendre en dessous de 0,8 g/kg/j.
- Apport calorique suffisant > 35 kcal/kg/j.

B. DIURÉTIQUES :

- Les antialdostérones doivent être utilisés en première intention en cas de syndrome néphrotique sans insuffisance rénale. Secondairement seront introduits les diurétiques de l'anse ou les thiazidiques. Les antialdostérones existent sous 2 dosages : Spironolactone (Aldactone®) comprimés à 100 mg à l'hôpital et comprimés à 75 mg en officine. Les antialdostérones sont contre indiqués en cas d'insuffisance rénale et/ou d'hyperkaliémie.
- Les thiazidiques sont inefficaces en cas d'insuffisance rénale.
- Les diurétiques de l'anse sont les seuls efficaces en cas d'insuffisance rénale et à fortes doses. Le Furosémide est le plus utilisé (Lasilix®) :
 - Comprimés à : 20 mg, 40 mg, 60 mg (Retard) et 500 mg.
 - Ampoules injectables : 20 mg et 250 mg.
- Associations des diurétiques :
 - Aldalix® contenant 50 mg de Spironolactone et 20 mg de Furosémide par comprimé.
 - Aldactazine® contenant 25 mg de Spironolactone et 15 mg d'Altizide (Thiazidique) par comprimé.

C. ALBUMINE HUMAINE :

Une perfusion d'albumine humaine à 20 % (1g/kg) est rarement nécessaire. Sa principale indication est un syndrome œdémateux résistant aux diurétiques : la correction transitoire de l'hypovolémie permet l'augmentation de la diurèse sous diurétiques. Son utilisation est associée à un risque d'œdème aigu des poumons surtout en cas d'insuffisance cardiaque associée. Elle sera suivie d'une injection intraveineuse de furosémide.

D. TRAITEMENT DE L'HTA :

Si le régime sans sel et les diurétiques ne permettent pas de normaliser la pression artérielle, on aura recours aux autres antihypertenseurs.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARAII) permettent de diminuer la pression artérielle et de réduire la protéinurie. Ils sont indiqués même en l'absence d'hypertension artérielle. Leur utilisation est limitée en cas d'insuffisance rénale en raison du risque d'hyperkaliémie. Dans certaines situations d'hypovolémie, ils peuvent être responsables d'une insuffisance rénale aiguë par perturbation de l'hémodynamique intrarénale.

E. LUTTE CONTRE L'INFECTION :

Par la recherche et la suppression de tous les foyers infectieux surtout dentaires. Ces foyers constituent un facteur de résistance à la corticothérapie et des facteurs déclenchants des poussées de SN. L'antibiothérapie sera adaptée aux germes et il faut, utiliser dans la limite du possible, des antibiotiques non néphrotoxiques.

F. PRÉVENTION DES COMPLICATIONS THROMBOEMBOLIQUES :

- Particulièrement chez les patients ayant un SN intense (Albuminémie < 20 g/l) et des facteurs aggravants associés.
- L'héparine est théoriquement peu efficace vu le déficit en anti thrombine III observé au cours du syndrome néphrotique. Elle est utilisée quand même en attente d'une PBR vu sa courte demi-vie.
- Les anti-vitamines K sont de maniement difficile nécessitant une surveillance régulière du TP et de l'INR.
- Les antiagrégants plaquettaires sont les plus utilisés :
 - Dipyridamole : comprimés à 75 mg (3 cp/j).
 - Acide acétylsalicylique : sachet à 100 et 250 mg ou comprimés à 500 mg. La dose utilisée est de 100 à 250 mg/j.

On préconise d'arrêter les antiagrégants plaquettaires 1 semaine à 10 jours avant la réalisation d'une PBR

G. TRAITEMENT DE L'HYPERLIPÉMIE :

- Mesures diététiques appropriées.
- Fibrates:
 - fénofibrate (Lipantyl 300®) : 1 cp/j.
 - ciprofibrate (Lipantor 100®) : 1 cp/j.
- Statines : plusieurs molécules sont disponibles : atorvastatine (Tahor®), simvastatine (Zocor®), fluvastatine (Lescor®), rosuvastatine (crestor®).

Les fibrates seront préférés en cas d'hypertriglycéridémie isolée alors que les statines seront utilisées en cas d'hypercholestérolémie isolée ou associée à une hypertriglycéridémie.

- Il est indiqué en cas de : dyslipidémie majeure
SN durable (> 6 mois) résistant au traitement spécifique
Apparition d'une dyslipidémie sous corticothérapie

La surveillance régulière du taux de CPK s'impose en cas de prescription d'hypolipémiants vu le risque de rhabdomyolyse.

4.4. TRAITEMENT ETIOPATHOGENIQUE :

A. MOYENS :

- Corticoïdes :

- Présentation
- Prédnisone (Cortancyl®) : comprimés à 1 et 5 mg.
- Prédnisolone (Solupred®) : comprimés à 5 et 20 mg qui sont solubles dans l'eau.
- Methylprednisolone (Solumédrol®) : Ampoules à 20 mg, 40 mg, 120 mg et 500 mg.
- Dose : 1 à 2 mg/kg/jour.

Les corticoïdes sont contre indiqués en cas d'ulcère évolutif, de diabète très mal équilibré, de tuberculose évolutive, de certaines psychoses ou maladies virales.

Une enquête infectieuse et le traitement de toute infection s'imposent avant de commencer la corticothérapie.

Les principales complications sont représentées sur le tableau de l'annexe 3.

Il convient d'associer un traitement adjuvant à la corticothérapie comportant une supplémentation en calcium, à la dose de 250-1000 mg de calcium-élément par jour en fonction de l'âge, et en vitamine D native de 0,03-0,05 mg/j permettant de réduire la fréquence de la déminéralisation osseuse chez les malades néphrotiques.

- Cyclophosphamide (Endoxan®) :

- Présentation : Comprimés à 50 mg.
Ampoules à 100 mg, 200 mg et 1000 mg.
- Dose : Per os : 2 à 3 mg/kg/j.
En bolus IV : 1 g/1,73 m² de surface corporelle.

Il est contre indiqué en cas de grossesse et d'allaitement et il faut adapter la dose en cas d'insuffisance rénale avancée.

Les effets toxiques sont dose dépendante. Il convient de ne pas dépasser une dose cumulative de 170mg/kg.

Des précautions doivent être prises lors de l'administration d'un bolus de cyclophosphamide : contrôle de la NFS, éliminer une infection, vessie de glace sur la tête, hyperhydratation après le bolus.

Les principales complications sont représentées sur le tableau de l'annexe 3.

- Ciclosporine A (Sandimmun®, Neoral®, Equoral®)

- Présentation : Comprimés à 25 mg, 50 mg et 100 mg.
Solution buvable : flacon de 10 ml et 50 ml (100 mg/ml).
Ampoules IV à 1 mg et 5 mg (50 mg/ml).
- Dose : 4 à 5 mg/kg/jour.

Les effets indésirables sont résumés sur le tableau de l'annexe 3.

Le dosage pharmacologique du taux résiduel permet d'éviter leur toxicité en adaptant la dose.

- Autres médicaments immunosuppresseurs

- Azathioprine (Imurel®) : comprimés à 50 mg. Dose : 2 à 3 mg/kg/j.
- Tacrolimus (prograf®) : gélules à 0,5-1 mg. Dose : 0,1 mg/kg/j.
- Mycophénolate Mofetil (Cellcept®, MMF®, Lofepal®) : comprimés à 250 mg et 500 mg. Dose 1,5 à 2 g/j.
- Rituximab (Mabthéra®) : est un anticorps monoclonal chimérique (partie constante d'origine humaine, partie variable d'origine murine) dirigé contre le CD20, antigène quasi exclusivement exprimé par les lymphocytes B. Son administration par voie intraveineuse aboutit à la lyse complète des lymphocytes B circulants, entraînant de ce fait une lymphopénie B.

- Autres médicaments étiopathogéniques

- Antipaludéens de synthèse.
- Colchicine.
- Immunoglobuline IV.
- Échanges plasmatiques.

B. INDICATIONS :

Le traitement dépend de la cause et surtout du type histologique de la néphropathie glomérulaire. Il est bien codifié pour la LGM et reste empirique et discuté pour les autres types de GNC primitives.

- **Traitement de la LGM :**

Il fait appel surtout à la corticothérapie.

- **Chez l'enfant** le traitement est bien codifié (annexe 5)
- **Chez l'adulte** le traitement est moins codifié : Prednisone à la dose de 1 mg/kg/j sans dépasser 80 mg/j pendant 4 à 8 semaines. La dégression sera faite moins rapidement que chez l'enfant et le traitement sera prolongé jusqu'à 8 mois. La corticorésistance sera déclarée après 2 à 4 mois de corticothérapie.

- **Traitement de la hyalinose segmentaire et focale :**

Les indications thérapeutiques sont identiques à celles de la LGM, mais avec des résultats beaucoup moins bons et un fort pourcentage de corticorésistance. Le plus souvent, on a recours à une association corticoïdes-immunosuppresseurs.

L'évolution se fait assez rapidement vers l'insuffisance rénale chronique (IRC). La HSF est une lésion qui récidive dans la majorité des cas sur le transplant rénal.

- **Traitement de la glomérulonéphrite extramembraneuse (GEM) :**

La suppression de la cause doit être toujours le premier traitement envisagé, car la GEM est le plus souvent associée ou secondaire à une étiologie dont l'éradication amène habituellement la guérison (médicament, toxique, néoplasie, infection).

Dans le cas où la GEM est idiopathique, on peut recourir en cas de SN aux corticoïdes avec ou sans immunosuppresseurs.

Plusieurs protocoles ont été proposés. Mais il n'existe à l'heure actuelle aucun consensus sur la manière ou la nécessité de traiter les GEM.

- **Traitement de la glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) :**

En dehors de l'éradication de la cause, éventuellement décelable (infection +++), aucun médicament n'apparaît être réellement efficace sur les GNMP.

- Les corticoïdes : semblent être inefficaces et même parfois nocifs.
- Les immunodépresseurs : leur intérêt est controversé.
- L'association Dipyridamole – Aspirine semble retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

- **Traitement de la glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA :**

- Éradication et traitement de tous les foyers infectieux.
- Amygdalectomie en cas d'hématurie macroscopique à répétition déclenchée par des angines.
- Le traitement de l'HTA par les IEC ou les ARAII
- Les corticoïdes seuls ou associés à d'autres immunosuppresseurs sont utilisés selon des protocoles établis.

4.5. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES :

A. LE MODE DE VIE :

Le mode de vie des patients atteints de GNC avec un SN doit être aussi proche que possible de la normale avec notamment une scolarité normale chez l'enfant et une activité professionnelle respectée chez l'adulte.

B. LES VACCINATIONS :

La vaccination par les vaccins vivants atténués reste contre indiquée au cours des GNC en raison de la possibilité d'aggravation des néphropathies.

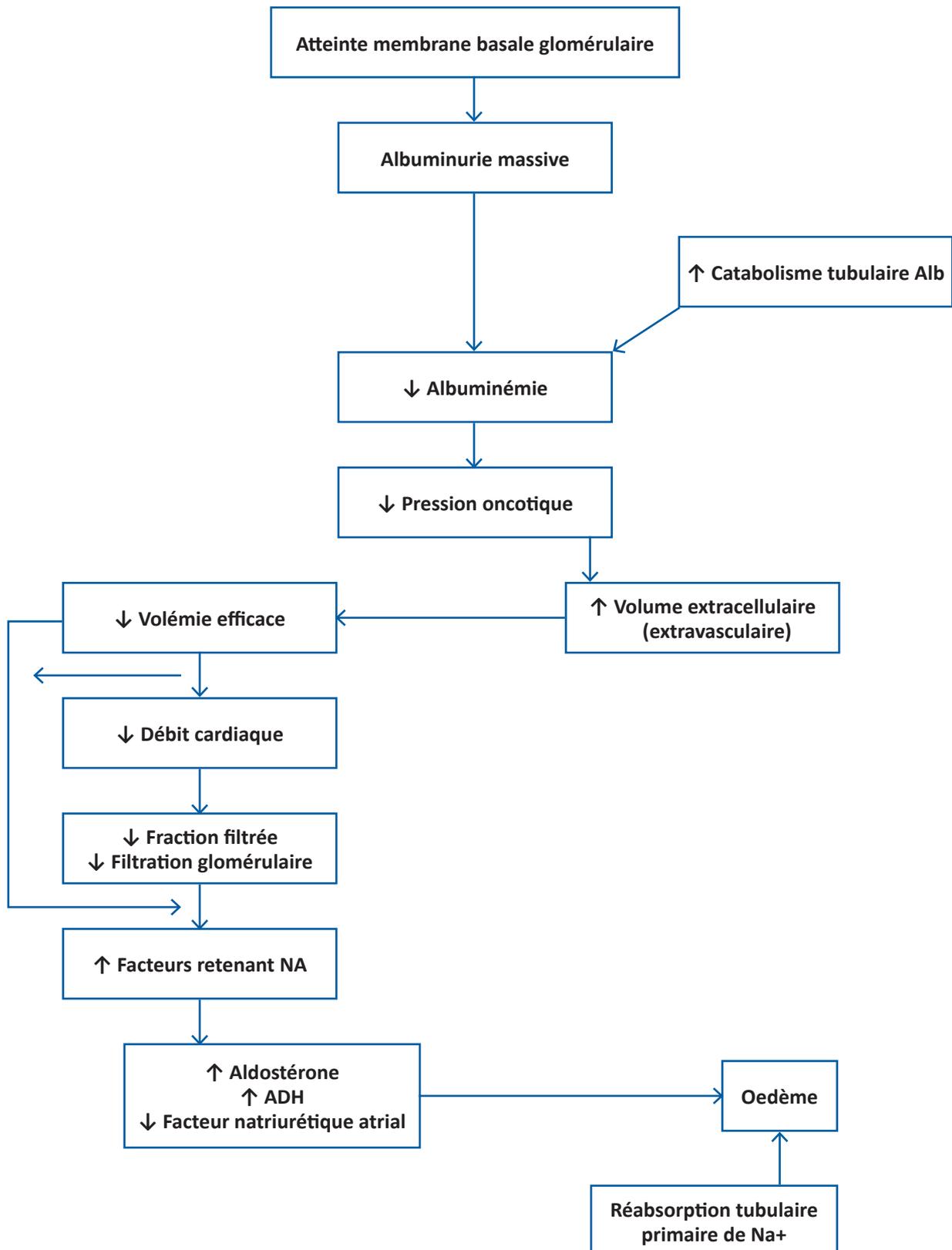
L'autorisation de la vaccination ne peut être envisagée que plusieurs mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur.

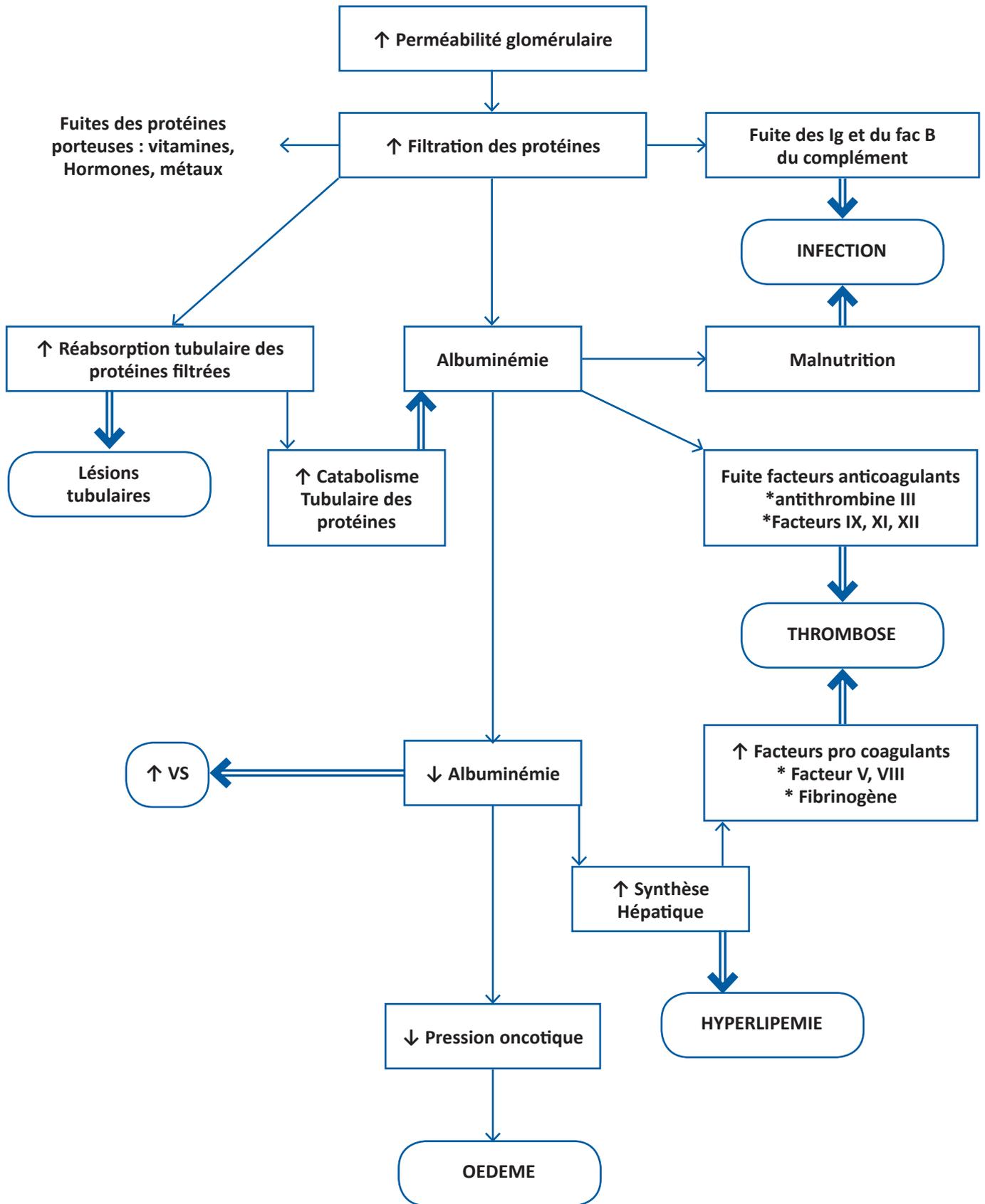
C. LA GROSSESSE :

Une GNC sans syndrome néphrotique, ni HTA, ni insuffisance rénale ne contre-indique pas la grossesse, mais comporte plus de risque que chez une femme normale et nécessite une surveillance rigoureuse. L'HTA fait craindre des complications gravidiques parfois très graves pour la mère et l'enfant.

ANNEXES

ANNEXE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ŒDÈME





ANNEXE 3 : PRECAUTIONS (PBR)

Avant la PBR : Pression artérielle bien contrôlée
Groupe sanguin, rhésus
Bilan d'hémostase normal (plaquettes, TP, TCK)
Absence d'infection urinaire

Echo rénale normale (s'assurer de la présence de deux reins de taille normale et de l'absence de dilatation des cavités pyelocalicielles ou de kystes)

Pendant la PBR : Décubitus ventral
Repérage échographique
Anesthésie locale

Après la PBR : Malade hospitalisé au repos strict pendant 24 h
Surveillance température, pouls, PA, aspect des urines
Surveillance de la fosse lombaire

ANNEXE 4 : COMPLICATIONS LIÉES AU TRAITEMENT

Corticoïdes

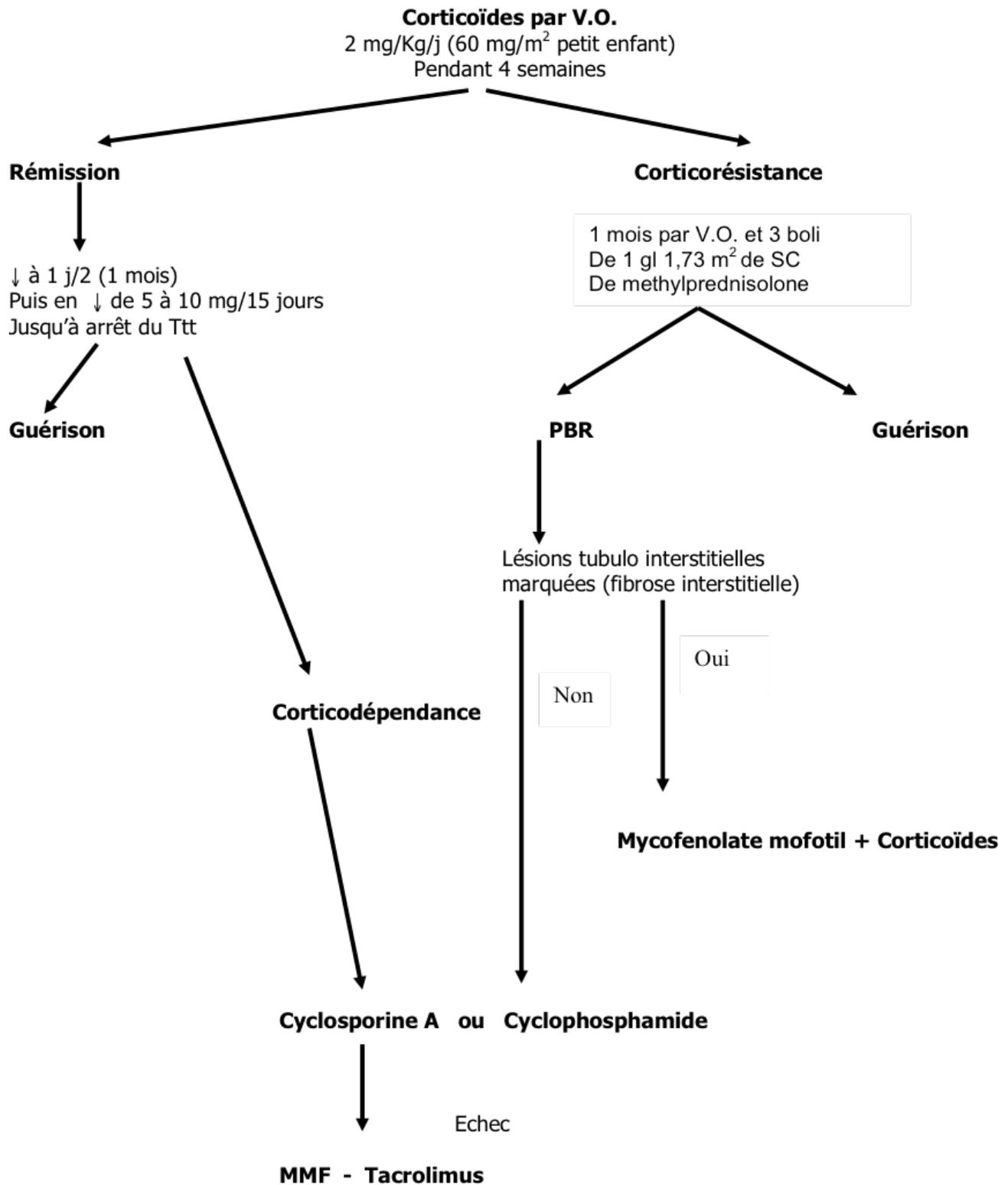
- Faciès cushingoïde
- Acné
- HTA
- Troubles gastro-duodénaux
- Infection
- Diabète
- Ostéoporose
- Ostéonécrose aseptique
- Troubles psychiques
- Insuffisance surrénalienne (en cas d'arrêt brutal ou Dégression rapide de la corticothérapie)

Cyclophosphamide

- Aplasie médullaire
- Cystite hémorragique
- Chute de cheveux
- Stérilité
- Infection
- Cancer

Ciclosporine

- HTA
- Tremblement
- Hypertrichose
- Hypertrophie des gencives
- Hyperuricémie
- Hyperkaliémie
- Hypomagnésémie
- Insuffisance rénale



EVALUATION FORMATIVE

QCM :

Question n° 1 : Une ponction-biopsie rénale est pratiquée chez un patient qui présente un syndrome néphrotique pur. Quelles sont les lésions histologiques les plus probables :

- A. Glomérulonéphrite membranoproliférative
 - B. Glomérulonéphrite à lésion glomérulaire minimale
 - C. Amylose rénale
 - D. Glomérulonéphrite à dépôts mésangiaux d'IgA
 - E. Glomérulonéphrite extra membraneuse
-

Question n° 2 : quelle(s) est (sont) parmi les néphropathies glomérulaires suivantes celle(s) qui peut (peuvent) s'accompagner d'une hématurie :

- A- Lésions glomérulaires minimales.
 - B- Glomérulonéphrite extra membraneuse.
 - C- Amylose
 - D- Glomérulonéphrite membrano-proliférative.
 - E- Glomérulonéphrite extra capillaire.
-

Question n° 3 : La formation des œdèmes au cours du syndrome néphrotique dépend de :

- A. rétention rénale du sodium
 - B. Augmentation de la pression oncotique
 - C. compression veineuse
 - D. hypo albuminémie
 - E. hyperaldostéronisme
-

Question n° 4 : Au cours d'un syndrome néphrotique pur et primitif intense, on peut observer :

- A. Une phlébite du membre inférieur
 - B. Une baisse du cholestérol plasmatique
 - C. Une baisse de la VS
 - D. Une infection urinaire
 - E. Un dépôt de substance amyloïde à la biopsie rénale.
-

Question n° 5 : Un enfant de 6 ans présente un syndrome néphrotique (SN) pur et primitif. La PBR doit être faite dans les cas suivants :

- A. D'emblée dès la constatation du SN
 - B. Si le SN s'avère être cortico résistant
 - C. Si le SN s'avère être cortico dépendant
 - D. Si le SN est corticosensible
 - E. Si l'enfant est de sexe féminin
-

Question n° 6 : Au cours d'un syndrome néphrotique idiopathique, on observe habituellement :

- A. ↑ gamma globulines plasmatiques
 - B. ↑ Alpha2 globulines plasmatiques + ↑ β
 - C. ↓ complément sérique total
 - D. ↑ calcémie, hypocalcémie
 - E. ↑ VS
-

Question n° 7 : Le traitement d'une LGM chez un adulte débutera par :

- A- Prednisone : 0,5 mg/kg/j
 - B- Méthyl-prednisolone : 2 g en IV 3 j de suite
 - C- Échanges plasmatiques
 - D- Prednisone : 1 mg/kg/j
 - E- Immunoglobuline IV
-

Question n° 8 : Le traitement d'une GNMP comprend :

- A- Prednisone
 - B- RSS
 - C- Dipyridamole / Aspirine
 - D- Furosémide
 - E- Échanges plasmatiques
-

Question n° 9 : Le traitement symptomatique des GNC comporte :

- A- AINS
 - B- RSS
 - C- Diurétique
 - D- Corticoïdes
 - E- Cyclophosphamide
-

Question n° 10 : La corticothérapie est indiquée au cours des GNC suivantes sauf deux :

- A- LGM
 - B- LES
 - C- HSF
 - D- Amylose rénale
 - E- Néphropathie diabétique
-

Question n° 11 : En cas de SN à LGM, le traitement initial peut comporter :

- A- Corticoïdes
 - B- AINS
 - C- Immunosuppresseurs
 - D- Anticoagulants
 - E- Antibiotique
-

Question n° 12 : Un adulte de 60 kg, ayant des œdèmes en rapport avec un SN pur et primitif, sera traité en 1ère intention par :

- A- Corticoïdes à la dose de 60 mg/j
- B- Corticoïdes à la dose de 90 mg/j
- C- Furosémide (Lasilix)
- D- Diurétique épargneur de potassium
- E- Régime normalement salé

Question n° 13 : Quelles sont parmi les NGC suivants, celles qui peuvent être traitées par les corticoïdes :

- A- GNMP
- B- LGM
- C- Amylose rénale
- D- GEM
- E- HSF

CAS CLINIQUE :

Un enfant âgé de 6 ans, 20 kg, consulte pour des œdèmes des membres inférieurs.

Sa PA est normale et il n'a pas d'hématurie microscopique. A la biologie, il a une protéinurie à 4 g/24 H, une protidémie à 50 g/l, une albuminémie à 20 g/l, une créatininémie à 80 µmol/l, un cholestérol à 8 mmol/l, des TG à 3 mmol/l et une kaliémie à 3,8 mEq/l.

Question n° 1 : Cet enfant présente :

- A. Une IRA
- B. Un syndrome néphrétique aigu
- C. Un syndrome néphrotique impur
- D. Un tableau d'anasarque
- E. Un syndrome néphrotique pur

Question n° 2 : Le traitement étiopathogénique de première intention comporte :

- A. Corticoïde à la dose de 40 mg/j
- B. Corticoïde à la dose de 20 mg/j
- C. antialdostérone (Aldactone®)
- D. Statine
- E. Ciclosporine

Réponses:	RÉPONSE N°1 : B, C, E
	RÉPONSE N°2 : B, D, E
	RÉPONSE N°3 : A, D, E
	RÉPONSE N°4 : A, D
	RÉPONSE N°5 : B, C
	RÉPONSE N°6 : B, E
RÉPONSE N°7 : D	RÉPONSE N°8 : B, C, D
	RÉPONSE N°9 : B, C
	RÉPONSE N°10 : D, E
	RÉPONSE N°11 : A, D, E
	RÉPONSE N°12 : A, D
	RÉPONSE N°13 : B, D, E

LES GLOMERULONEPHRITES CHRONIQUES SECONDAIRES

Les objectifs éducationnels généraux

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Connaître la démarche diagnostique devant néphropathie glomérulaire pour préciser son caractère primitif ou secondaire
2. savoir mener à partir d'éléments cliniques et certains examens complémentaires une enquête étiologique chez tout patient ayant une NG à la recherche d'une cause
3. devant certaines pathologies, rechercher systématiquement les anomalies urinaires au début de la maladie ainsi qu'au cours de l'évolution
4. savoir à partir de la symptomatologie rénale et extra rénale que présente un patient évoquer une étiologie
5. apprécier l'importance de la PBR dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique des GNC secondaires

PLAN DU COURS

I - ATTEINTES RENALES AU COURS DES MALADIES GENERALES

- A. Les néphropathies lupiques
- B. L'amylose rénale
- C. La néphropathie diabétique
- D. Les vascularites

II- MALADIES INFECTIEUSES

- LES NEOPLASIES
- LES MALADIES HEREDOFAMILIALES
- MEDICAMENTS

INTRODUCTION

Contrairement aux glomérulonéphrites chroniques (GNC) primitives où le processus pathologique est limité aux reins, l'atteinte rénale au cours des GNC secondaires ne représente qu'une, parmi les nombreuses manifestations induites par la maladie causale, dont elle conditionne souvent le pronostic.

Il faut souligner d'emblée :

- 1/ La très grande fréquence de l'atteinte rénale de type glomérulaire au cours de plusieurs maladies, comme ceci va être développé plus loin.
- 2/ La glomérulopathie peut être complètement latente cliniquement et il faudra alors la rechercher systématiquement (ex : recherche d'anomalies urinaires par les bandelettes réactives, étude de la fonction rénale...), car de la précocité du diagnostic et de l'institution de la thérapeutique dépend en grande partie le pronostic ultérieur.
- 3/ la néphropathie peut dominer le tableau clinique et il faut donc devant toute GN même apparemment primitive chercher toujours une étiologie par l'interrogatoire, l'examen physique, les examens complémentaires orientés...), étiologie dont dépendent le pronostic et le traitement
- 4/ la ponction-biopsie rénale (PBR) qui sera de toutes les façons pratiquée en cas de néphropathie glomérulaire, établit le type histologique de la néphropathie glomérulaire, oriente le diagnostic étiologique, donne une idée sur le pronostic et guide la thérapeutique.

Plusieurs maladies peuvent s'accompagner d'une néphropathie glomérulaire, nous étudierons successivement :

I/ LES GLOMÉRULONÉPHRITES AU COURS DES MALADIES GÉNÉRALES : LES NÉPHROPATHIES LUPIQUES :

INTRODUCTION

Les néphropathies lupiques sont définies par les atteintes rénales observées au cours du lupus érythémateux systémique (LES) qui est une maladie systémique auto-immune évoluant par poussées entrecoupées de rémissions et touchant surtout la femme jeune en période d'activité génitale.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Objectifs éducationnels spécifiques

- 1- Définir les néphropathies lupiques
- 2- Décrire la pathogénie du lupus érythémateux systémique et des néphropathies lupiques.
- 3- Réunir les arguments anamnestiques, cliniques et para cliniques permettant de rattacher une néphropathie glomérulaire au lupus érythémateux systémique
- 4- Reconnaître l'intérêt fondamental de l'histologie rénale dans le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique des néphropathies lupiques
- 5- Reconnaître les lésions élémentaires des néphropathies lupiques à l'histologie rénale
- 6- Distinguer les classes histologiques des néphropathies lupiques selon la classification de l'OMS et leurs caractéristiques cliniques, biologiques, thérapeutiques des néphropathies lupiques
- 7- Reconnaître l'évolution et le pronostic des néphropathies lupiques selon la classification et l'activité des lésions histologiques
- 8- Diagnostiquer précocement la NL par la recherche d'anomalies urinaires aux bandelettes réactives
- 9- Prescrire un traitement étiopathogénique des néphropathies lupiques selon les classes histologiques et l'activité des lésions.

Connaissances prérequis:

Classification des néphropathies glomérulaires

Les néphropathies lupiques (NL) sont essentiellement de type glomérulaire et peuvent être associées à des lésions tubulo-interstitielles et vasculaires.

Les néphropathies lupiques constituent rarement la première manifestation du lupus érythémateux systémique et surviennent dans la majorité des cas au cours des 2 premières années d'évolution du lupus. Elle est latente et doit être recherchée systématiquement.

Les néphropathies lupiques sont fréquentes : les signes cliniques et /ou biologiques sont observés dans 70 % des cas alors que les signes histologiques sont quasi constants d'où l'intérêt de la pratique systématique de la ponction biopsie rénale vu l'absence de corrélation anatomoclinique afin de diagnostiquer les formes graves nécessitant un traitement corticoïde et immunosuppresseur urgent.

Ces traitements ont permis de transformer le pronostic à long terme des néphropathies lupiques au prix de complications infectieuses et cardiovasculaires.

1. ETIOPATHOGÉNIE

A/ LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE (LES)

La pathogénie du lupus érythémateux systémique est complexe et multifactorielle impliquant surtout trois facteurs : (Figure 1)

Un facteur endocrinien

Un facteur génétique

Et un facteur environnemental

Le facteur endocrinien implique les œstrogènes en particulier le 17β œstradiol qui a un pouvoir œstrogénique fort. Ce facteur est évoqué devant les arguments suivants :

Le LES est 9 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme

Le LES est 15 fois plus fréquent au cours de la vie génitale de la femme

L'incidence du LES est augmentée au cours du syndrome de Klinefelter (hommes ayant 47 chromosomes XXY et une hyperœstrogénie)

Les œstrogènes sont responsables d'une modification du DNA expliquant la fréquence élevée des cancers au cours du LES et responsables des anomalies immunologiques.

Le facteur génétique évoqué devant :

Les formes familiales observées dans 5 à 10 % des cas.

La prédisposition génétique HLAB8DR2DR3

Et les déficits en complément (C4, C2, C1q)

Enfin le **facteur environnemental** tels que l'exposition aux rayons UV, silicone, le tabac, l'EBV et certains médicaments tels que les œstrogènes synthétiques, l'hydralazine, l'isoniazide, les bêtabloquants, la D pénicillamine et d'autres médicaments qui peuvent induire ou aggraver un LES.

Ces facteurs entraînent des anomalies immunologiques qui sont :

Une augmentation de la différenciation des lymphocytes B

Une activation des lymphocytes T

Une diminution des cellules NK

Et un défaut d'élimination des cellules apoptotiques par le système réticuloendothélial entraînant une augmentation de l'exposition de l'antigène au système immunitaire.

Ces anomalies immunologiques sont responsables d'une réponse auto-immune avec production des auto-anticorps, surtout les anticorps anti DNA modifiée, dirigés contre tous les tissus et les organes et c'est le LES.

B/NÉPHROPATHIE LUPIQUE (NL) (FIGURE3)

La pathogénie des néphropathies lupiques reste incomplètement élucidée. Cependant sa compréhension a beaucoup bénéficié de l'étude des néphropathies lupiques spontanées chez les souris NZB /NZW qui font une maladie lupique tout à fait semblable à celle de l'homme. Les néphropathies lupiques sont le prototype des maladies à immuns complexes médiée par des auto-anticorps de spécificités différentes, mais il s'agit essentiellement des anticorps anti-DNA. (Figure2)

Les auto-anticorps vont se lier à des auto-antigènes soit :

Circulants formant des immuns complexes circulants qui vont se déposer ou trappés ultérieurement dans le glomérule sous forme de dépôt granuleux. La localisation des dépôts dans le glomérule dépend de la taille de ces immuns complexes. Si la taille est :

Grande : les dépôts seront mésangiaux

Moyenne : les dépôts seront sous endothéliaux

Petite : les dépôts seront extra membraneux

Les immuns complexes en excès d'antigènes sont les plus pathogènes, car ils sont assez volumineux pour activer le complément, mais trop petits pour être phagocytés. Ces immuns complexes sont responsables des glomérulonéphrites prolifératives.

Les auto-anticorps peuvent se lier à des auto-antigènes plantés tels que la DNA qui a une forte affinité pour la membrane basale glomérulaire avec formation des immuns complexes in situ responsables des glomérulonéphrites extra membraneuses.

Les immuns complexes trappés ou in situ entraînent une augmentation de la synthèse des lymphokines et une activation du complément responsable de l'inflammation et des lésions observées au cours de néphropathies lupiques.

2. SYMPTOMATOLOGIE DES NÉPHROPATHIES LUPIQUES

L'atteinte rénale au cours du lupus réalise le tableau d'une néphropathie glomérulaire

2. A CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

Il peut s'agir :

- d'une découverte à l'examen systématique des urines par les bandelettes urinaires chez une patiente ayant un LES connu d'anomalies urinaires (protéinurie et/ou hématurie)
- ou bien découverte d'anomalies urinaires, une insuffisance rénale, une hypertension artérielle, des œdèmes et/ou des complications du syndrome néphrotique en particulier infectieuses ou thromboemboliques chez une femme jeune en période d'activité génitale. Dans cette situation, il faut rechercher des signes cliniques, biologiques et/ou immunologiques orientant vers le LES.

2. B SIGNES CLINIQUES : LES SIGNES RÉNAUX NE SONT PAS SPÉCIFIQUES. IL S'AGIT DE

***Œdèmes** : de type rénal, blancs, mous, indolores, bilatéraux, symétriques, gardant le godet, déclives siégeant le matin aux paupières et le soir aux membres inférieurs. Ils doivent être recherchés au niveau des lombes chez un patient alité.

Ils sont localisés ou généralisés réalisant au maximum un état d'anasarque avec œdèmes périphériques, hydarthrose, hydrocèle vaginale, ascite, pleurésie souvent bilatérale. Les œdèmes se traduisent par une augmentation du poids.

***Pression artérielle** : l'hypertension artérielle est fréquente surtout au cours des formes histologiques sévères, mais elle est exceptionnellement maligne.

***Examen des urines aux bandelettes réactives** : montre une protéinurie associée fréquemment à une hématurie qui reflète le degré de la prolifération cellulaire au sein des glomérules et parfois une leucocyturie sans germes.

***Examen complet** : à la recherche notamment de signes extrarénaux du LES si la maladie n'est pas connue (ils seront traités ultérieurement) et à la recherche des complications du syndrome néphrotique en particulier infectieuses et thromboemboliques.

2.C SIGNES BIOLOGIQUES :

le syndrome urinaire comprend

- * **protéinurie** permanente, quasi constante, de type non sélectif, de type glomérulaire $>0.5g/24h$, d'intensité variable (modérée $<1g/24$ heures ou massive d'ordre néphrotique $>3g/24$ heures)
- * **l'étude du sédiment urinaire** : hématurie microscopique $>10000/mm^3$ avec présence de cylindres hématiques témoignant de l'origine glomérulaire de l'hématurie, leucocyturie, et parfois sédiment télescopé qui contient des cylindres hyalins, hématiques et granuleux.

Examens sanguins

- * **L'urée et la créatinine sanguines** sont normales ou augmentées en rapport avec une insuffisance rénale surtout dans les formes prolifératives.
L'insuffisance rénale peut être aigue en rapport avec des lésions actives ou chronique témoin de lésions scléreuses irréversibles évoluant vers le stade terminal dans 5 à 20 % des cas.
- * **l'électrophorèse des protides** peut montrer une hypoprotidémie $<60 g/l$ et une hypoalbuminémie $<30 g/l$ en rapport avec un syndrome néphrotique est présent dans 30 à 50 %, en général impur et particulier par son association à une normo ou hyper gammaglobulinémie à base large et la discrétion des perturbations lipidiques.
- * **par ailleurs, on peut trouver :**
 - un syndrome inflammatoire biologique,
 - une fausse hypocalcémie en rapport avec l'hypoalbuminémie du syndrome néphrotique
 - une hypocalcémie et une hyperphosphorémie en cas d'insuffisance rénale chronique
 - à la Numération Formule Sanguine : une leucopénie et /ou lymphopénie, une thrombopénie, et/ou une anémie.
 - Une hyperleucocytose et une CRP $>50 mg/l$ doivent faire rechercher une infection évolutive.

2.D SIGNES RADIOLOGIQUES :

La radiologie n'est pas habituellement nécessaire au diagnostic des NL.

En l'absence d'insuffisance rénale chronique, l'arbre urinaire sans préparation et l'échographie rénale montrent des reins de taille normale.

La radiographie du thorax, du sinus et la panoramique dentaire seront demandés à la recherche d'un foyer infectieux à traiter avant de démarrer la corticothérapie.

3. LE DIAGNOSTIC :

3 A. LE DIAGNOSTIC POSITIF :

Au plan pratique 2 situations peuvent se rencontrer : soit que

lupus connu : c'est la situation la plus fréquente. Dans cette situation, il est facile de rattacher l'atteinte rénale au LES. Les NL surviennent le plus souvent au cours des deux premières années d'évolution du LES, mais elle est latente d'où sa recherche systématique et régulière à chaque consultation par l'examen systématique des urines aux bandelettes réactives. En cas d'anomalies il faut les confirmer par la biologie et demander une PBR.

lupus n'est pas connu : L'atteinte rénale est inaugurale réalisant un tableau de néphropathie glomérulaire chez une femme jeune en période d'activité génitale. Cette néphropathie glomérulaire est particulière par présence d'une hypergammaglobulinémie polyclonale et la discrétion des troubles lipidiques et elle est rattachée au LES devant la présence des signes extrarénaux, des anomalies biologiques, immunologiques et/ ou les données l'histologie rénale.

- * **Signes extrarénaux** : sont multiples et variés. On cherchera les signes cutanéomuqueux, articulaires pleuropulmonaires, cardiovasculaires, neuropsychiques, hématologiques. (voir cours sur le lupus).
- * **Signes biologiques** :

– **NFS** : peut montrer une leucopénie $<4000/mm^3$ fréquente observée dans plus de 50 % des cas en rapport avec des anticorps anti leucocytes, lymphopénie $<1200/mm^3$ une thrombopénie $<100000/mm^3$ est observée dans 10 % des cas en rapport avec des anticorps anti plaquettes et peut être responsable de manifestations hémorragiques et une anémie. L'anémie est fréquente observée dans 50 % des cas, due à l'insuffisance rénale chronique, hémolytique auto-immune avec un test de coombs direct positif dans 5 à 10 % des cas en rapport avec des anticorps anti érythrocytes et elle est plus fréquente en cas de syndrome des anti phospholipides associés ou rarement hémolytiques microangiopathique avec un test de coombs direct négatif en rapport avec un syndrome hémolytique et urémique.

– **Syndrome inflammatoire** : augmentation de la VS, élévation de fibrinémie, α_2 globulines, gammaglobulines et augmentation modérée de la CRP.

- * **Signes immunologiques** :

Spécifiques

- Cellules LE de Hargraves : observée dans 80 %. C'est un polynucléaire neutrophile ayant phagocyté un noyau cellulaire donc c'est un témoin indirect des AAN, mais de réalisation difficile et n'est plus fait en pratique courante.

- Anticorps anti-DNA natifs : ce sont les anticorps les plus spécifiques du LES et ils sont retrouvés chez les 2/3 des patients. Leur taux est corrélé à l'activité du LES et de la NL constituant ainsi un bio marqueur du LES.
- Anticorps anti-Sm corrélés avec la NL. Leur spécificité est supérieure à 95 %, mais ils ne sont retrouvés que dans 25 % des cas.
- Anticorps anti C1q corrélés avec l'activité du LES et de la NL, mais retrouvés seulement dans 20 à 40 % des cas. Ils éliminent par leur négativité les formes sévères des NL.

Non spécifiques :

- Anticorps antinucléaires : présents chez 90 % des patients ayant un LES, mais ils peuvent être retrouvés dans la population générale. – Complément : Baisse du complément sérique portant surtout les composants de la voie classique C4 et C1q, mais aussi la voie alterne C3 observée dans 2/3 des cas surtout au cours des poussées du LES.
- Anticorps anti RNP observés dans 40 % des cas. Ce sont des marqueurs des connectives mixtes.
- Anticorps anti-histones sont des marqueurs du lupus induit
- Anticorps SSA ou anti-Ro observés dans 30 % des cas et corrélé à un risque de bloc auriculo-ventriculaire néonatal.
- Une fausse sérologie syphilitique positive avec VDRL positive et TPHA négative.
- Anticorps anti phospholipides évoqués devant des thromboses et/ou des pertes fœtales à répétition. Il s'agit soit de l'anti-coagulant circulant observé dans 34 % des cas du LES évoqué devant un Temps de Céphaline Activé (TCA) corrigé allongé, soit des anticorps anti-cardiolipines observés dans 44 % des cas, soit des anticorps anti- α_1 ou anti-glycoprotéine 2.

***Critères de l'ARA :**

Pour faciliter le diagnostic du LES, le collège américain de rhumatologie (ARA) a établi des critères au nombre de 11 (cliniques et biologiques), dont il faut au moins 4 pour retenir le diagnostic de LES avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 96 % (voir cours LES).

La survenue d'une néphropathie glomérulaire sur ce terrain est très en faveur des NL. Toutefois la PBR est le « Gold standard » du diagnostic et de la classification des NL.

*** Histologie rénale :**

- Indications :

L'absence de corrélation entre la gravité des signes histologiques et celle des signes cliniques ou biologiques fait que la PBR doit avoir une indication large au cours du LES (en respectant les précautions d'usage). Elle permet

- de porter le diagnostic de LES en cas de néphropathie glomérulaire sans signes extra rénaux francs évocateurs de la maladie.
- de préciser le type histologique et d'établir l'indice d'activité et de sclérose de la néphropathie qui serviront pour le traitement.

- Précautions (voir cours NG primitives)

- Résultats :

==>La PBR a un intérêt à la fois diagnostique, pronostique et thérapeutique. Elle permet de montrer les lésions élémentaires, établir les indices d'activité et de sclérose et fournir une classification histologique des NL.

Les lésions élémentaires :

Elles sont caractérisées par leur grand polymorphisme. Elles sont surtout glomérulaires associées parfois à des lésions tubulo interstitielles et vasculaires.

***En Microscopie optique :**

a/ lésions actives : c'est-à-dire des lésions fraîches, susceptibles de régresser sous traitement

-Au niveau des glomérules :

Prolifération endo et/ou extracapillaire, débris nucléaires ou caryorhexis, wire-loops ou anses en fil de fer, dépôts fibrinoïdes endomembraneux (ou sous endothéliaux) dépôts fibrinoïdes mésangiaux, thrombi hyalins intracapillaires, foyers de nécrose fibrinoïde et corps hématoxylique de Gross (qui est la seule lésion pathognomonique, mais rarement rencontrée seulement dans les cas florides)

- *Au niveau du tubulo-interstitium :* présence d'une nécrose tubulaire aiguë, et/ou d'infiltrats interstitiels mononucléés

- *Au niveau des vaisseaux :* présence de lésions de vascularite (rares)

b/lésions inactives : présence d'accolements floculo- capsulaires, de lésions de GN extramembraneuse, de glomérules sclérosés, de fibrose interstitielle et d'atrophie tubulaire

***En Immunofluorescence :**

Il existe d'abondants dépôts granuleux diffus constants d'immunoglobulines IgG accompagnés des IgA, IgM et toutes les fractions du complément (C3, C4 et C1q), glomérulaires, tubulaires (le long des membranes basales tubulaires) et vasculaires.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

L'abondance, la composition des dépôts et leur présence au niveau de toutes les structures du parenchyme rénal (caractère diffus) constituent des arguments en faveur de l'origine lupique de la néphropathie.

Indices d'activité et de sclérose (Tableau 1)

Les indices d'activité et de sclérose sont calculés à partir des lésions actives et chroniques qui sont cotées de 0 à 3 selon leur importance.

Les lésions actives et chroniques peuvent coexister sur le même prélèvement.

Les lésions actives sont des lésions fraîches responsables d'un score d'activité élevé donc le pronostic rénal est bon sous traitement

Si le score de sclérose est élevé, le pronostic rénal est mauvais même après traitement.

Classification de l'OMS et corrélations anatomocliniques

Plusieurs classifications existent, mais nous allons proposer la classification histologique de l'Association Internationale de Néphrologie de 2004.

Elle permet de classer les NL en 6 classes différentes.

Les classes III et IV sont les plus sévères.

(Tableau 2)

3. B LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

En général le diagnostic des NL ne prête pas confusion. Toutefois, il se pose en l'absence de confirmation histologique et en l'absence des anticorps anti DNA avec un purpura rhumatoïde, une cryoglobulinémie mixte de type II, une endocardite subaiguë d'Osler ou une vascularite.

4. FORMES CLINIQUES : à côté de la forme typique de la femme jeune en période d'activité génitale, on peut observer

- * Forme de l'enfant : particulière par la fréquence des formes hématologiques et rhumatologiques, la sévérité de l'atteinte rénale, la prédominance féminine est estompée
- * Forme de l'homme : rare, grave peut s'associer à un syndrome de Klinefelter
- * Forme du sujet âgé : rare, grave, dominée par l'association à un syndrome sec
- * Lupus familial : il impose la recherche d'un déficit en complément : C2, C4
- * Lupus et grossesse :

La fertilité est diminuée en raison du LES et du traitement par cyclophosphamide lors des poussées.

La grossesse favorise les poussées du LES, et aggrave la NL en particulier si hypertension artérielle et/ou Insuffisance Rénale.

Le lupus peut entraîner des complications materno- fœtales : avortements en particulier si présence des anticorps anti phospholipides, pré éclampsie, retard de croissance intra-utérin, accouchement prématuré, hypotrophie fœtale, parfois des BAV néonataux (en présence d'Anticorps anti Ro chez la mère)

De ce fait, une contraception efficace doit être prescrite.

La grossesse est autorisée si :

- Le LES est en rémission depuis plus de 6 mois
- La pression artérielle est normale
- La créatininémie < 180 µmol/l
- Il faut augmenter les doses de corticoïdes le 2ème et le 3ème trimestre et après l'accouchement. La surveillance doit être étroite entre néphrologues et obstétriciens.

5. ÉVOLUTION

Éléments de surveillance :

5.1 CLINIQUES : poids, diurèse et aspect des urines, labstix, pression artérielle, température, œdèmes, signes extra rénaux.

5.2 BIOLOGIQUES : protéinurie de 24 h, sédiment urinaire, fonction rénale électrophorèse des protides, NFS, VS, CRP, anticorps anti nucléaires et antiDNA, complément sérique

5.3 HISTOLOGIQUES : par des PBR itératives dans :

Le cadre d'un protocole thérapeutique

Si modification du tableau clinique et/ou biologique

Et/ou non-réponse au traitement

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Modalités évolutives :

L'évolution sur le plan rénale dépend de :

- La classe histologique
- L'activité des lésions
- Et la présence des poussées du LES déclenchées par : une grossesse ou un avortement, une exposition solaire, une infection, prise de pilules contraceptives, l'arrêt intempestif du traitement et/ou l'arrêt du traitement.

Les NL classe IV ont le plus mauvais pronostic et en l'absence du traitement, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale chronique terminale. Cependant, sous traitement précoce et bien conduit, on peut voir une amélioration clinique, biologique, voire histologique.

L'évolution des autres classes des NL vers l'IRCT est rare.

Le traitement intensif des NL a permis l'amélioration du pronostic vital et rénal, mais au prix de complications graves surtout infectieuses et cardiovasculaires. En cas de retard diagnostique et/ou thérapeutique, les lésions deviennent scléreuse; donc inaccessibles au traitement et le malade évolue vers l'IRC

Complications : Liées au syndrome néphrotique (voir cours SN)
Liées au traitement (voir chapitre traitement)

Transformations histologiques

Il y a une possibilité de transformation des lésions rénales au cours du temps : en moins grave en cas de traitement adéquat (exemple passage d'une classe IV à une classe III ou II) ou en plus grave en cas de poussées de la maladie

(Classe II vers classe III ; classe III ou V vers classe IV)

6. TRAITEMENT

6.1 BUTS

- A court terme : obtenir une rémission
- A long terme :
 - Maintenir cette rémission
 - Prévenir les poussées
 - Limiter les effets délétères du traitement

6.2 MESURES GÉNÉRALES

- Visant à diminuer l'exacerbation du LES par :
 - Éducation du patient
 - Rassurer le patient
 - Ne pas arrêter le traitement
 - Éviter l'exposition solaire et utiliser des écrans de protection et porter un chapeau
 - Éviter le tabagisme
 - Prescrire une contraception efficace chez les femmes de préférence par les progestatifs micro dosés en évitant les dispositifs intra-utérins et les œstro- progestatifs
 - Repos physique et psychique au moment des poussées

6.3 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE : repos, régime sans sel, restriction hydrique, diurétiques en cas d'œdèmes, traitement anti hypertenseur en cas d'HTA, anti-aggrégants plaquettaires ou anticoagulants si SN intense ou association à un syndrome des anti phospholipides, Épuration extra rénale en cas d'IRCT

6.4 TRAITEMENT ÉTIOPATHOGÉNIQUE

6.4.1 Moyens thérapeutiques :

a. Traitement d'induction

Les corticoïdes :

- per os : prednisone ou prednisolone à la dose de 1mg/kg/j
- par voie injectable IV : boli de méthyl prednisolone de 10 à 15 mg/kg/j
- Effets indésirables : faciès cushingoïde, obésité, acné, HTA, Diabète, troubles gastro-intestinaux, infection, cataracte, ostéonécrose de la tête fémorale, ostéoporose, retard de croissance chez l'enfant
- **Cyclophosphamide** : per os à la dose de 2mg/kg/j ou IV à la dose de 1g /1,73 m² de surface corporelle adapté à la fonction rénale
- **Mycophénolate mofétil** (MMF) 2 g/j en deux prises
- **Azathioprine** : per os 2 à 3 mg/kg/j
- **Anticorps antiCD20** : 375mg/m²/semaine pendant 4 semaines

- Échanges plasmatiques
- Immunoglobulines polyvalentes IV

b. traitement d'entretien

- Mycophénolate mofétil (MMF)
- Azathioprine
- Ciclosporine A 3 à 5 mg/kg/j en 2 prises
- Antipaludéens de synthèse

6.4.2 Indications thérapeutiques

Elles dépendent essentiellement de la classe histologique et des indices d'activité et de sclérose.

Un malade traité doit être surveillé pour évaluer l'efficacité du traitement et rechercher les effets indésirables du traitement

***classe I et II** : pas de traitement spécifique pour la néphropathie, mais surveillance +++. Le traitement est celui des signes extrarénaux. Le pronostic est bon.

*** classe III et IV actives** : (voir Figure 2)

Il existe plusieurs protocoles thérapeutiques dont les plus utilisés sont :

- Protocole NIH (National institutes of health)

Methyl prednisolone 10-15 mg/kg/J x 3 jours
 Puis relais par prednisone orale 1 mg/kg/jour
 Cyclophosphamide IV : 6 boli mensuels 1 g /1,73 m² de surface corporelle puis relais par Azathioprine ou MMF.

- protocole Euro Lupus

Methyl prednisolone 10-15 mg/kg/J x 3 jours
 Puis relais par prednisone orale 1 mg/kg/jour
 Cyclophosphamide IV : 6 boli de 500 mg toutes les 2 semaines.
 Puis relais par Azathioprine ou MMF.

Si présence de prolifération extracapillaire, on a recours aux échanges plasmatiques.

Deux situations se présentent :

1^{ère} situation : si on a une rémission complète ou incomplète survient, on continue par le traitement d'entretien. En cas de rechute, on revient au traitement d'induction

2^{ème} situation : si pas de rémission, on utilise le rituximab

***classe V** : pas de consensus thérapeutique. On peut utiliser des corticoïdes associés parfois au Mycophénolate mofétil. Le pronostic est bon

***classe VI** : Pas de traitement spécifique. L'insuffisance rénale évolue vers le stade terminal.

***Au stade d'IRCT**, il y'a généralement une rémission du LES et le traitement corticoïde et/ou immunosuppresseur est le plus souvent arrêté.

CONCLUSION

Les NL sont une manifestation fréquente et grave du LES

Elles constituent un tournant évolutif du LES conditionnant le traitement et le pronostic

Leur pathogénie est liée principalement à la formation des ICC activant le complément surtout par voie classique

Les NL réalisent le plus souvent un tableau de néphropathie glomérulaire survenant chez une femme jeune en période d'activité génitale particulière par la présence d'une hyper gammaglobulinémie polyclonale, d'une discrétion des troubles lipidiques en cas de syndrome néphrotique et la présence des signes extrarénaux, biologiques et/ou immunologiques du LES en particulier les anticorps anti-DNA natifs.

L'indication large et précoce de la PBR confirme le diagnostic des NL en montrant les lésions élémentaires ainsi que le traitement et le pronostic lié à la classe thérapeutique et à l'activité des lésions.

Les classes III et IV actives sont les plus sévères nécessitant un traitement corticoïde et immunosuppresseur

Ce traitement a transformé le pronostic vital et rénal de ces patients au prix de complications parfois graves infectieuses, cardiovasculaires et néoplasiques nécessitant une surveillance stricte et rapprochée.

TABEAU 1 : LÉSIONS ACTIVES ET CHRONIQUES

Lésions	Actives	Chroniques
Glomérulaires	Prolifération endocapillaire	- Croissants fibreux
	Corps hémolytique de Gross	
	Nécrose fibrinoïde (x2)	
	Débris nucléaires	- Dépôts extra membraneux
	Dépôts sous endothéliaux	
	Wire – loop	
	Thrombi hyalins	- sclérose glomérulaire
Tubulo interstitielle	Prolifération extra capillaire (X2)	- synéchies floculo-capsulaires
	Infiltrat interstitiel	- fibrose interstitielle
Vasculaires	Nécrose tubulaire	- atrophie tubulaire
Réversibilité	Angéite nécrosante	Athérosclérose
Sans traitement	Oui	Non

FIGURE 1 : ETIOPATHOGÉNIE DU LUPUS ÉRYTHÉMATEUX SYSTÉMIQUE

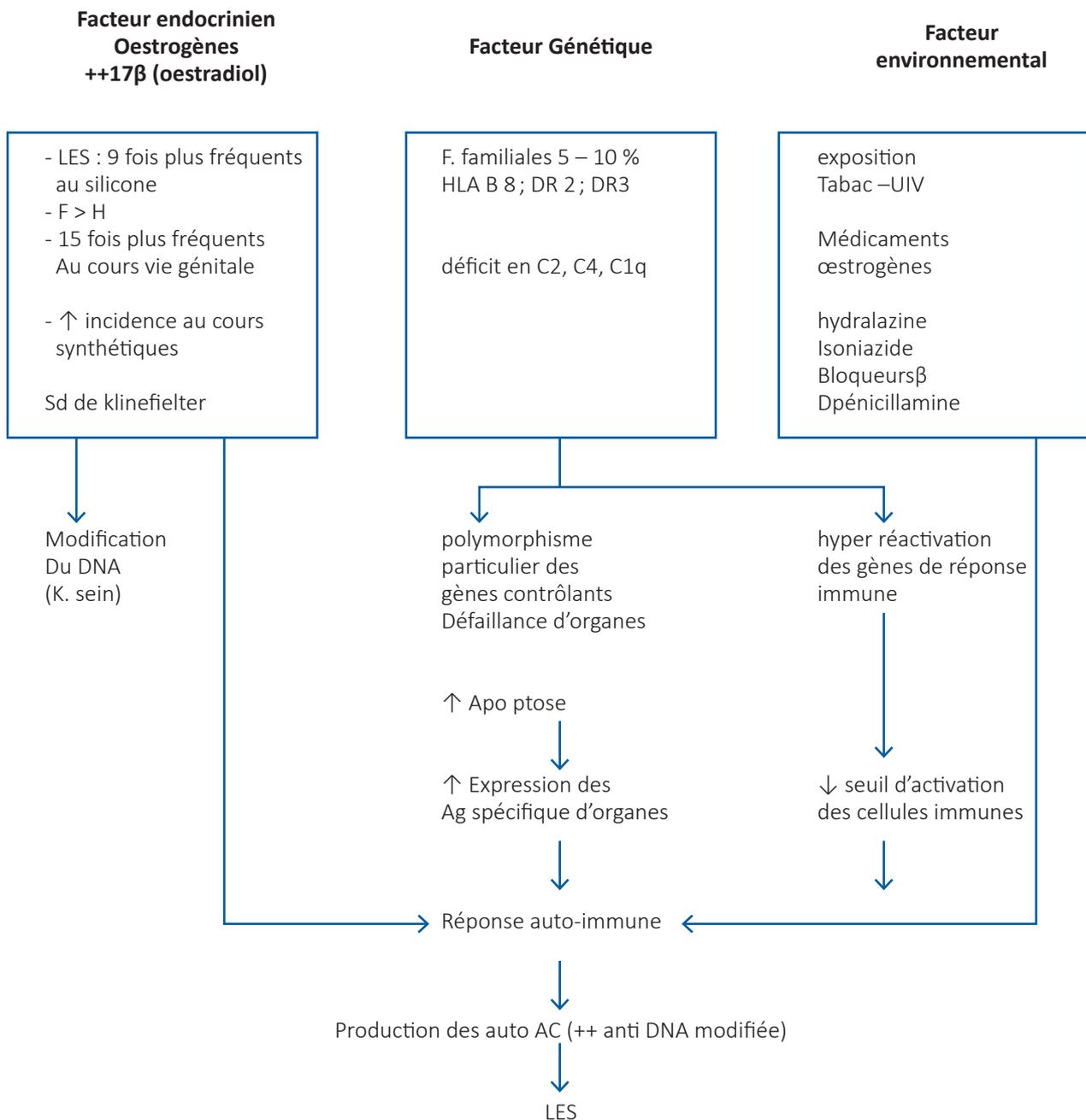


FIGURE 2 : SCHÉMA THÉRAPEUTIQUE DES NÉPHROPATHIES LUPIQUES CLASSES III ET IV ACTIVES

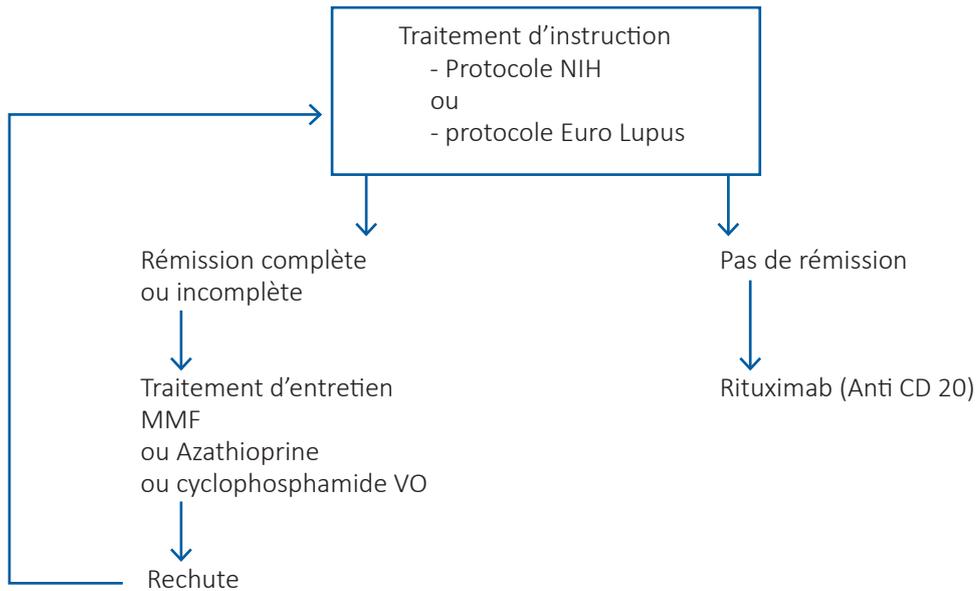
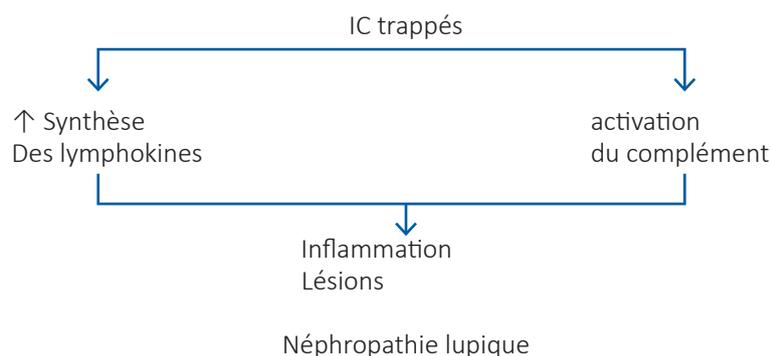


TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DE L'ASSOCIATION INTERNATIONALE DE NÉPHROLOGIE DE 2004 DES NÉPHROPATHIES LUPIQUE ET CORRÉLATION ANATOMOCLINIQUE

Classe	I	II	III	IV	V
				Urgence médicale	
Appellation	GN Mésangiale Minimale	Mésangiale Proliférative	Proliférative Segmentaire et focale	Proliférative Diffuse	Extra-membraneuse
Fréquence	1%	10-20%	20-25%	50%	10-20%
Microscopie Optique	Normal	Hypercellularité mésangiale	Prolifération endo capillaire ± extra cap Segmentaire et focale	Prolifération endo capillaire ± extra cap Diffuse S : IV s G : IV G A – A/C ou C	Modifications Caractéristiques De la MBG Globale Et diffuses V + II/ III ou IV
Immuno fluorescence	Dépôts mésangiaux minimes d'Ig et C	Dépôts mésangiaux d'Ig et C	Dépôts mésangiaux et sous endothéliaux d'Ig et C	Dépôts mésangiaux sous endothéliaux et extramembraneux granuleux diffus d'Ig et C	Dépôts EM Granuleux d'Ig et C3

FIGURE 3 : PATHOGÉNIE DE LA NÉPHROPATHIE LUPIQUE



Objectifs éducationnels

1. définir l'amylose rénale
2. citer les différents composants de la substance amyloïde
3. énumérer les différentes circonstances de découverte de l'amylose rénale
4. rechercher les signes extra rénaux d'amylose
5. réunir les arguments cliniques et para cliniques pour le diagnostic positif de l'amylose rénale
6. indiquer la coloration spécifique nécessaire pour le diagnostic d'amylose rénale
7. citer les différents types de biopsie permettant de faire le diagnostic de l'amylose
8. énumérer les différentes étiologies de l'amylose rénale
9. reconnaître les complications de l'amylose rénale
10. connaître les moyens de prévention des complications de l'amylose rénale
11. citer les principes de traitement de l'amylose rénale selon le type d'amylose et le stade évolutif et l'atteinte rénale

INTRODUCTION

L'amylose est définie par l'accumulation en extracellulaire d'une substance protéique anormale de structure fibrillaire β plissée ayant des caractéristiques tinctoriales particulières (dichroïsme jaune vert au rouge Congo en lumière polarisée). Cette substance peut s'accumuler dans plusieurs tissus expliquant les différentes manifestations cliniques. La localisation rénale est la plus fréquente et la plus expressive. Elle réalise le tableau d'une néphropathie glomérulaire chronique et conditionne souvent le pronostic de la maladie amyloïde par son évolution vers l'IRC. Son diagnostic est histologique et son traitement est décevant. En Tunisie, l'amylose rénale représente en moyenne 14 % des néphropathies glomérulaires biopsiées de l'adulte.

I. RAPPEL DE LA SUBSTANCE AMYLOÏDE :

1.A RAPPEL BIOCHIMIQUE :

la substance amyloïde est insoluble dans les solvants organiques, soluble dans l'eau et résistante aux enzymes protéolytiques. Elle est constituée de 2 composants.

Le composant protéique qui peut être :

- d'origine immunoglobulinique : amylose **AL**, (amyloïde light Chain protein), au cours de l'amylose primitive, et au cours du myélome multiple ou maladie de Kahler
- d'origine non immunoglobulinique : (amyloïde associated protéine).
 - amylose **AA** (la plus fréquente) son précurseur est la SAA (protéine de l'inflammation sécrétée par le foie) se rencontre au cours des amyloses secondaires, de la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) et du syndrome de Muckles Wells
 - amylose à transthyretine (TTR) : amylose familiale portugaise, associée à une neuropathie.

le composant P : α globuline, constant, représente 10 % des dépôts

1.B RAPPEL HISTOLOGIQUE :

***microscope optique** : la substance amyloïde a un aspect anhiste, amorphe, acellulaire.

- Aux colorations usuelles elle prend un aspect vert clair au Trichrome de Masson, rose pale à l'hématéine éosine, rose au PAS, et n'est pas argyrophile.
- Colorations spéciales : elle donne une métachromasie rose fuchsia au Cristal violet, une fluorescence verte à la thioflavine T.

La coloration au rouge Congo est la plus spécifique : les dépôts amyloïdes donnent une biréfringence dichroïque jaune verte en lumière polarisée.

***Immunofluorescence** : dépôts de chaînes légères κ ou λ en cas d'amylose de type AL

***microscope électronique** : la substance amyloïde a une structure fibrillaire. Les fibrilles ont un diamètre 80 à 100 Å, longueur 1 μ , elles sont enchevêtrées au hasard, mais perpendiculaires aux membranes basales.

II. PATHOGÉNIE :

elle reste inconnue et l'amylose résulte probablement de l'interaction de plusieurs facteurs :

- Une prédisposition génétique
- Un excès de fabrication des précurseurs (SAA, chaînes légères d'immunoglobulines.) par une stimulation antigénique prolongée (théorie de Glenner)
et/ou une diminution de leur dégradation
- Des conditions locales particulières

III. SYMPTOMATOLOGIE :

* Circonstances de découverte (CD) :

Les œdèmes constituent la principale CD de l'amylose rénale, plus rarement : protéinurie découverte systématiquement au cours d'une maladie amyloïdogène, ou IRA avec œdèmes et protéinurie de survenue post opératoire, exceptionnellement à l'occasion d'une complication du SN (thromboemboliques++)

* **Terrain** : habituellement 5ème décade de la vie, plus précoce (3ème décade) si FMF, plus tardive (6ème 7ème décade) si amylose AL

* **Sexe** : plus fréquente chez l'homme

1. SIGNES CLINIQUES

1. a Œdèmes : Quasi constants de type rénal, blancs, mous gardant le godet, indolores, déclives symétriques, bilatéraux siégeant au visage le matin et aux membres inférieurs le soir. Ils peuvent être d'intensité variable réalisant au maximum un tableau d'anasarque.

1. b Pression artérielle

L'hypertension artérielle est rare (10 % dans notre série) la PA est fréquemment normale ou basse même au stade d'insuffisance rénale chronique. L'hypotension orthostatique est fréquente.

Cette hypotension est en rapport avec la diminution des résistances périphériques vasculaires elles-mêmes due à une hyporéactivité vasculaire aux substances vasoactives.

Une atteinte des surrénales et du myocarde par les dépôts amyloïdes ne fait qu'aggraver cette hypotension.

1. c Examen des urines à la bandelette réactive

Il existe une protéinurie importante 3 à 4 +++ sans hématurie. Il peut y avoir une glycosurie normoglycémique qui signe l'atteinte tubulaire associée (30 % dans notre série)

1. d Signes extra rénaux

L'amylose infiltre tous les tissus, expliquant ainsi les signes extrarénaux. Leur recherche doit être systématique, ils ont une valeur d'orientation.

a/ des signes en rapport avec l'infiltration d'autres organes :

Hépatomégalie, Splénomégalie, Macroglossie, gros nerfs palpables (cubital, Sciatique poplitée externe), Voix rauque, goitre ± hypothyroïdie, Hippocratisme digital, Syndrome du canal carpien diarrhée, Adénopathies superficielles, Trouble du rythme cardiaque, Ecchymoses cutanées, surtout périorbitaires.

b/ Certains signes sont évocateurs d'une maladie amyloïdogène, tels que : bronchorrhée chronique (DDB), écrouelles (TBC ganglionnaire) polyarthrite chronique déformante raideur rachidienne (SPA), cicatrices abdominales...

2. SIGNES BIOLOGIQUES

2. a Syndrome urinaire

- Protéinurie constante : souvent abondante d'ordre néphrotique non sélective Alb < 80 % particulière par le fait qu'elle reste abondante même au stade d'IRC.
- Sédiment urinaire
Normal : pas d'hématurie ni de leucocyturie
- Ionogramme urinaire
Inversion du rapport Nau/Ku < 1 témoin d'un hyperaldostérionisme secondaire
- Autres : signes en rapport avec l'atteinte tubulaire surtout en cas d'amylose ancienne
 - Acidose tubulaire proximale en rapport avec un défaut de réabsorption tubulaire de bicarbonate
 - Glycosurie par diminution du seuil d'absorption tubulaire du glucose

2. b Dans le sang :

- * la fonction rénale : appréciée par le dosage de l'urée et de la créatinine, est normale au début puis s'altère progressivement pour aboutir à l'IRCT (45% de nos patients ont une IR lors du diagnostic)
- * l'EPP : le syndrome néphrotique (SN) est très fréquent et intense et persiste même au stade d'IRC.
- * les lipides : augmentation modérée du cholestérol et des triglycérides comparée à l'intensité du SN.
- * accélération de la VS
- * troubles de l'hémostase : tendance à l'hyper coagulabilité globale : thrombocytose, ↑ du fibrinogène, et ↓ de l'anti-thrombine III, qui vont exposer le malade au risque de thrombose vasculaire.

3. IMAGERIE :

- * L'arbre urinaire sans préparation : trouve des reins de taille normale même au stade d'IRC.
- * L'échographie abdominale : reins de taille normale même au stade d'IRC, cortex échogène, permet d'explorer les autres organes à la recherche d'hépatomégalie, splénomégalie.
- * La radio du thorax : peut trouver un épanchement pleural, une cardiomégalie, des séquelles de tuberculose ou un aspect évocateur de DDB...

4. HISTOLOGIE RÉNALE :

La PBR doit être faite avec les précautions d'usage. Elle montre des dépôts qui siègent au niveau du mésangium des glomérules, mais également au niveau des parois vasculaires et des vitrées tubulaires.

Compte tenu du caractère diffus des dépôts amyloïdes au niveau de l'organisme et du caractère invasif de la PBR, le diagnostic d'amylose peut se faire à l'aide de biopsies d'autres tissus plus accessibles et moins agressive pour le patient. Il s'agit de Biopsie des glandes salivaires accessoires, biopsie rectale, ponction aspiration de la graisse sous-cutanée abdominale, biopsie de la moelle osseuse.

5. ÉVOLUTION :

5.a Éléments de surveillance :

Cliniques : (poids, œdèmes, PA, diurèse, labstix, température, recherche de complications infectieuses et thromboemboliques)

Biologiques : (protéinurie, fonction rénale, EPP, NFS)

5.b Modalités :

La rémission clinique est très rare, elle peut se voir après traitement d'un foyer amylogène avec cependant la persistance des dépôts à l'histologie.

- * défavorable : l'évolution habituelle se fait progressivement vers l'IRC qui atteint le stade terminal en quelques années. Elle peut être plus rapide en cas de : corticothérapie intempestive, une intervention chirurgicale, une thrombose des veines rénales, une infection ou une déshydratation aiguë.

Les complications liées au syndrome néphrotique :

Toutes les complications du SN peuvent se voir au de l'amylose (voir cours sur le SN), mais particulièrement les complications thromboemboliques qui sont plus fréquentes au cours de l'amylose. Un collapsus cardiovasculaire peut également survenir chez ces malades.

Les complications liées à la maladie amyloïde : infiltration progressive de tous les organes par la substance amyloïde : diarrhée, hépatomégalie, goitre, amylose cardiaque, insuffisance surrénalienne...

IV. FORMES CLINIQUES :

1. FORMES SYMPTOMATIQUES :

- * **Formes sèches** : sans œdèmes en cas de tubulopathie, se manifestant par une glycosurie, une acidose tubulaire proximale ou en cas d'insuffisance surrénalienne.
- * **Formes avec anasarque** : fréquente du fait de la sévérité de l'hypoalbuminémie.
- * **Formes avec HTA** : se voient dans 10 à 15 % des cas.
- * **Formes avec hématurie** : exceptionnelles, doivent faire rechercher une thrombose des veines rénales ou une infiltration des voies excrétrices ou de la vessie par l'amylose.
- * **Formes avec insuffisance rénale d'emblée** : fréquentes en Tunisie (45 %) : le diagnostic d'amylose est évoqué devant la persistance d'une protéinurie abondante voire d'un syndrome néphrotique, d'une PA et d'une taille des reins normale malgré l'IRC avancée.

2. FORMES SELON LE TERRAIN :

2.a Forme de l'enfant

Elle est rare, complique une fièvre méditerranéenne familiale ou une arthrite chronique juvénile.

C'est la résistance aux corticoïdes d'un syndrome néphrotique pur qui pousse à la pratique de la ponction-biopsie rénale qui fait le diagnostic d'amylose, d'où l'intérêt d'un bon interrogatoire et de la recherche des antécédents personnels et familiaux et d'un bon examen clinique avant la corticothérapie.

2.b forme du sujet âgé : chercher une gammopathie monoclonale ou un myélome

3. FORMES ÉTIOLOGIQUES

1- Amyloses secondaires (non immunologiques) : Amyloses de type AA

L'atteinte rénale est fréquente, elle se rencontre dans 90 % des cas et elle est souvent révélatrice de l'amylose. Elle peut être secondaire à des :

a- Infections et suppurations chroniques

- Tuberculose : quelle que soit sa localisation. C'est la principale cause dans notre pays. Elle est souvent quiescente au moment du diagnostic d'amylose, mais elle a déjà laissé des séquelles.
- Dilatation des bronches.
 - Bronchopneumopathies chroniques, abcès du poumon...
 - Ostéomyélite chronique.
 - Brûlures étendues surinfectées.
 - Escarres infectées chez les paraplégiques.
 - Lèpre.
 - Hydatidose.
 - SIDA.

b. Maladies inflammatoires chroniques : occupent la deuxième place après les infections. Elles peuvent être

- Rhumatismales : Polyarthrite rhumatismale, pelvispondylite rhumatismale (SPA), arthrite chronique juvénile, maladie de Still, rhumatisme psoriasique.
- Entérocolopathies inflammatoires : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, maladie de Whipple.

c. Néoplasies

Maladie de Hodgkin, cancer du rein, cancer bronchique.

d. Autres causes plus rares :

Maladie de Behçet, lupus érythémateux systémique, sarcoïdose, syndrome de Gougerot Sjögren.

2- Amyloses d'origine immunologique (de type AL)

L'atteinte rénale se voit dans 1/3 des cas.

L'amylose touche essentiellement : le muscle lisses les gaines tendineuses les nerfs périphériques, la peau et les muqueuses d'où la fréquence élevée de la macroglossie, de la neuropathie périphérique (polynévrite) du syndrome du canal carpien, de la cardiopathie (qui conditionne le pronostic), du purpura et des ecchymoses périorbitaires.

a- Le myélome multiple : l'amylose complique 6 à 20 % des cas de myélomes, surtout à chaîne λ .

Le diagnostic est évoqué devant une calcémie élevée ou normale, d'un pic monoclonal ou d'une hypogammaglobulinémie à l'EPP,

Pronostic : la survie au cours du myélome avec amylose est médiocre, elle est de 1 à 2 ans.

L'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et hépatique ainsi que les infections constituent les principales causes de mortalité.

b- Les autres dysglobulinémies

- Maladie de Waldenström : prolifération lympho plasmocytaire caractérisée par \uparrow monoclonale des Ig M. Elle s'associe à l'amylose dans 5 % des cas.
- Maladies des chaînes lourdes

c- Gammopathie monoclonale sans dysglobulinémie

Elle est fréquente au cours des amyloses

3. Amyloses héréditaires

3.a Amyloses héréditaires à prédominance rénale

*La Maladie périodique ou Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF)

C'est une maladie à transmission autosomique récessive. Son gène a été localisé en 1992 au niveau du bras court du chromosome 16.

En 1997, il a été cloné et appelé gène pyrine/ marénostrine.

Elle touche avec prédilection certains groupes ethniques en particulier du bassin méditerranéen : les Juifs sépharades, les Turcs, les Arméniens et les Arabes.

Elle se manifeste par la survenue, à des intervalles réguliers, de douleurs abdominales paroxystiques, de la fièvre, des arthralgies, spontanément régressives.

Les douleurs abdominales peuvent simuler un abdomen chirurgical conduisant à des laparotomies blanches et ces malades sont dits des « balafrés de l'abdomen ».

L'amylose est de type AA avec atteinte rénale prédominante. L'atteinte rénale y est fréquente (25 à 50 % des cas) et est d'apparition précoce vers 20 ans et elle conditionne le pronostic de la maladie.

Le traitement par colchicine permet de prévenir les accès douloureux et d'empêcher l'apparition de l'amylose dans les familles exposées.

* **Le syndrome de Muckle Wells** : à transmission autosomique dominante, il associe une surdité de perception, de la fièvre, une éruption urticarienne et des arthralgies. Il apparaît à l'adolescence et l'amylose est de type AA.

*L'amylose héréditaire de type Ostertag

(Apo A, chaîne α du fibrinogène, lysozyme). L'atteinte rénale révèle la maladie qui se voit entre 20 et 50 ans et elle est de transmission autosomique dominante.

3.b Amyloses héréditaires avec atteinte neurologique prédominante

Amylose familiale portugaise : autosomique dominante, à transthyrétine.

L'atteinte neurologique prédomine aux membres inférieurs à type de polynévrite et l'atteinte rénale se voit dans 16 à 30 %.

V- TRAITEMENT :

1.TRAITEMENT PRÉVENTIF, RESTE LE TRAITEMENT IDÉAL : Vaccination antituberculeuse, rapprochement des centres de soins, traitement adapté et précoce de toutes les infections déclarées afin d'éviter leur évolution vers la chronicité. En cas de maladie périodique, la colchicine doit être prescrite précocement et à vie.

2. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

a. Traitement du syndrome néphrotique

- Régime riche en protides
- Traitement des œdèmes : régime sans sel, diurétiques antialdostérone en l'absence d'IR, antiagrégants plaquettaires ou traitement anticoagulant si le taux d'albumine est $<$ à 20 g/l.

b. En cas d'insuffisance rénale chronique le malade peut opter pour soit

Hémodialyse : difficile chez ces malades du fait des thromboses des voies d'abord, des hypotensions sévères avec parfois collapsus cardiovasculaires, des troubles du rythme cardiaque et de la malnutrition.

La survie est plus courte que dans d'autres néphropathies (sauf le diabète).

Dialyse péritonéale

Il existe un risque d'aggravation de la dénutrition. Elle est contre-indiquée en cas d'entéropathie exsudative chronique, de bronchopneumopathie avec insuffisance respiratoire ou de pelvispondylite rhumatismale du fait des déformations thoraciques donnant un syndrome restrictif respiratoire.

La transplantation rénale ne peut être proposée que si la maladie causale est guérie ou stabilisée. La récurrence après transplantation est de règle, sauf en cas de FMF où la colchicine prescrite précocement prévient la récurrence de l'amylose sur le transplant.

3. TRAITEMENT DE LA MALADIE CAUSALE

1- Amyloses secondaires

Le traitement radical de la maladie causale surtout quand elle est d'origine infectieuse permet d'obtenir une rémission clinique et une diminution des dépôts.

Cependant, l'indication d'un acte chirurgical doit être discutée vu le risque de survenue d'IR postopératoire souvent irréversible.

2- Amyloses primitives ou associées au myélome

En cas de myélome, le traitement est codifié : Melphalan +prednisone comme pour le myélome, avec quelques résultats favorables.

La greffe de moelle a pu être proposée dans certains cas.

3- Gammopathie monoclonale non myélomateuse

Le traitement est controversé. On propose l'association : Melphalan-prednisone ± colchicine.

4. TRAITEMENT SPÉCIFIQUE

1- Colchicine

Traitement des crises et préventif de la survenue des dépôts au cours de la FMF : 1 à 2 mg/j.

Il n'a pas d'effet sur l'amylose constituée, mais, en cas d'amylose rénale installée, il permettrait d'éviter les dépôts dans d'autres organes notamment le cœur.

2- Diméthylsulfoxyde (DMSO)

Capable de scinder les fibrilles amyloïdes et de faire régresser les dépôts expérimentalement. Chez l'homme, il s'est avéré efficace dans certains cas, mais l'odeur alliacée insupportable qu'il donne à l'haleine, le rend non toléré par les patients.

Un nouveau médicament actuellement à l'essai serait prometteur pour le traitement de l'amylose de type AA

VI- CONCLUSION

L'amylose rénale représente l'une des localisations les plus expressives et les plus graves des amyloses généralisées.

Elle réalise un tableau de néphropathie glomérulaire avec un syndrome néphrotique particulier par l'absence d'hématurie, l'absence d'HTA, la persistance d'une protéinurie massive et des reins de taille normale même au stade de l'IRC.

L'atteinte rénale conditionne le pronostic notamment par son évolution vers l'IRCT. La preuve diagnostique est toujours histologique.

Les étiologies sont multiples dominées dans notre pays par l'amylose secondaire en particulier à la tuberculose.

Le meilleur traitement est donc la prévention et le traitement adapté et précoce de toutes les maladies infectieuses, une bonne prise en charge des maladies inflammatoires et le traitement à vie de la FMF par la colchicine.

Objectifs éducationnels

1. définir la néphropathie diabétique (ND)
2. décrire la fréquence de la ND dans les 2 types de diabète
3. décrire les mécanismes physiopathologiques expliquant les lésions rénales observées au cours de la ND
4. décrire les 5 stades évolutifs de MOGENSEN de la ND
5. Poser le diagnostic de la ND au stade IV de MOGENSEN sur des arguments cliniques et biologiques
6. Poser l'indication de la PBR au cours de certaines situations particulières
7. décrire les principales lésions histologiques au cours de la ND
8. énumérer les paramètres cliniques et para cliniques de surveillance chez un patient de ND
9. énumérer les principales complications de la ND liées au syndrome néphrotique et au traitement
10. reconnaître les particularités de la ND au cours du diabète de type 2
11. préciser les modalités thérapeutiques capables de ralentir l'évolution de la ND vers l'insuffisance rénale chronique
12. préciser les modifications à apporter au traitement du diabète chez un patient en IRC.
13. connaître l'importance de l'équilibre tensionnel sur l'évolution de la ND.
14. Préparer le patient diabétique insuffisant rénal au traitement par épuration extra rénale
15. savoir indiquer le moment du début de la dialyse chez le diabétique au stade d'IRC terminale

Connaissances prérequis

Le diabète et ses différents types
Les différentes complications du diabète
Les différents traitements du diabète

INTRODUCTION

La néphropathie diabétique (ND) est une complication dégénérative microangiopathique du diabète au même titre que la rétinopathie et la neuropathie diabétique.

Elle se définit par l'association de lésions glomérulaires spécifiques en rapport direct avec le mauvais équilibre glycémique et des lésions non spécifiques interstitielles, tubulaires et vasculaires aboutissant à la destruction progressive du parenchyme rénal.

Elle est grave, car elle augmente la morbidité et multiplie la mortalité par 10 chez le diabétique.

L'atteinte rénale est la même quel que soit le type du diabète 1 ou 2.

La ND est réversible au début, mais une fois la protéinurie apparaît, elle devient irréversible et évolue inéluctablement vers l'IRCT. D'où une détection précoce basée sur le dosage de la micro albuminurie est nécessaire

La ND constitue actuellement la 1^{ère} cause d'IRCT et de mise en dialyse dans la plupart des pays occidentaux et en Tunisie.

La prévention de la survenue de la ND chez un diabétique repose sur l'équilibre glycémique optimal, une détection précoce de la micro albuminurie et son traitement par les inhibiteurs du système rénine angiotensine (inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II) ainsi que le contrôle strict de la pression artérielle.

La transplantation rénale ou mieux la double transplantation rein-pancréas peut être envisagée et devra être réalisée suffisamment tôt avant l'apparition de complications cardiovasculaires du diabète.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

La ND touche le plus souvent le sexe masculin.

Elle dépend d'un facteur ethnique. En effet sa fréquence est plus élevée chez les :

- asiatiques
- indiens puma du sud-ouest des États-Unis
- et les noirs américains

Elle dépend également des facteurs génétiques qui sont les antécédents familiaux de ND et d'HTA et la délétion du gène de l'enzyme de conversion

Son incidence varie selon le type de diabète.

1. A AU COURS DU DIABÈTE DE TYPE 1

30 à 40 % des diabétiques de type 1 vont développer une ND dont les 2/3 évolueront vers l'insuffisance rénale chronique.

Le pic d'incidence de la ND se situe à 20-25 ans d'évolution du diabète. Elle est exceptionnelle avant 10 ans et après 35 ans d'évolution du diabète.

1. B AU COURS DU DIABÈTE DE TYPE 2

Les données épidémiologiques concernant le diabète de type 2 sont souvent imprécises du fait de :

- l'ancienneté du diabète qui est souvent incertaine.
- Existence parfois d'une confusion entre diabète type 1 insulino-dépendant et le diabète de type 2 insulino nécessitant.
- Une proportion non négligeable de diabétiques de type 2 développe une protéinurie et/ou une insuffisance rénale en rapport avec des causes autres que le diabète.

Toutefois on peut estimer que l'atteinte rénale est moins fréquente

Observée seulement dans 10 % des diabétiques de type 2, car ils décèdent fréquemment de complications cardiovasculaires.

Mais comme le diabète de type 2 est 15 fois plus fréquent que le type 1, le nombre absolu de diabétiques de type 2 ayant une ND est nettement plus élevé que celui des diabétiques de type 1.

Pour les deux types de diabète :

La ND constitue actuellement la 1^{ère} cause d'IRCT et de mise en dialyse dans la plupart des pays occidentaux et en Tunisie.

Aux USA, plus de 50 % des patients dialysés sont diabétiques surtout le diabète de type 2

En Tunisie, près de 30 % dialysés sont diabétiques, mais elle reste sous-estimée vu la fréquence des néphropathies indéterminées.

2.-PHYSIOPATHOLOGIE

Elle est complexe, multifactorielle et plusieurs mécanismes s'y intriquent.

La première anomalie est le mauvais équilibre glycémique qui entraîne des modifications métaboliques, endocriniennes et hémodynamiques. (Figure 1)

Les modifications métaboliques sont une augmentation de la synthèse des facteurs de croissance qui sont le Vascular Endothelial Growth Factor A (VEGF-A) et l'angiopointine 2 ainsi que l'augmentation de la synthèse des Produits Terminaux de Glycation (PTG). L'augmentation des facteurs de croissance entraîne une dysfonction endothéliale responsable d'une athérosclérose et d'une glomérulosclérose. L'augmentation des PTG entraîne des lésions podocytaires par une anomalie qualitative d'une protéine clé de la barrière de filtration glomérulaire appelée Néphrine responsable d'une fusion des pieds des podocytes par désorganisation du cytosquelette du podocyte d'où l'hyper filtration glomérulaire.

Les modifications endocriniennes sont une hypersécrétion d'hormones contre l'insuline (GH, glucagon) responsables d'une augmentation de la filtration glomérulaire.

Les modifications hémodynamiques sont une vasodilatation préférentielle de l'artériole afférente par les prostaglandines et une vasoconstriction relative de l'artériole efférente par l'angiotensine II entraînant une élévation de la pression intraglomérulaire d'où augmentation de la filtration glomérulaire.

L'augmentation de la filtration glomérulaire est responsable du dépôt de protéines circulantes dans le mésangium entraînant une hypertrophie mésangiale responsable de l'augmentation du volume rénal et de la glomérulosclérose qui est due également aux lésions tubulo interstitielles.

Ainsi la ND est constituée d'une lésion spécifique glomérulaire (la glomérulosclérose) et de lésions non spécifiques vasculaires et tubulo interstitielles.

Il existe des facteurs favorisant la survenue de la ND qui sont le facteur ethnique et les Facteurs génétiques qui pourraient expliquer pourquoi tous les diabétiques ne font pas une néphropathie.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

3.- HISTOIRE NATURELLE DE LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE

1. A AU COURS DU DIABÈTE DE TYPE 1

Mogensen a établi l'histoire naturelle du diabète :

Au début de l'évolution, il existe une hyperfiltration glomérulaire de 20 à 40 % associée à l'hypertrophie rénale. Puis s'installe une micro albuminurie puis une protéinurie permanente ainsi qu'une diminution de la filtration glomérulaire.

	STADE I	STADE II	STADE III	STADE IV	STADE V
Modifications anatomiques	Hypertrophie Hyperfonctionnement	Néphropathie silencieuse	Néphropathie incipiens	Néphropathie clinique	IRCT
Début	Dès le début du diabète	Après 2 ans d'évolution	Après 7 à 15 ans	Après 15 à 20 ans	Après 25 ans
Filtration glomérulaire	↑↑ 20 à 50 %	Reste ↑	↓ à des valeurs subnormales	Diminution de 10 ml/mn/an	< 10 ml/mn
Albuminurie	Nulle	Nulle	Microalbuminurie 20-200µg/mn ou (30-300 mg/24h)	Protéinurie voire SN	↓ progressive protéinurie
Pression artérielle	Normale	Normale	Normal ou ↑ modérée MAPA: perte du cycle nyctéméral	↑ (secondaire à la néphropathie)	↑
Réversibilité sous contrôle glycémique	Oui	↓ hyperfiltration	Stabilisation microalbuminurie et FG	Non	Non
Réversibilité sous traitement HTA	-	-	↓ microalbuminurie prévention ↓ FG	↓ vitesse de progression de l'IR	Non

1. B AU COURS DU DIABÈTE DE TYPE 2

L'histoire naturelle est la même que celle du diabète de type 1, mais elle est souvent difficile à préciser du fait de :

- l'ancienneté du diabète qui est souvent incertaine. La ND peut révéler le diabète de type 2
- les patients décèdent fréquemment de complications cardiovasculaires du diabète avant d'arriver au stade IV
- l'HTA précède souvent le diabète ou la ND et rentre dans le cadre du syndrome métabolique.
- La rétinopathie diabétique peut faire défaut dans 15 % des cas aux stades IV et V.

4. SYMPTOMATOLOGIE

Type de description : **ND établie ou stade IV de MOGENSEN chez un diabétique de type 1** connu (bien que le diagnostic ne doive plus ce faire à ce stade).

4.1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- une protéinurie lors d'un examen des urines par les bandelettes réactives chez un diabétique connu et suivi
- Des œdèmes
- une HTA
- ou une insuffisance rénale

4.2. SIGNES CLINIQUES :

a. Œdèmes : de type rénal, blancs, mous, symétriques, bilatéraux, indolores, gardant le godet, déclives, d'intensité variable, discrets au début, peuvent devenir importants réalisant au maximum un tableau d'anasarque

b. Hypertension artérielle

Elle est constante, systolo-diastolique ou à prédominance systolique du fait de l'athérosclérose associée. Elle est soit une complication micro angiopathique soit macro angiopathique du diabète.

Elle pose un problème thérapeutique du fait de l'hypotension orthostatique secondaire à la neuropathie végétative et l'existence d'une artériopathie coronarienne ou périphérique.

c. Examen des urines à la bandelette montre une protéinurie sans hématurie, glycosurie et/ou acétonurie si diabète mal équilibré, PH urinaire alcalin en cas d'infection urinaire.

Un interrogatoire minutieux et un examen clinique complet sont nécessaires à la recherche de signes extra rénaux.

d. Signes extra rénaux

En rapport avec les complications dégénératives du diabète

Microangiopathiques:

- Baisse de l'acuité visuelle en rapport avec une rétinopathie diabétique ou une cataracte.
- Neuropathie périphérique : avec ↓ ou abolition des réflexes ostéotendineux, une paresthésie des membres inférieurs, une hypoesthésie en chaussette et une maladie de Dupuytren caractérisée par un épaissement et une rétraction des tendons fléchisseurs des doigts.
- Neuropathie végétative : hypotension orthostatique, anhydrose, gastro-parésie, diarrhée motrice, trouble de la vidange vésicale, impuissance sexuelle.

Macroangiopathiques

- Artérite des membres inférieurs : claudication intermittente, diminution ou abolition des pouls distaux, souffles sur les trajets artériels, troubles trophiques.
- Insuffisance coronarienne
- Insuffisance cardiaque

4.2 SIGNES BIOLOGIQUES

4.2.1 Syndrome urinaire

- La protéinurie : elle est permanente, dépassant 0,5 g/24h. Elle augmente progressivement et peut être d'ordre néphrotique dans 50 % des cas. L'apparition de ce SN constitue un tournant évolutif de la ND.
- L'examen du sédiment urinaire ne montre pas d'hématurie. Sa présence doit faire rechercher une infection urinaire, une tuberculose urinaire, une cause urologique ou une néphropathie surajoutée.
- ECBU systématique à la recherche des infections urinaires qui sont souvent asymptomatiques chez les diabétiques. Il ne montre pas d'hématurie et peut retrouver une leucocyturie sans germes. Si la leucocyturie est abondante, elle doit faire rechercher une infection urinaire décapitée par les antibiotiques ou une tuberculose urinaire.

4.2.2 Examens sanguins

- La fonction rénale est normale au début puis s'altère comme en témoigne l'augmentation et la créatininémie. Elle s'installe 5 à 10 ans après la protéinurie permanente. Son potentiel évolutif est étroitement lié à la qualité de l'équilibre tensionnel. Cette insuffisance rénale rend le contrôle glycémique délicat vu la disparition de la signification de la glycosurie et de l'acétonurie et la fréquence des accidents hypoglycémiques.
- L'électrophorèse des protides peut montrer une hypo protidémie < 60 g/l, hypoalbuminémie < 30 g/l en rapport avec un SN qui est de mauvais pronostic rénal et qui est particulier par des gammaglobulines normales et sa persistance à un stade avancé de l'insuffisance rénale.
- Autres examens biologiques :
 - Glycémie et Hémoglobine glyquée
 - Ionogramme sanguin : tendance à l'hyperkaliémie
 - Bilan lipidique (↑cholestérol, triglycérides, LDL).
 - Uricémie peut être élevée.
 - Hypocalcémie, hyperphosphorémie en cas d'insuffisance rénale

4.3 AUTRES EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

- Arbre urinaire sans préparation (AUSP)

Les reins sont de taille normale ou augmentée (même en cas d'insuffisance rénale).

On profitera de cet examen pour rechercher des calcifications vasculaires (médiocalcose).

- **Radiographie du thorax** : recherchera un retentissement de l'HTA (cardiomégalie), un épanchement pleural souvent bilatéral.

- **Échographie rénale** : Elle confirme la taille normale des reins, leur différenciation (altérée si insuffisance rénale), leur contour ainsi que l'état des cavités pyélocalicielles.

- **Doppler des artères rénales** : permet d'éliminer une sténose de l'artère rénale surtout avant la prescription d'un inhibiteur du système rénine angiotensine

- **Urographie intraveineuse (UIV)** inutile, voire dangereuse, en raison de la toxicité rénale du produit de contraste iodé.

4,4 BILAN DE RETENTISSEMENT DU DIABÈTE DOIT COMPRENDRE :

- ECG à la recherche d'une insuffisance coronaire parfois latente, un retentissement de l'HTA, des signes d'hyperkaliémie.
- Un fond d'œil avec angiographie rétinienne : rétinopathie diabétique constante à ce stade, qui a une grande valeur diagnostique et associée parfois à une rétinopathie hypertensive. Cet examen est parfois gêné par une cataracte.

4.4.1 Signes histologiques

L'apparition d'une protéinurie chez un diabétique de type 1 connu et suivi depuis plus de 10 ans, déjà porteur d'une rétinopathie diabétique témoigne du stade IV de MOGENSEN de la ND dont le diagnostic se passe de toute confirmation histologique.

Par contre la ponction-biopsie rénale s'impose avec les précautions d'usage quand :

- l'ancienneté présumée du diabète est imprécise surtout en l'absence de rétinopathie
- Protéinurie au cours du diabète de type 1 évoluant depuis moins de 10 ans.
- En cas de présentation clinique et/ou biologique particulière par : signes extra rénaux faisant évoquer une néphropathie non diabétique, Hématurie, syndrome néphrotique d'installation brutale, une insuffisance rénale rapidement progressive et/ou une hypocomplémentémie.

Les lésions touchent tous les éléments du parenchyme rénal. Elles impliquent une atteinte glomérulaire spécifique et une atteinte vasculaire et tubulo interstitielle non spécifique. Les lésions sont identiques dans les deux types de diabète.

4.4.2 Microscopie optique

a- Lésions glomérulaires

Les 2 lésions principales sont :

→ La glomérulosclérose diffuse :

C'est la lésion la plus fréquente, elle se caractérise par une accumulation de matrice membranoïde au niveau des axes mésangiaux de tous les glomérules (PAS + éosinophiles et argyrophiles). Elle précède les lésions nodulaires.

→ La glomérulosclérose nodulaire

Décrite par Kimmelstiel et Wilson en 1936 et spécifique du diabète. Elle est moins fréquente que la forme diffuse et se voit dans 15 à 25 % des cas.

C'est l'accumulation dans le mésangium de la substance membranoïde.

→ Lésions glomérulaires exsudatives

Dépôts sous membraneux d'un matériel homogène, éosinophile « Fibrin Cap » entre la membrane basale glomérulaire et l'endothélium sous forme de croissant.

Dépôts dans la capsule de Bowman sous forme de petites masses rondes ou ovalaires « Capsular drops ».

b- Lésions vasculaires quasi constantes et précoces

Les artérioles pré et post glomérulaires présentent un épaississement hyalin sous intimal responsable, chez le sujet jeune, d'un aspect évocateur de diabète (artériolosclérose)

c- Lésions tubulo-interstitielles non spécifiques et tardives

Atrophie tubulaire, épaississement des vitrées, fibrose interstitielle.

4.4.3 Immunofluorescence :

peut mettre en évidence des dépôts linéaires d'IgG en fumée de cigarette le long des membranes basales glomérulaires et parfois tubulaires, et les capsules de Bowman. Son mécanisme n'est pas immunologique, mais il est lié aux anomalies de la MBG et du mésangium.

5 - ÉVOLUTION

5.1 ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE :

• Cliniques :

- Éléments de la pancarte : pouls, pression artérielle doit être prise au moins 3 fois par an en position couchée et debout, poids, fièvre, diurèse, labstix
- Examen clinique complet : œdèmes, pouls périphériques, souffles vasculaires, réflexes ostéotendineux, acuité visuelle.

• Biologiques :

- Micro albuminurie au moins 1 fois/an si le diabète évolue depuis plus de 5 ans et/ou antécédents familiaux du diabète ou d'HTA.
- Protéinurie 24 heures, sédiment urinaire,
- ECBU au moins 2 fois/an,
- Créatininémie 1 fois/an, ionogramme sanguin, électrophorèse des protides, glycémie, hémoglobine glyquée, car en présence d'insuffisance rénale, le contrôle glycémique ne se fait plus sur les bandelettes urinaires, mais seulement sur la glycémie. Cholestérol, triglycérides, uricémie, NFS, CRP.

- **Autres**

Électrocardiogramme, fond d'œil, radio du thorax, AUSP, échographie abdominale.

A noter que chez tout diabétique :

5,2 FACTEURS DE PROGRESSION DE LA ND

- mauvais contrôle glycémique
- mauvais contrôle tensionnel
- Présence d'un SN
- Tabagisme même modéré
- surcharge pondérale
- Hyper lipémie
- Infections urinaires
- Régime hyperprotidique

5.3 COMPLICATIONS

- **Du syndrome néphrotique**

a) Infectieuses : particulièrement fréquentes chez le diabétique et peuvent être à l'origine de dégradation de la fonction rénale. Elles peuvent être bactériennes, virales, parasitaires. Leur localisation est pulmonaire, cutanée, urinaire.

b) Thromboemboliques : favorisées par l'alitement, l'hypovolémie, les diurétiques.

c) Troubles trophiques et carentiels favorisés par la fuite urinaire de protéines et le régime hypo protidique : fonte musculaire et troubles des phanères.

- **Liées au traitement**

- Diurétiques de l'anse : hypo volémie, hypokaliémie, hyperglycémie, hyper uricémie et dyslipidémie
- Inhibiteurs du système rénine angiotensine
Insuffisance rénale aiguë en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou sténose sur rein unique anatomique ou fonctionnel d'où l'intérêt d'introduire progressive et à faible dose de ces médicaments après correction d'une hypovolémie tout en surveillant la créatininémie.

Hyperkaliémie est également possible surtout en cas d'IR d'où l'intérêt de la surveillance régulière de la kaliémie sous ces traitements.

6. FORMES CLINIQUES

6.1 NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE AU COURS DU DIABÈTE DE TYPE 2

Survient surtout chez les patients âgés de plus de 50 ans.

Le diagnostic de la ND peut être tardif au stade de complications dégénératives du diabète et la ND peut révéler le diabète de type 2. D'où la règle de rechercher un diabète devant toute néphropathie glomérulaire survenant chez un patient âgé de plus de 50 ans. L'HTA est fréquente et touche près de la moitié des patients et précède souvent l'apparition du diabète et de la ND. Elle peut rentrer dans le cadre d'un syndrome métabolique.

La micro albuminurie est un marqueur précoce du risque cardiovasculaire plutôt que de la ND.

6.2 FORMES SELON LE TERRAIN

6.2.1 Forme de la femme enceinte

Une grossesse chez une femme diabétique ayant une ND assombrit le pronostic et accélère l'évolution de la ND vers l'insuffisance rénale chronique. Elle doit être déconseillée au stade d'insuffisance rénale.

La ND favorise les complications maternelles et fœtales : avortements, pré éclampsie, hémorragie de la délivrance, prématurité, macrosomie responsable de dystocies lors de l'accouchement à l'origine de souffrance néonatale. La mortalité périnatale est plus fréquente que dans le reste de la population, les malformations fœtales sont également plus fréquentes.

6.2.2 forme de l'enfant

Elle est rare, mais grave

7. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

7.1 AUTRES NG NON DIABÉTIQUES CHEZ UN DIABÉTIQUE

Toutes les glomérulonéphrites peuvent se voir chez le diabétique, mais il s'agit le plus souvent d'une glomérulonéphrite extra membraneuse ou d'une GNA post infectieuse. Elles sont suspectées devant une présentation clinique et/ou biologique particulière déjà décrite. Elles nécessitent la pratique d'une PBR.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

7.2 DEVANT LES LÉSIONS NODULAIRES À LA PBR

Si le diagnostic n'est pas connu. Il peut s'agir de :

- Maladie de dépôt des immunoglobulines monoclonales ou maladie de Randall : il n'y a pas de diabète ni d'HTA et à l'histologie rénale à l'immunofluorescence, il existe un dépôt important de chaînes légères d'immunoglobulines au niveau des nodules
- Amylose rénale : pas de diabète ni HTA et à l'histologie rénale, les nodules sont colorés par le rouge Congo

7.3 DEVANT UNE INSUFFISANCE RÉNALE AIGÜE

- Nécrose tubulaire aiguë après injection de produits de contraste iodés

Le diabète sucré constitue un terrain favorable au développement d'une tubulopathie toxique au produit de contraste particulièrement au stade d'insuffisance rénale chronique et si le patient est âgé, hypo volémique. Il n'a pas d'HTA ni de protéinurie.

Cette complication peut être irréversible. De ce fait, l'utilisation de produits de contraste doit être évitée chez les diabétiques, mais si l'indication est impérative il faut arrêter les inhibiteurs du système rénine angiotensine si hypovolémie et les diurétiques avant l'examen, bien hydrater le patient avant et pendant l'examen, bien équilibrer le diabète avec absence d'hyperosmolarité, utiliser de petites quantités de PCI iso osmolaires, et à faible osmolarité. De plus il faut arrêter les biguanides avant l'examen, car risque d'acidose lactique.

- Nécrose papillaire

Elle se définit par une séquestration ischémique de toute ou une partie d'une papille. Elle est favorisée par l'ischémie du parenchyme, l'œdème au cours de l'inflammation parenchymateuse et l'obstruction des voies excrétrices.

Elle se présente sous la forme d'une pyélonéphrite aiguë sévère accompagnée de colique néphrétique, hématurie macroscopique et altération de la fonction rénale.

Le diagnostic est fait par l'identification de fragments tissulaires nécrosés recueillis au tamisage des urines. A l'échographie on note un calice dilaté, en massue, dont le fond affleure la corticale.

- Complications infectieuses urinaires : c'est la Pyélonéphrite aiguë

Douleurs lombaires, douleurs à l'ébranlement, fièvre, frissons, et urines troubles.

L'évolution est favorable sous traitement antibiotique adapté. La pyélonéphrite emphysémateuse est spécifique du diabète, elle est favorisée par la production de CO₂ par les germes gram négatifs en milieu riche en glucose. L'AUSP montre un croissant gazeux périrénal.

7.4 DEVANT UNE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- Néphropathies vasculaires : pas de protéinurie, les reins sont petits
- Néphropathies interstitielles : pas d'HTA ni protéinurie et les reins sont petits, asymétriques, bosselés

8. - TRAITEMENT

8.1 PRÉVENTIF

8.1.1 Buts

- prévenir la survenue du diabète : lutte contre l'obésité et les mauvaises habitudes alimentaires,
- prévenir l'apparition de la ND chez les diabétiques
- prévenir ou retarder son évolution vers l'IRC terminale

8.1.2 Moyens

a- Avant l'apparition de la ND : un équilibre glycémique optimum (Glycémie à jeun < 1 g/l, glycémie post prandiale < 1,8 g/l, Hb glyquée ≤ 6,5 %), car l'hyperglycémie constitue le principal facteur d'apparition de la microalbuminurie.

b- Au stade de la micro albuminurie

- contrôle glycémique
- régime hypoprotidique, mais jamais < 0,8 g/kg/j pour éviter la dénutrition
- traitement de l'HTA avec un objectif tensionnel < 130/80 mm Hg le mieux par les inhibiteurs du système rénine angiotensine pour diminuer la microalbuminurie.

c- Au stade de la protéinurie

- Contrôle de la pression artérielle permettant de préserver la fonction rénale et de retarder la progression vers l'IRC avec un objectif tensionnel < 120/75 mm/Hg le mieux par les inhibiteurs du système rénine angiotensine qui diminuent aussi la protéinurie.
- Dépistage et traitement précoce et approprié des infections urinaires souvent asymptomatiques.

- Utilisation à bon escient de médicaments, éviter les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les aminosides et les produits de contraste chez les diabétiques.
- Pour tous les stades, il faut une hygiène de vie pour limiter les autres facteurs de risque cardiovasculaires.

8.2 TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

Le traitement du diabète est basé sur une collaboration multidisciplinaire : néphrologue, diabétologue, ophtalmologue, diététicien, chirurgien vasculaire.

8.2.1 Diabète (tableau 1)

a- Avant l'IRC : tous les antidiabétiques sont autorisés.

b- En cas d'IRC : arrêt Biguanides

- clairance créatinine ≥ 30 ml/mn : sulfamides possibles
- clairance créatinine < 30 ml/mn : arrêt sulfamides, glinides et glucor autorisés jusqu'à une clairance à 15 ml/min, Insuline adaptée à la fonction rénale en évitant les hypoglycémies et les hyperglycémies majeures seules peut être utilisée même au stade d'IRCT et de dialyse.

8.2.2 Néphropathie Diabétique stade IV et V de MOGENSEN

a- Œdèmes : repos au lit, régime sans sel, diurétiques de l'anse.

b- HTA

- La composante volu dépendante sera traitée par le régime sans sel et les diurétiques
- Inhibiteurs du système rénine angiotensine : Traitement de choix, réduit la protéinurie et baisse la pression artérielle, mais risque d'hyperkaliémie surtout si d'IRC.
- Inhibiteurs calciques à l'exception des dihydropyridiniques à demi-vie courte (nifédipine, nicardipine) sont intéressants, car ils diminuent les résistances artérielles en particulier de l'artériole afférente et donc diminuent la pression intra glomérulaire.
- Bêtabloquants : peuvent aggraver une dyslipidémie et masquer les signes d'hypoglycémie. Ils sont contre indiqués en cas d'artérite des membres inférieurs.
- Antihypertenseurs centraux : responsable d'une hypotension orthostatique et peuvent aggraver l'impuissance sexuelle

8.2.3 Insuffisance rénale chronique

8.2.4 Insuffisance rénale chronique terminale

L'épuration extrarénale : elle doit être débuter précocement et en fonction de la tolérance du malade dès que la clairance de la créatininémie est < 15 ml/min pour éviter la dénutrition, préserver le capital veineux, maîtriser l'HTA.

Le type d'EER dépend de l'état clinique, psychologique et socioéconomique du patient.

a- Hémodialyse (HD) :

L'héparine est contre indiquée en cas de rétinopathie diabétique proliférante. L'HD pose un problème de voie d'abord (artères rigides, calcifiées, phénomène de vol), mauvaise tolérance hémodynamique avec hypotension artérielle, insuffisance cardiaque ou une aggravation d'une insuffisance coronarienne surtout chez les anémiques.

b- Dialyse péritonéale

Elle permet de préserver le capital veineux, évite les problèmes hémodynamiques. Cependant, elle présente un risque infectieux (péritonite) aggrave les fuites protidiques et expose à l'hyperglycémie avec les solutés hypertoniques.

c- Transplantation rénale

C'est l'objectif de tout diabétique en insuffisance rénale terminale. L'idéal serait la double transplantation rein-pancréas pour le diabète de type 1. Les patients doivent être en bon état général, bien sélectionnés avec les explorations cardiaques, vasculaires et neurologiques.

9. - CONCLUSION

La ND est une complication dégénérative micro angiopathique du diabète

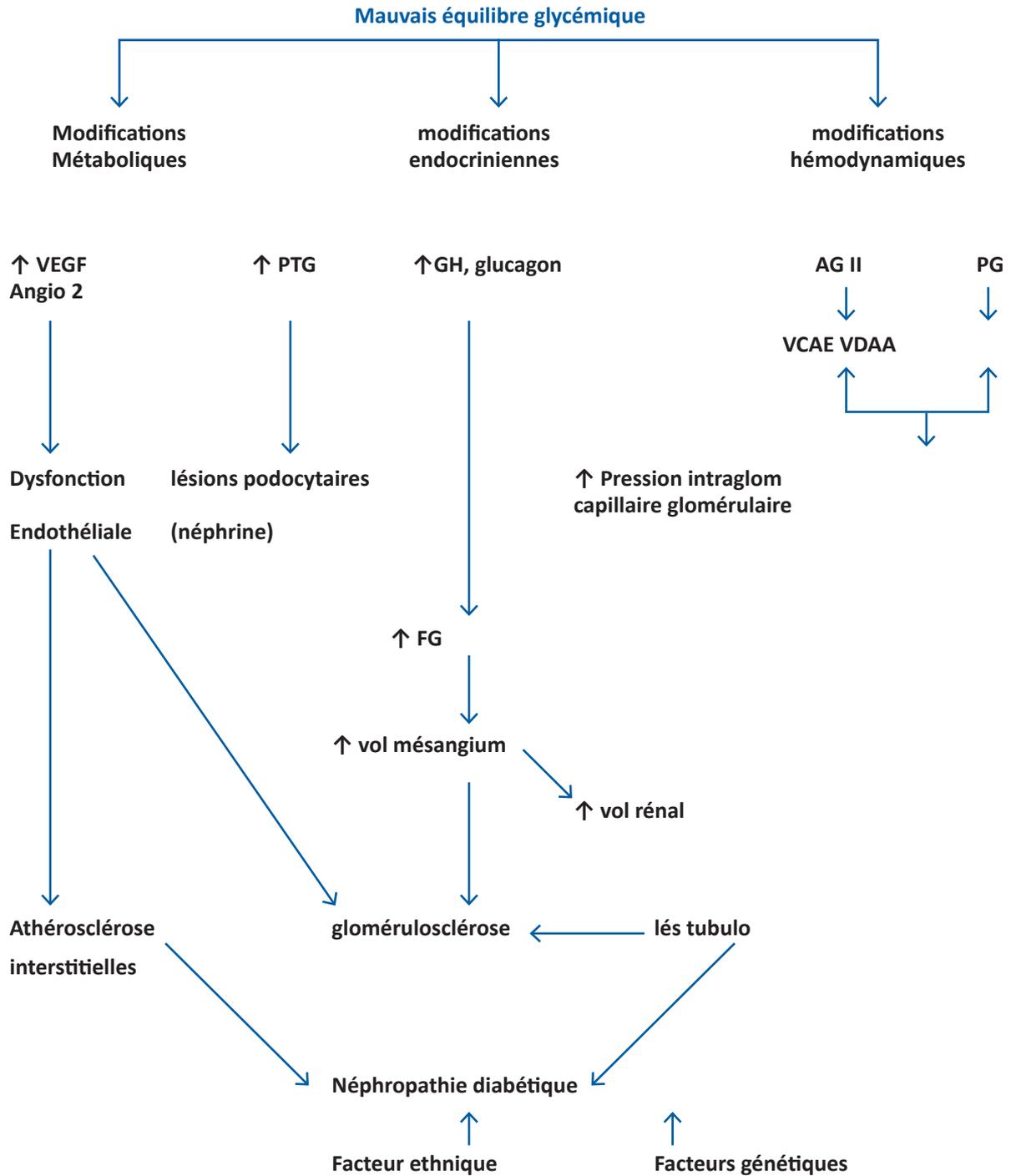
C'est une complication grave, car elle augmente la morbi mortalité chez le diabétique

La ND est réversible au début, mais une fois la protéinurie apparaît, elle devient irréversible et évolue inéluctablement vers l'IRCT.

Elle est secondaire au mauvais contrôle glycémique. L'HTA accélère le développement de la ND et l'évolution vers l'IRC.

La prévention repose sur le contrôle glycémique optimal, tensionnel, le traitement par les inhibiteurs du système rénine angiotensine et la lutte contre les facteurs de dégradation de la fonction rénale notamment infectieux.

Au stade de l'IRCT, la transplantation rénale ou mieux la transplantation rein-pancréas sera indiquée chez des patients bien sélectionnés.



(VCAE : vasoconstriction artériole efférente ; VDAA : vasodilatation artériole afférente)

Traitement du diabète au cours de l'IRC

Clairance de la créat ml/min	60	30	15	EER
Biganides	→			
Sulfamides	→	→		
Hypoglycémiant	→	→	→	
Glinides Acarbose (Glucor®)	→	→	→	
Insuline	→	→	→	→

II . LES GLOMÉRULONÉPHRITES AU COURS DES VASCULARITES

Parmi les vascularites qui peuvent se compliquer de NGC nous étudierons

1.LE PURPURA RHUMATOÏDE :

c'est une maladie qui touche surtout l'enfant et l'adolescent. Elle se manifeste par, des arthrites ou des arthralgies, des douleurs abdominales avec souvent une hémorragie digestive : rectorragies ou mélèna et un purpura vasculaire.

L'atteinte rénale est très fréquente, elle se manifeste par une hématurie macro ou microscopique, associée à une protéinurie de degré variable pouvant être d'ordre néphrotique ; l'insuffisance rénale peut être transitoire ou irréversible.

En MO il existe habituellement une GN proliférative segmentaire et focale, parfois une GN proliférative endo et extrapillaire de pronostic plus sévère. En IF il existe des dépôts mésangiaux constants d'IgA.

2. LES VASCULARITES NÉCROSANTES

2.1.la maladie de Wegener : vascularite granulomateuse qui associe une atteinte des voies aériennes supérieures, une atteinte pulmonaire et très souvent une atteinte rénale faite d'hématurie, protéinurie et IR pouvant prendre une allure rapidement progressive.

Sur le plan immunologique il existe des ANCA (Anti Nuclear Cytoplasmic Antibodies) + de type c ANCA

2.2.la polyangeite microscopique : tableau clinique ressemble à celui du Wegener, mais il n'y a pas de granulomes sur le plan histologique et il existe des p ANCA

2.3. le syndrome de Churg et Strauss : asthme, hyperéosinophilie avec NG rapidement progressive

L'atteinte rénale au cours de ces vascularites est caractérisée au plan histologique par une GN nécrosante à croissants dite « pauci-immune » avec peu ou pas de dépôts en IF (seulement du fibrinogène sur les croissants). Diagnostiquées et traitées précocement ces néphropathies répondent bien à l'association corticoïdes et cyclophosphamide.

3.LE SYNDROME DE GOOD PASTURE : atteinte pulmonaire avec hémoptysie et une GN avec une IR rapidement progressive en rapport avec une GN extracapillaire particulière par la présence de dépôts linéaires d'IgG le long des membranes basales glomérulaires (MBG) en IF et la présence d'anticorps anti MBG circulants

III/ LES GN AU COURS DES MALADIES INFECTIEUSES

A. LES INFECTIONS BACTÉRIENNES :

il s'agit d'infections subaiguës ou trainantes non diagnostiquées à germes peu virulents et cliniquement peu bruyantes.

1. l'endocardite bactérienne subaiguë ou endocardite d'Osler : l'atteinte rénale est fréquente au cours de l'endocardite d'Osler. Elle se manifeste par une prot +hem qu'il faut chercher systématiquement chez tout malade valvulaire. Parfois le tableau est plus sévère avec une IR une HTA. Au plan immunologique il existe habituellement une ↓ du complément, des ICC, une cryo et un facteur rhumatoïde. A l'histologie il s'agit d'une GN proliférative qui peut guérir avec le traitement AB

2.Les néphropathies de Shunt : se voient en cas d'infection du matériel prothétique mis en place pour drainer le LCR chez les patients qui ont une hydrocéphalie. Le tableau infectieux n'est souvent pas bruyant. Ces patients font des GN prolifératives qui ressemblent à celles qu'on observe en cas d'endocardite, mais ne guérissent qu'après antibiothérapie et surtout ablation ou remplacement du cathéter

B. LES INFECTIONS VIRALES :

les virus les plus responsables de GNC sont :

- Le virus de l'hépatite B qui peut se compliquer d'une GN extramembraneuse
- Le virus de l'hépatite C qui peut se compliquer par l'intermédiaire d'une cryoglobulinémie d'une GN membranoproliférative avec des thrombi intracapillaires
- Le virus du SIDA : peut se compliquer d'une GN lupus like ou d'une forme particulière de HSF (collapsing nephropathy)

C. LES INFECTIONS PARASITAIRES : plusieurs parasitoses peuvent se compliquer de GN. Nous citerons :

- La leishmaniose viscérale ou Kala-azar : peut donner une GN proliférative qui guérit avec le traitement de la parasitose
- l'hydatidose peut se compliquer d'amylose rénale chez les patients qui ont des kystes hydatiques avec de multiples localisations. On a décrit également des cas de GN extramembraneuse
- le paludisme : surtout à plasmodium malariae est responsable d'un grand nombre de GNC et d'IRC dans plusieurs pays d'Afrique.
- les filarioses : surtout à Loa-Loa peut se compliquer de GNC à type de GN extramembraneuse ou d'HSF

IV LES GNC AU COURS NÉOPLASIES :

- **LES LYMPHOMES** : qu'ils soient hodgkiniens ou non hodgkiniens peuvent se compliquer soit d'amylose rénale soit plus rarement de GN à type de LGM
- **LES CARCINOMES** (cancer des bronches à petites cellules, du colon, du rectum et du sein ou du rein) peuvent se compliquer d'une GN extra-membraneuse. Cette GN peut précéder le diagnostic de la néoplasie et le dogme est de rechercher ce type de néoplasie chez tout sujet âgé ayant une GEM
- **LE MYÉLOME MULTIPLE** : amylose de type AL au cours de myélomes à chaînes légères.

V. LES GNC AU COURS DES MALADIES HEREDO-FAMILIALES.

1.LE SYNDROME D'ALPORT : affection héréditaire et familiale transmise selon un mode dominant lié à l'X avec une pénétrance variable. Il associe une néphropathie hématuriante d'évolution progressive vers l'IR secondaire à une anomalie du collagène de type IV (principal constituant des MBG), une surdité de perception bilatérale également progressive et des anomalies oculaires. Le diagnostic est confirmé par l'étude en microscopie électronique (anomalies des membranes basales glomérulaires) ou par l'étude génétique.

2.LA DRÉPANOCYTOSE : surtout dans sa forme homozygote peut se compliquer d'une GNC soit à type de HSF ou de GN MP like

3.LA MALADIE DE FABRY : maladie héréditaire transmise selon un mode lié à l'X, caractérisée par un déficit congénital en alpha galactosidase. elle se manifeste par des acroparesthésies, des anomalies cardiaques, neurologiques, et des angiokératomes disposés en caleçon. La GN aboutit à l'IRCT vers l'âge de 40ans.

4.LA FIÈVRE MÉDITERRANÉENNE FAMILIALE (FMF) : voir cours sur l'amylose rénale

VI . LES GN SECONDAIRES A LA PRISE DE CERTAINS MÉDICAMENTS :

- Les sels de métaux lourds : sels d'argent, les sels de mercure, les sels d'or
- Les médicaments qui comportent un radical sulfhydryle : D pénicillamine, le captopril à fortes doses
- Certains AINS
- Certains antiépileptiques

Tous ces médicaments peuvent donner chez certains malades prédisposés des GNC à type de GN extramembraneuse qui régressent après l'arrêt du médicament en cause.

LES NEPHROPATHIES TUBULO INTERSTITIELLES

Objectifs éducationnels

- 1) Définir les néphropathies interstitielles.
- 2) Décrire les principales caractéristiques cliniques et biologiques des NTIA et des NIC.
- 3) Etablir le diagnostic étiologique des NIA à partir des données clinico-biologiques.
- 4) Reconnaître les arguments cliniques et biologiques en faveur d'une pyélonéphrite aiguë.
- 5) Adapter le traitement d'une NIA en fonction de son étiologie.
- 6) Dépister la NIC chez les patients à risque.
- 7) Etablir précocement le diagnostic d'une NIC à partir de données cliniques et paracliniques.
- 8) Reconnaître les moyens visant à ralentir l'évolution des NIC.

Connaissances prérequis

- L'histologie du tissu rénal normal
- Physiologie tubulaire rénale

INTRODUCTION

Les néphropathies tubulo interstitielles (N.T.I) est un groupe de néphropathies ayant comme substratum histologique une lésion du tissu interstitiel associée ou non à une atteinte tubulaire. Il peut s'agir d'une NI aiguë (NIA) ou chronique (NIC).

Qu'elles soient aiguës ou chroniques, elles sont caractérisées par un tableau clinique insidieux avec parfois comme seul marqueur une augmentation de la créatinine.

Les NIA sont dominées par les causes infectieuses et immunoallergiques et constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. En effet le pronostic rénal dépend de la rapidité du traitement.

Les NIC sont caractérisées par la grande diversité des étiologies avec une fréquence plus élevée des causes urologiques, médicamenteuses et toxiques. Ce sont des néphropathies irréversibles dont il est important de prévenir la survenue. Une fois installées, le diagnostic précoce des NIC est essentiel pour retarder l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique terminale.

1. LES NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES AIGUËS (NIA) :

Les NIA représentent environ 10 % des insuffisances rénales aiguës.

Elles sont caractérisées par une infiltration du tissu interstitiel par des cellules de type varié ; polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, parfois éosinophiles.

A cette infiltration s'associe un œdème interstitiel ainsi qu'une atteinte tubulaire avec vacuolisation cytoplasmique et une dilatation tubulaire.

1.1. PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE :

a- Cliniquement la NIA peut se révéler par une oligoanurie, toutefois la diurèse peut être conservée. L'HTA est absente en dehors d'une surcharge hydrosodée secondaire à l'oligoanurie. L'examen des urines aux bandelettes réactives révèle l'absence ou une protéinurie faible, l'hématurie microscopique ou macroscopique est généralement absente en dehors d'une infection urinaire ou dans le cas d'une NIA immunoallergique.

b- biologie

- Élévation de la créatinine sérique en rapport avec une insuffisance rénale aiguë organique avec un rapport Na^+/K^+ urinaire >1 , et un rapport urée urinaire/urée plasmatique <20).
- Protéinurie faible $<1\text{g}/24\text{h}$ de type tubulaire

- Au sédiment urinaire : leucocyturie avec cylindres leucocytaires parfois associée à une éosinophilurie
- Perte du pouvoir de concentration urinaire : les urines sont claires, peu concentrées, pauvres en déchets et riches en sel (FeNa>2 %)
- Une acidose tubulaire est fréquente (type 1 et/ou 2)

1.2. IMAGERIE

A l'échographie rénale, on trouve des reins de taille normale de bonne différenciation corticomédullaire sauf en cas de pyélonéphrite aiguë ou on peut trouver une hypotonie des cavités excrétrices

1.3. HISTOLOGIE

La biopsie rénale est quand elle est pratiquée, affirme le diagnostic, permet de préciser la cause et de prédire le pronostic.

Les lésions histologiques rénales sont caractérisées par une **infiltration du tissu interstitiel** par des cellules de type varié en fonction de l'étiologie ; polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, parfois éosinophiles. A cette infiltration s'associent un **œdème interstitiel** ainsi qu'une **atteinte tubulaire** avec vacuolisation cytoplasmique et une dilatation tubulaire.

1.4. LES ÉTIOLOGIES DES NIA :

1.4.1. NIA D'ORIGINE INFECTIEUSE :

a. La pyélonéphrite aiguë :

Il s'agit d'une infection bactérienne intéressant le bassinet et le parenchyme rénal. Elle est en général unilatérale et n'entraîne pas d'insuffisance rénale. Mais il existe des formes sévères avec atteinte bilatérale, ou sur rein unique responsable alors d'une insuffisance rénale.

a-1. Présentation clinique :

Le début est souvent brutal avec des frissons, une fièvre supérieure à 38 °C, une douleur lombaire uni ou bilatérale, continue avec des irradiations vers les organes génitaux externes comme au cours des coliques néphrétiques.

Les signes urinaires peuvent être importants, avec dysurie, brûlures mictionnelles et pollakiurie, mais ces signes ne sont pas toujours présents.

L'examen clinique met en évidence une fosse lombaire douloureuse, avec parfois une contracture des muscles para vertébraux et une douleur à l'ébranlement lombaire. Les urines sont troubles.

a-2. Biologie :

L'examen cytot bactériologique des urines (ECBU) met en évidence une leucocyturie supérieure à 10 000 GB/ml parfois une pyurie et une bactériurie supérieure à 10⁵/ml.

Il existe souvent une hyper leucocytose avec une augmentation de la vitesse de sédimentation (VS) et de la C réactive protéine (CRP), avec parfois une bactériémie avec le même germe isolé dans les urines.

Les entérobactéries et en particulier Escherichia Coli, sont les germes le plus fréquemment en cause.

a-3 Imagerie :

Lorsqu'il s'agit d'une première pyélonéphrite, sans aucun antécédent urinaire chez une femme jeune, il est inutile de demander une urographie intraveineuse (UIV).

En revanche il faut pratiquer systématiquement un arbre urinaire sans préparation et une échographie à la recherche d'une lithiase des voies urinaire ou d'une dilatation de la voie excrétrice. Une UCR est demandée en cas d'infections urinaires à répétition.

La tomodynamométrie est un examen intéressant, mais non systématique dans la PNA non compliquée. Avant l'injection du produit de contraste, elle ne montre qu'un gros rein œdématié.

Après injection du produit de contraste dans plus de 80 % des cas elle montre des images caractéristiques hypodenses correspondant à autant de zones de vasoconstriction qu'il existe de foyers suppuratifs. Ces hypodensités affectent des formes diverses triangulaires à sommet hilair et base corticale, arrondies, lobaires ou diffuses. La présence d'abcès n'est pas rare et l'on observe souvent une réaction inflammatoire péri rénale. La tomodynamométrie doit être suivie d'un temps urographique pour vérifier la liberté des voies urinaires.

a-4 Formes cliniques des PNA :

-les diabétiques :

Les diabétiques ont souvent une bactériurie asymptomatique en raison de la glycosurie et de la parésie vésicale qui peuvent se compliquer d'une pyélonéphrite sévère, souvent **septicémique**. Une complication particulière à ce terrain est la **nécrose papillaire** qui correspond à une séquestration ischémique des papilles rénales, expliquée par la vascularisation précaire de

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

cette zone profonde de la médullaire rénale. Le tableau et celui d'une PNA grave, septicémique, pas toujours douloureuse. Deux signes cliniques peuvent attirer l'attention : l'apparition d'hématurie macroscopique et surtout l'élimination dans les urines de fragments tissulaires qui ne sont autres que les éléments de la papille, dont la migration peut entraîner un épisode d'obstacle urétéral se traduisant par une colique néphrétique. L'étude histologique de ces fragments nécrotiques recueillis par tamisage des urines montre des tubes rénaux et permet d'affirmer le diagnostic. La nécrose papillaire donne des images urographiques assez caractéristiques. Dans les cas les plus démonstratifs (ceux où la sécrétion rénale est encore suffisante pour que la définition des images soit bonne), on observe l'image d'un corps étranger radio transparent dans une zone calicelle. Après migration de la papille, le calice, excavé, prend un aspect en « massue ».

La pyélonéphrite emphysémateuse est une forme de pyélonéphrite grave chez les diabétiques dues à la production de CO₂ par les BGN. Elle impose la néphrectomie en urgence.

-Les transplantés rénaux : Sont susceptibles de faire des PNA, surtout dans les deux mois suivant la transplantation. L'immunosuppression et la présence d'une sonde vésicale et urétérale en double J favorisent l'infection urinaire. Le rein transplanté étant coupé de ses connexions nerveuses, la PNA peut être indolore. Une altération de la fonction du greffon est souvent observée. L'antibiothérapie doit être prolongée 4 à 6 semaines.

-Les sujets âgés : Les PNA sont fréquentes en présence d'une hypertrophie prostatique ou sans anomalies urologiques. L'aliétement est un facteur favorisant. Le diagnostic peut ne pas être fait rapidement en raison de l'absence de douleurs lombaires ou des troubles de la conscience. Le tableau est souvent grave avec état septicémique et mortalité élevée.

- La femme enceinte : Les PNA gravidiques surviennent essentiellement chez les femmes porteuses d'une bactériurie asymptomatique, anomalie fréquente qu'il faut dépister et traiter systématiquement au cours de la grossesse.

La PNA est souvent du côté droit, elle est favorisée par la diminution du péristaltisme urétéral par l'imprégnation hormonale et la compression par l'utérus responsable d'une dilatation modérée physiologique des voies urinaires de la femme enceinte. La fièvre et l'infection entraînent des contractions utérines et peuvent aboutir à un accouchement prématuré.

Les antibiotiques autorisés au cours de la grossesse sont les bêta-lactamines, associés parfois dans les formes sévères à une courte durée (3 à 5 jours) d'aminosides.

a-5.Traitement des PNA :

Le traitement ne doit être entrepris qu'après des prélèvements d'urines et des hémocultures qui permettent d'adapter l'antibiothérapie en fonction de l'antibiogramme et du terrain. Un examen cyto-bactériologique des urines de contrôle sera demandé 48 heures après le début du traitement et à la fin du traitement.

En cas de PNA simple chez une femme (sans facteur de risque de complication), une antibiothérapie en monothérapie à base de Céphalosporine 3^{ème} génération (CSG) ou fluoroquinolone (FQ) à adapter selon l'antibiogramme pour une durée de 14 jours.

En cas de PNA compliquée ou tableau clinique sévère, une hospitalisation s'impose avec une

Durée du traitement de 21 à 28 jours par une antibiothérapie initiale par voie intraveineuse

Bithérapie (CSG + FQ) poursuivie par une monothérapie selon l'antibiogramme.

b. NIA au cours des septicémies :

Une insuffisance rénale d'installation plus ou moins rapide peut survenir au cours des septicémies à bacilles Gram négatif, staphylocoque à candida albicans, que le point de départ soit urinaire ou extra urinaire.

Histologiquement il existe une infiltration de l'interstitium de polynucléaires neutrophiles et parfois formation de micro abcès.

Si l'infection est activement traitée, ces lésions peuvent disparaître, mais en laissant parfois comme séquelles de la fibrose interstitielle avec îlots lympho plasmocytaire.

c. NIA au cours des maladies infectieuses :

Des NIA peuvent survenir au cours de certaines maladies infectieuses avec infiltration interstitielle lympho plasmocytaire. L'accumulation probable dans le tissu interstitiel d'antigènes bactériens ou viraux déclenche des lésions à médiation humorale ou cellulaire (annexe 1). Sur le plan clinique, les malades se présentent avec une fièvre, des troubles digestifs, une hématurie puis survient une IRA modérée souvent à diurèse conservée.

1.4.2. NIA IMMUNOALLERGIQUE :

Il s'agit d'une IRA à diurèse conservée ou oligo anurique qui survient quelques jours à plusieurs semaines après la prise médicamenteuse. Le tableau clinique comporte parfois dans 50 % des cas une fièvre, une éruption de type allergique, des arthralgies, une éosinophilie et une éosinophilurie. Il peut s'y associer une cytolysé hépatique.

Le délai entre la prise médicamenteuse et l'IRA est très variable, de 3 à 5 jours seulement lors d'une réexposition, jusqu'à plusieurs semaines après une première exposition. Ce délai peut être de 1 jour seulement dans certaines formes secondaires à la rifampicine et jusqu'à plusieurs mois après le début de traitement par anti-inflammatoires non stéroïdien.

Le nombre de médicaments susceptibles de donner une NIA est très important, mais quelques spécialités sont responsables de la plupart des cas (annexe 2).

La ponction-biopsie rénale permet de confirmer le diagnostic et montre des lésions diffuses d'œdème séparant les tubes et un infiltrat interstitiel composé principalement d'éosinophiles. On peut découvrir des granulomes avec cellules géantes.

La chronologie, l'absence de surdosage du produit prescrit à dose thérapeutique, la détection de l'éosinophilurie, le type de lésions histologiques constituent les éléments diagnostiques.

L'arrêt du médicament responsable conditionne l'évolution régressive spontanée ou favorisée par une corticothérapie.

1.4.3. NIA DES MALADIES DE SYSTÈME :

Observés au cours du syndrome de Gougerot sjögren ou Lupus érythémateux systémique et nécessite un traitement corticoïde.

1.4.4. NIA du rejet aigu en transplantation rénale :

à crise aiguë de rejet du rein transplanté peut se traduire par la survenue d'un exsudat interstitiel et d'une infiltration polymorphe avec prédominance de lymphocytes. Cette traduction de la réaction immunitaire des cellules T cytotoxiques est réversible grâce à un traitement par de fortes doses de corticoïdes associées parfois aux globulines anti lymphocytaires.

1.4.5. NIA idiopathiques ou associés à une uvéite :

NITU syndrome ou syndrome de Dobrin. Il se voit chez la femme jeune associant à la NIA une uvéite. A l'histologie rénale existe une infiltration interstitielle avec des cellules lymphocytaires. L'évolution est en général favorable sous corticoïdes.

2. NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES CHRONIQUES (NIC) :

Les NIC sont caractérisées sur le plan histologique par une fibrose interstitielle, infiltrats cellulaires, atrophie tubulaire, épaississement des basales tubulaires, des cylindres hyalins ou épithéliaux. Elles sont caractérisées par la discrétion du tableau clinique et la grande variété des étiologies.

2.1. PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE:

2.1.1 L'INTERROGATOIRE doit rechercher les antécédents d'infection urinaire à répétition, la notion de prise médicamenteuse au long cours, la notion de polyurie avec nycturie.

2.1.2 L'EXAMEN CLINIQUE TROUVE

- l'hypertension artérielle est d'apparition plus tardive et de sévérité moindre que dans les autres néphropathies chroniques (stade 4 et 5 de l'IRC).
- L'hématurie est souvent absente, présente si la cause de cette NIC est une lithiase, infection urinaire, ou s'il existe d'une nécrose papillaire.

2.1.3 LA BIOLOGIE

- Au sédiment urinaire : leucocyturie aseptique $> 10^4$ /ml ou $10/mm^3$ ou 10/ champ (parfois leucocytes altérés réalisant une pyurie)
- la protéinurie est de faible débit ($<1g/24h$), de bas poids moléculaire de type tubulaire faite de β_2 -microglobuline ou la retinol binding protein (rarement recherchée en routine)
- Fuite urinaire obligatoire du sodium avec polyurie hypotonique insensible à l'ADH
- L'IRC est caractérisée par une évolution plus lente que dans les autres néphropathies.
- Acidose métabolique hyperchlorémique par atteinte de la fonction d'excrétion tubulaire des ions H^+ est souvent associée.
- les signes biologiques de l'IRC : anémie normochrome normocytaire, hypocalcémie, hyperphosphorémie.

2.2. L'IMAGERIE

- L'arbre urinaire sans préparation peut montrer une asymétrie de morphologie et de taille des reins, des lithiases radio-opaques.
- L'échographie rénale montre des reins de taille diminuée. Selon les causes, on peut également voir des reins bosselés avec des encoches ; des reins de taille asymétrique, une réduction de l'épaisseur corticale ; des calcifications intrarénales évoquant une néphrocalcinose.

2.3. L'HISTOLOGIE

La biopsie rénale n'est pas habituellement réalisée à cause de la petite taille des reins. Elle montre une fibrose interstitielle, infiltrats cellulaires, atrophie tubulaire, épaississement des basales tubulaires, des cylindres hyalins ou épithéliaux. Les glomérules et les vaisseaux sont le plus souvent préservés aux stades initiaux. Aux stades avancés, des lésions vasculaires et des lésions de glomérulosclérose apparaissent au sein de la fibrose.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

2.4. LES ÉTIOLOGIES :

2.4.1. CAUSES UROLOGIQUES :

a. NIC par obstacle : Les néphropathies par obstacle sont secondaires à une uropathie obstructive que l'obstacle soit anatomique, fonctionnel ou lithiasique. L'obstruction peut léser le rein du seul fait de l'hyperpression et de la stase. Le diagnostic est souvent évident à l'échographie et à l'uroscanner.

Les mesures isotopiques permettent de connaître l'évolution des fonctions rénales séparées et en déduire les meilleures indications chirurgicales en cas d'atteinte unilatérale.

B. Nic du reflux vesico urétéral :

Le reflux se définit comme le passage rétrograde, à contre-courant, de l'urine vésicale dans les cavités urétéro-pyélo-calicielles et le parenchyme rénal. C'est une maladie congénitale le plus souvent unilatérale, mais parfois bilatérale à fréquence égale chez les filles et les garçons.

Elle est découverte devant des infections urinaires à répétitions, une énurésie tardive ou des lombalgies. Chez l'adulte son diagnostic se fait le plus souvent entre 20 et 40 ans.

La néphropathie du reflux est particulière, car il y a souvent une HTA sévère, due à des zones d'ischémie au sein du parenchyme rénal lésé, et une albuminurie importante par hyalinose segmentaire et focale secondaire. La progression de l'IRC est lente si l'HTA et la protéinurie sont parfaitement contrôlées.

À l'échographie les reins lésés sont irréguliers à contours bosselés avec des zones d'atrophie corticale « encoches ». L'Uréthrocytographie rétrograde (UCR) est l'examen clé qui permet de poser le diagnostic, quantifier le grade du reflux (de 1 à 5) et d'apprécier son caractère actif (lors de la miction) ou passif (lors du remplissage)

La correction chirurgicale du reflux est indiquée en cas de complications infectieuses fréquentes.

2.4.2. PYÉLONÉPHRITE CHRONIQUE :

Les pyélonéphrites chroniques sont la conséquence de PNA répétées associées à des malformations ou à des obstacles urologiques.

Les manifestations cliniques sont discrètes et l'évolution est lente entrecoupée de manifestations bruyantes des affections urologiques en cause et des épisodes infectieux récidivants. L'échographie rénale les reins sont de petite taille différenciés, asymétriques parfois.

2.4.3. NIC TOXIQUES ET MÉDICAMENTEUSES :

Les manifestations cliniques initiales sont latentes sur des années limitées aux anomalies du sédiment urinaire. L'IRC est généralement découverte aux stades avancés. Ces NIC peuvent se compliquer d'une nécrose papillaire à l'origine de coliques néphrétiques, d'hématurie et d'insuffisance rénale en cas de néphropathie aux analgésiques.

Historiquement cette NIC aux analgésiques a été découverte avec la phénacétine et depuis la liste des produits incriminés s'est allongée : paracétamol, les anti inflammatoires non stéroïdiens, le lithium, le cisplatine, l'amphotéricine B, et la ciclosporine.

Les médicaments ne sont pas les seules causes de NIC toxiques, on décrit des NIC suite à l'absorption de certains champignons, ou d'éthylène glycol, Cadmium, Plomb

Les herbes chinoises prises dans le cadre d'un régime amaigrissant sont responsables également d'une forme rapidement progressive d'NIC. La néphrotoxine est l'acide aristocholique, dérivé de Aristocholia Fangchi. Son évolution est sévère malgré l'arrêt de la consommation, avec une progression rapide, en moins de 2 ans, vers l'IRCT. Cette intoxication favorise la survenue de tumeurs urothéliales.

La néphropathie des Balkans a été décrite dans plusieurs localités en Bulgarie, Roumanie et Bosnie, Serbie et Croatie devant une incidence inhabituelle d'insuffisance rénale chronique. Elle touche 10 à 30 % de la population rurale des 2 sexes. Son évolution est insidieuse sur 2 à 10 ans vers l'insuffisance rénale terminale. Le rôle d'une toxine du type ochratoxine est retenu, il s'agit d'une mycotoxine produite par différentes variétés d'aspergillus et de pénicillium, répandue dans les plantes et susceptibles de contaminer les aliments, surtout les céréales. Il est possible que cette toxine puisse expliquer certains cas de NIC notées en Afrique du nord et peut-être en France.

2.4.4. NIC METABOLIQUES :

a. L'hyperuricémie :

Un trouble du métabolisme de l'acide urique peut entraîner une atteinte rénale par plusieurs voies :

a.1. néphropathie hyper uricémique aiguë : une surcharge aiguë d'acide urique, survenant au cours des destructions cellulaires massives lors de chimiothérapie ou radiothérapie pour syndromes lympho ou myélo prolifératifs, entraîne une obstruction intra tubulaire d'acide urique.

a.2. Lithiase uratique : l'hyperuricosurie entraîne des calculs d'acide urique radio transparents chez des sujets avec urines acides, et facilite la lithiase oxalo calcique.

a.3. NTI de l'hyperuricémie chronique ou rein goutteux : caractérisée par des dépôts interstitiels de cristaux d'urate mono ou di hydratés, avec réaction de voisinage puis de la fibrose, et une néphropathie évoluant à bas bruit. Le traitement doit comporter des boissons abondantes, une alcalinisation, ainsi que la prescription d'allopurinol et non pas d'urico éliminateurs.

b. NIC des hypercalcémies :

L'hypercalcémie prolongée, dont les causes les plus fréquentes sont l'intoxication par la vitamine D, l'hyperparathyroïdie primitive, syndrome des buveurs de lait, la sarcoïdose, l'hypercalcémie primitive de l'enfant, peut entraîner une NIC.

Outre le rôle d'une lithiase à l'origine d'une néphropathie par obstacle ou d'une pyélonéphrite, cette NIC est la conséquence de dépôts de calcium réalisant une néphrocalcinose.

c. Néphropathies hypokaliémiques :

S'observent au cours des syndromes d'abus de diurétiques, de laxatifs, diarrhées chroniques, syndrome de Bartter. Lorsque la déplétion potassique est prolongée sur plusieurs semaines, on peut noter des lésions tubulaires caractéristiques sous forme de vacuolisation des cellules tubulaires, ces lésions sont réversibles après apport en potassium, mais si la déplétion persiste des mois, voire des années, les lésions de NTI chroniques sont possibles avec fibrose et œdème interstitiel, infiltrats cellulaires focaux qui ne répondent que partiellement à la correction de la déplétion potassique.

d. Néphropathie oxalique :

L'hyper oxalurie primitive ou oxalose, relativement rare, se transmet selon le mode récessif autosomique. Elle se caractérise par la précipitation de cristaux d'oxalate de calcium dans les différents tissus, surtout le rein, du fait d'une conversion excessive de glyoxalate en oxalate peu soluble par déficit enzymatique en alanine glyoxalate aminotransférase (ATG) dans le type I le plus fréquent, ou un défaut de D-glycérate déhydrogénase produite par le foie et les leucocytes dans le type II.

L'oxalose se traduit par :

- Une lithiase.
- Une néphrocalcinose associée ou non à une lithiase.
- Une insuffisance rénale précoce avec retard de croissance, polyuro polydipsie, acidose tubulaire.
- Des localisations extra rénales qui apparaissent lorsque la fonction rénale s'altère, la diminution de l'excrétion urinaire d'oxalate venant s'ajouter à son hyperproduction : bloc auriculo ventriculaire, calcification oculaire, accès de pseudo goutte par précipitation de microcristaux intra-articulaires, calcifications vasculaires avec artérite et gangrène.

Le pronostic est redoutable et le décès dans la moitié des cas survient avant l'âge de 20 ans.

Le traitement de pyridoxine (vit B6) à 3mg/kg/j et d'ortho phosphate à 40mg/kg/j institué précocement avant la dégradation de la fonction rénale permet de diminuer l'excrétion d'oxalate et de ralentir significativement l'évolution vers l'insuffisance rénale terminale.

L'hémodialyse donne des survies de médiocre qualité en raison des complications vasculaires et osseuses. La meilleure solution est donnée par la transplantation combinée (rein et foie).

e. NI. Infiltratives :

e.1. N.I. granulomateuses :

Parfois, la biopsie rénale montre l'infiltration de l'intestitium par des granulomes à cellules épithéloïdes comme au cours de la sarcoïdose, la tuberculose ou certaines NIC toxiques.

Au cours de la sarcoïdose, l'atteinte rénale la plus fréquente est secondaire à l'hypercalcémie et à l'hypercalciurie, avec parfois des lithiases. Cependant, chez 15 à 30 % des patients, il existe une néphrite interstitielle granulomateuse, associée à une atteinte extrarénale de la maladie (atteinte pulmonaire, adénopathies profondes, élévation des taux sériques de l'enzyme de conversion et de la 1-25 -(OH)₂-D₃).

La tuberculose est suggérée par le contexte clinique et la présence de BK dans les urines et la présence à l'histologie de caséum

e.2. Hémopathies :

L'envahissement tumoral du rein au cours des hémopathies malignes comporte une infiltration du tissu interstitiel par des blastes, cellules lymphoïdes, etc. L'insuffisance rénale est un facteur péjoratif, correspondant à l'augmentation de la masse tumorale.

L'infiltration leucémique ou lymphomateuse peut régresser avec le traitement de l'hémopathie.

2.5. TRAITEMENT DES NIC

2.5.1. TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

- Il consiste au traitement symptomatique du retentissement de l'IRC (voir cours IRC)
- Il vise à ralentir la progression de l'IRC par un contrôle de l'HTA (le régime sans sel est inédict, tous les traitements anti hypertenseurs sont permis sauf les diurétiques vu qu'il existe une perte obligatoire de sel)

2.5.2. TRAITEMENT ÉTIOLOGIQUE

- Arrêt des médicaments responsables de NIC
- Cure chirurgicale des uropathies

2.5.3. TRAITEMENT PRÉVENTIF

- Éviter l'automédication
- Dépistage des uropathies malformatives, surtout chez l'enfant
- Traitement adéquat des infections urinaires

ANNEXES

ANNEXE 1

Principaux agents infectieux pouvant être responsables de NIA :

- | | | | |
|----------------------|-----------------------------|--|-----------------------------|
| Bactéries : | • Scarlatine, diphtérie. | • Streptocoque, pneumocoque. | • Brucellose, salmonellose. |
| | • Légionellose. | | |
| Spirochètes : | • leptospirose, | • Syphilis. | |
| Virus : | • Mononucléose infectieuse. | • Virus muroïde (fièvre hémorragique). | |
| | • Coxsackie, rougeole, CMV. | • Hépatite, HIV. | |
| Candidas. | | | |
| Parasites : | • Toxoplasme. | | |

ANNEXE 2

Principaux médicaments responsables de NIA immuno allergiques :

- **Antibiotiques :**
 - Pénicillines et dérivés.
 - Rifampicine.
 - Céphalosporines.
 - triméthoprime – Sulfaméthoxazole (bactrim R)
- **Diurétiques :**
 - thiazidiques,
 - Furosémide.
- **Analgésiques :**
 - Paracétamol.
- **Anti inflammatoires non stéroïdiens** (possibilité de syndrome néphrotique associé).
- **Divers :** Allopurinol, Captopril, phénindione, sels d'or, azathioprine, cimétidine, clofibrate, triamtèrene (cycloteriam[®], isobar[®]), Interféron, interleukines recombinantes, anticorps monoclonaux.

ANNEXE 3

Principales causes des NIC

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Causes infectieuses :<ul style="list-style-type: none">o Pyélonéphrite chroniqueo Infections urinaires récidivantes associées à des malformations des voies urinaireso Tuberculose rénale• Causes urologiques<ul style="list-style-type: none">o Uropathies obstructives• Lithiases urinaires• Sténoses urétérales : Bilharziose, tuberculose• Hypertrophie prostatique : adénome, cancer• Cancers d'organes pelviens<ul style="list-style-type: none">o Reflux vésico-urétéral (RVU)• Causes médicamenteuses<ul style="list-style-type: none">o Analgésiqueso Lithiumo Antinéoplasiqueso Ciclosporine | <ul style="list-style-type: none">• Causes toxiques<ul style="list-style-type: none">o Plombo Cadmiumo Herbes chinoises• Causes métaboliques<ul style="list-style-type: none">o Hypokaliémie chroniqueo Hypercalcémieo Hyperuricémie• Causes héréditaires<ul style="list-style-type: none">o Polykystose rénaleo Maladie kystique de la médullaire• Causes dysimmunitaires<ul style="list-style-type: none">o Sarcoïdoseo Sjôgren• Causes hématologiques : Tubulopathie myélomateuse |
|--|---|

LA POLYKYSTOSE RENALE DE L'ADULTE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1 Définir la polykystose rénale de l'adulte (PRAD).
- 2 Décrire son mode de transmission
- 3 Connaitre les différents gènes codant pour la maladie.
- 4 Expliquer les principales hypothèses d'étiopathogénie de la kystogénèse.
- 5 Enumérer les circonstances de découverte de la maladie.
- 6 Citer les atteintes extra rénales kystiques et non kystiques de la maladie.
- 7 Réunir les arguments cliniques et anamnestiques permettant d'évoquer le diagnostic de PRAD.
- 8 Reconnaître la place respective des différents examens complémentaires pour le diagnostic et les complications de la maladie.
- 9 Décrire les signes échographiques permettant de poser le diagnostic de la maladie.
- 10 Citer les principales complications de la PRAD.
- 11 Enumérer selon la présentation les diagnostics différentiels.
- 12 Justifier les différentes mesures thérapeutiques.

I. INTRODUCTION

La polykystose rénale de l'adulte ou maladie polykystique rénale autosomique dominante (PRAD) est caractérisée par l'envahissement bilatéral et asymétrique du parenchyme rénal par d'innombrables kystes aboutissant après de nombreuses années d'évolution à l'insuffisance rénale chronique.

C'est une maladie héréditaire à transmission autosomique dominante et à révélation tardive entre 30 et 50 ans.

C'est la plus fréquente des néphropathies héréditaires de l'adulte ; sa fréquence est estimée à 1/1000 habitants.

Son diagnostic est rendu aisé par l'échographie.

L'une des complications les plus graves reste l'insuffisance rénale chronique (IRC) puisqu'elle est responsable de 4,4 % des mises en dialyse en TUNISIE.

Son pronostic est transformé par l'épuration extrarénale et la transplantation rénale.

Depuis 1985, la PKAD est entrée dans l'ère de la biologie moléculaire avec la découverte des gènes responsables de la plupart de ses formes cliniques.

II. ÉTUDE GÉNÉTIQUE

C'est une affection de transmission autosomique dominante. Deux gènes peuvent être mutés dans la PRAD. Dans 85 % des cas, il s'agit de PKD1 et dans 15 % des cas de PKD2.

PKD1 est localisé au niveau du bras court du chromosome 16. Il code en une protéine membranaire la polycystine-1 (PC-1). Sa fonction précise est inconnue. PKD2 est localisé au niveau le bras long du chromosome 4. Il est traduit en une protéine membranaire la polycystine-2 (PC-2). La polycystine-2 est un canal calcique.

Il existe une grande variabilité dans l'expression clinique de la PKAD. Elle est génétiquement contrôlée. Les patients mutés dans PKD1 ont un âge moyen de mise en dialyse de 54 ans contre 74 ans pour ceux mutés dans PKD2. Les kystes se développent aux dépens de 1 à 2 % des néphrons alors que toutes les cellules rénales portent la mutation de PKD1 ou PKD2. Ce ci est expliqué par la présence d'un autre évènement qui survient à l'échelle moléculaire. Le développement des kystes est secondaire à mutation somatique dont dépend l'apparition des kystes. La fréquence de survenue des kystes dépend de l'im-

portance des mutations somatiques dans les cellules rénales. Actuellement, il existe des familles qui ne sont liées ni à PKD1, ni à PKD2, un troisième locus est suspecté, mais non encore localisé. Des néomutations sont responsables de 2 % des cas.

Tableau 1. Caractéristiques des gènes PKD1 et PKD2

	PKD1	PKD2
Localisation	Chromosome 16	Chromosome 4
Incidence	85 %	15 %
Protéine mutée	Polycystine 1	Polycystine 2
Fonction(s) possible(s) de la protéine	1- Mécano-récepteur 2- Interaction avec la matrice extracellulaire	Homologie avec un canal calcique
Âge moyen de l'IRCT	54 ans	74 ans

III. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

• ASPECT MACROSCOPIQUE

L'atteinte rénale est bilatérale, souvent asymétrique. Les deux reins sont augmentés de volume, pouvant mesurer jusqu'à 25 cm et peser plus de 2,5 kg.

La surface est bosselée, surélevée par d'innombrables kystes plus ou moins saillants.

L'aspect général réniforme est conservé.

La capsule est adhérente et épaissie surtout en cas d'antécédents d'infections.

A LA COUPE :

Les kystes sont corticomédullaires de taille variable (quelques millimètres à 5 cm), leur contenu est translucide ou teinté, parfois couleur chocolat (hémorragie ancienne) ou purulent. Les cavités excrétrices sont comprimées, déformées et l'uretère refoulé.

Chez les jeunes, les kystes sont séparés par du tissu rénal normal. Celui-ci sera réduit avec le temps et remplacé par de la fibrose (kystes augmentés en nombre et en taille).

• ASPECT MICROSCOPIQUE

Seulement, 1 à 2 % des néphrons sont concernés par la transformation kystique.

Les kystes proviennent de n'importe quel segment du néphron, leur paroi est fibreuse, l'épithélium de revêtement est aplati et présente parfois une bordure en brosse avec quelques végétations.

Entre les kystes, le parenchyme rénal est normal ou plus ou moins altéré, il peut exister une fibrose ou une infiltration cellulaire.

Les vaisseaux peuvent être le siège d'une artériosclérose.

Les glomérules ainsi que les tubes peuvent être atrophiques.

• ASPECT ULTRA STRUCTURAL

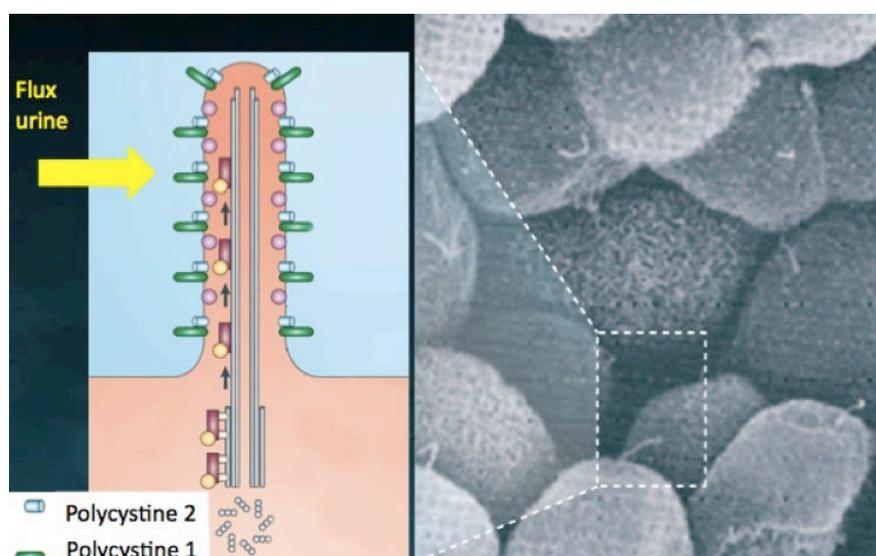
Les membranes basales sont le siège d'anomalies à type de lamellation ou de fragmentation.

IV. PATHOGENIE

Une structure particulière, le cil primaire

Chaque cellule tubulaire possède un cil primaire.

Le cil primaire est une excroissance de la membrane de la cellule, qui ressemble à un poil, et qui se trouve au contact de l'urine. Les polycystines 1 et



Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

2 sont présentes à la surface de cette structure. Plusieurs études expérimentales suggèrent que leur fonction serait de transformer un signal « mécanique » (le mouvement de l'urine qui s'écoule le long du tubule) en un signal « biochimique » (un afflux de calcium) qui sera transmis vers le noyau de la cellule.

Une première hypothèse : un stop signal défectueux

La première hypothèse avancée pour expliquer la formation des kystes était appelée théorie du « stop-signal » :

- en situation normale, l'urine s'écoule, le cil primaire transmet via les polycystines, un courant calcique au noyau de la cellule ; la cellule, « rassurée » par ce signal calcique, reste calme ou « quiescente ».

- en cas de PKAD, les polycystines « mutées » (soit absentes, soit malformées) ne jouent plus leur rôle : le noyau de la cellule tubulaire privé du signal calcique normal, réagit et la cellule se transforme : moins bien différenciée, elle perd sa plasticité et tend à se multiplier davantage et à former des kystes.

Une hypothèse plus récente : une polarité planaire désorganisée

- durant le développement du rein normal, l'orientation du cil primaire est recourbée dans le sens de l'écoulement de l'urine le long de l'axe de tubule rénale. Les cellules se divisent harmonieusement et uniquement selon cette orientation.
- en cas de PRAD, un défaut d'inclinaison du cil primaire (du fait de mutation des polycystines), pourrait « tromper » les cellules et leur ordonner de se diviser selon des axes multiples et différents, aboutissant à la formation du kyste.

V. ÉTUDE CLINIQUE

A. TERRAIN

L'âge moyen lors de la découverte de la maladie est compris entre 30 et 50 ans.

Le sexe : les 2 sexes sont atteints de la même manière.

Des cas familiaux sont présents dans 60 % des cas.

B. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE :

Elles sont multiples et variées, citons pour commencer l'enquête familiale systématique.

1. SIGNES UROLOGIQUES

a. Douleurs lombaires

Circonstance de découverte la plus fréquente 40 %.

Ces douleurs sont : uni ou bilatérales, sourdes ou tenaces, de la simple pesanteur à la véritable colique néphrétique en rapport avec la migration d'une lithiase ou d'un caillot.

b. Hématurie macroscopique

Elle est fréquente, précoce, isolée ou associée à des lombalgies, capricieuse.

Avec ou sans caillots, de durée variable de quelques mictions à plusieurs jours.

Elle nécessite rarement une transfusion ou une chirurgie d'hémostase et est due à une rupture de kyste ou capillaire dans les voies excrétrices, ou à la migration de lithiases.

c. Syndrome tumoral

Il est constaté par le malade ou le médecin qui trouve un contact lombaire uni ou bilatéral.

d. Infection urinaire et/ou kystique

Assez fréquente, basse ou haute, à type de pyélonéphrite, récidivante (elle peut précipiter l'évolution de l'IR). En cas d'infection de kystes, l'ECBU est souvent négatif, sauf s'il y a une rupture du kyste dans les voies excrétrices.

e. Lithiase urinaire

En général radio-transparentes uratiques.

2. SIGNES NÉPHROLOGIQUES

a. HTA

Signe précoce fréquent, parfois révélateur. Contrairement aux néphropathies glomérulaires, sa fréquence ne semble pas varier en fonction de l'existence ou non d'une IR. Elle est rarement maligne. Peut aggraver l'IR (plus fréquente si la taille des reins est plus importante).

b. Insuffisance rénale chronique

Reste une circonstance de découverte fréquente. Elle apparaît entre 30 et 50 ans et s'aggrave lentement.

c. Syndrome urinaire

Une protéinurie modérée, tubulaire constante ou intermittente peut être retrouvée, ainsi qu'une leucocyturie et des troubles de la concentration des urines avec polyurie et nycturie.

C. L'EXAMEN PHYSIQUE

1. EXAMEN DES FOSSES LOMBAIRES

- * Inspection : - On se place derrière le malade assis sur le bord du lit, on peut observer une voussure avec effacement de l'angle costo-vertébral.
- * L'examen du patient en décubitus dorsal (DD) peut mettre en évidence une voussure antérieure souvent bilatérale.
- * Palpation : à la recherche du contact lombaire
Elle se fera sur un malade en DD torse nu, genoux pliés, la main postérieure sera glissée sous le malade au niveau de l'angle costo-vertébral, pendant que la main antérieure déprime la paroi abdominale antérieure à chaque inspiration. La pression appliquée par la main antérieure est ressentie par la main postérieure.
- * Percussion : cette masse est barrée en avant par la sonorité colique. Le contact lombaire est d'autant plus évocateur qu'il est bilatéral et que les masses sont bosselées irrégulières.

2. HTA

Présente dans 55 % des cas.

3. L'EXAMEN DOIT ÊTRE COMPLET

À la recherche notamment d'une hépatomégalie, de souffles cardiaques signant l'atteinte valvulaire, de hernies aux points faibles de la paroi abdominale ou inguino scrotale.

D. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

1. BIOLOGIE

a. Dans les urines

- * Protéinurie : Elle est absente ou modérée, rarement massive.
- * Hématurie microscopique : pouvant signifier une lithiase, une infection.
- * Ionogramme urinaire : Il mettra en évidence une perte urinaire de Na qui est fréquente au stade de l'IRC.
- * ECBU : Sa pratique sera systématique à la recherche d'une infection urinaire pouvant être latente.
- * Autres : uricurie, hyperaminoacidurie, troubles de la concentration des urines, alors que les fonctions de dilution et d'acidification restent normales.

b. Dans le sang

- * L'azotémie et la créatininémie sont normales au début et vont apprécier le degré d'altération de la fonction rénale au cours de l'évolution de la maladie.
- * Ionogramme : A la recherche d'une acidose hyperchlorémique témoin de l'atteinte tubulo-interstitielle.
- * Calcémie phosphorémie : Leur perturbation est souvent en rapport avec l'IR.
- * Uricémie : souvent normale, élevée en cas d'IR.
- * Hémogramme : peut montrer une polyglobulie.

2. IMAGERIE

L'apport de l'imagerie, dans le diagnostic de la polykystose rénale est fondamental

a. Échographie abdominale

C'est l'examen de choix pour le dépistage et le diagnostic de la polykystose rénale du fait de sa réalisation facile, de son innocuité, et de son faible coût.

Pei propose des critères diagnostiques de la PKAD en fonction de l'âge et du nombre de kystes :

- Avant 40 ans, il faut au moins 3 kystes rénaux uni ou bilatéraux
- Entre 40 et 59 ans, il y a au moins 2 kystes dans chaque rein
- Après 60 ans il y a au moins 4 kystes dans chaque rein

Elle détecte les kystes corticomédullaires dont la taille est supérieure à 0,5 cm (plages vides d'écho avec renforcement postérieur), renseigne sur la taille des reins et leurs contours bosselés. Le diagnostic est probable s'il existe plus de 3 kystes par rein et certain s'il existe plus de 5 kystes par rein (moins si notion familiale).

L'échographie renseignera sur :

- l'existence de complications telles que la présence de lithiases, d'infections ou d'hémorragies intrakystiques e
- la présence d'autres localisations kystiques (foie, rate, pancréas ou ovaires) qui constituent un argument supplémentaire en faveur de la maladie.

b.TDM et IRM

Elles sont plus sensibles que l'échographie pour les petits kystes et les petites lithiases.

Elles permettent de préciser le volume total des kystes qui constitue un facteur pronostique important pour l'évolution de la maladie kystique et l'atteinte rénale.

Ils permettent la visualisation d'autres localisations et le diagnostic différentiel des complications (hémorragies, infection et dégénérescence) par la mesure de densités.

VI. ÉVOLUTION

Elle est variable d'une famille à une autre et d'un sujet à l'autre au sein d'une même famille.

A. ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE

1. CLINIQUES

Rechercher des troubles mictionnels, une hématurie, des céphalées.

Palpation des fosses lombaires, surveillance de la PA.

2. BIOLOGIQUES : au cours de l'évolution seront surveillés

- La fonction rénale : urée, créatininémie
- L'ionogramme sanguin
- L'uricémie
- La calcémie, la phosphorémie l'hémogramme.
- L'ECBU et l'ionogramme urinaire

3. IMAGERIE

AUSP, Échographie, et surtout TDM et/ IRM afin de suivre l'évolution du volume total des reins.

B. LES FACTEURS PRONOSTICS DE LA PKD

Les deux facteurs pronostic ayant le plus d'impact sur le développement d'une insuffisance rénale sont le génotype PKD1 vs PKD2 et le volume rénal. Plus les reins sont gros, plus ils augmentent de volume rapidement plus le risque d'insuffisance rénale chronique est important. Les autres facteurs de mauvais pronostic sont le sexe masculin, l'âge au diagnostic clinique, la précocité des épisodes d'hématurie macroscopique, la présence d'une HTA, la présence d'une microalbuminurie ou d'une protéinurie, le tabagisme.

C. COMPLICATIONS

1. HÉMATURIE MACROSCOPIQUE

Se reproduit fréquemment. Elle est capricieuse, sans cause favorisante, engage rarement le pronostic vital et en rapport avec :

- la migration d'un calcul
- La rupture d'un kyste hémorragique dans les voies urinaires
- La dégénérescence kystique

2. HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Elle est retrouvée chez 33 % des patients atteints de PKAD à fonction rénale normale et passe à 80 % voire 100 % en cas d'insuffisance rénale chronique. Elle peut, si elle est mal contrôlée, favoriser la survenue d'une hémorragie cérébrale par rupture ou fissuration d'une malformation vasculaire intracérébrale. Un bilan de retentissement (FO – ECG, Radio thorax) doit être fait et la PA doit être bien contrôlée.

3. IRA

Elle peut être obstructive (migration de lithiase ou caillot) ou fonctionnelle par déshydratation (chez les sujets soumis à tort un RSS et traités par diurétiques).

Elle peut faire suite à une injection de produit de contraste ou à l'administration d'un traitement néphrotoxique.

4. LITHIASES URINAIRES

Elles existent dans 10 à 20 % des cas.

- * Découvertes à l'examen systématique ou lors de complications.
- * Uriques surviennent sans hyperuricémie, mais une hyperuricurie.
- * Ou calciques : liées à l'obstacle et l'infection

Elles peuvent constituer un facteur d'aggravation de l'IR.

5. INFECTION URINAIRE

Elles peuvent être asymptomatiques ou au contraire bruyantes à type de pyélonéphrite ou de septicémie et constituent alors un facteur d'aggravation de l'IR.

6. INFECTIONS OU HÉMORRAGIES INTRAKYSTIQUES

De diagnostic difficile, douleur lombaire, hématurie avec température en cas d'infection. L'ECBU est souvent négatif sauf s'il y a une rupture des kystes dans les voies excrétrices.

L'échographie montre des kystes remaniés à contenu échogène et la TDM permet d'étayer le diagnostic par la mesure des densités du contenu kystique.

7. IRC

Son évolution est en général lente, variable selon les familles. Pour les familles PKD1, elle débute vers la quarantaine et atteint le stade terminal vers 55 ans, pour PKD2, la maladie apparaît tardivement, l'évolution vers l'IRC est lente.

8. TRANSFORMATION MALIGNNE

Exceptionnelle, souvent bilatérale, se manifeste par une altération de l'état général, une fébricule et une hématurie. A l'échographie, il existe un remaniement kystique le diagnostic est fait par la TDM voire l'angiographie.

VII. FORMES CLINIQUES

A. FORMES SYMPTOMATIQUES

1. FORMES UROLOGIQUES

Formes au cours desquelles les douleurs lombaires, l'hématurie ou l'obstruction dominant le tableau.

2. FORMES AVEC POLYGLOBULIE

Elles sont rares en rapport avec une hypersécrétion d'érythropoïétine par la paroi des kystes.

L'anémie est modérée au stade de l'IRC. Son apparition secondaire doit faire évoquer la possibilité de dégénérescence.

3. FORMES LATENTES

Diagnostiquées lors d'un examen systématique échographique ou dans le cadre d'une enquête familiale.

B. FORMES ASSOCIÉES

1. FORMES AVEC ATTEINTE HÉPATIQUE

Elle réalise la PK hépatorénale, se voit dans 30 à 60 % des cas.

Sa fréquence est plus importante chez la femme, elle augmente avec l'âge et le degré d'IR.

Les manifestations cliniques ou biologiques sont rares. La compression par les kystes des voies biliaires donne un ictère rétentionnel, la compression de la VCI est responsable d'œdème ; celle du tronc porte d'HTP.

L'abcès du foie ou l'hépatite sont très rares.

2. FORMES ASSOCIÉES À UN ANÉVRYSME INTRACRÂNIEN

Leur incidence est estimée à 10 à 40 %.

L'angio IRM représente l'examen de choix pour le dépistage.

Ils sont à rechercher en cas d'antécédents familiaux d'accident vasculaire cérébral, d'épilepsie et en présence de céphalées inhabituelles.

La rupture et l'hémorragie sont favorisées par l'HTA mal équilibrée.

3. FORMES ASSOCIÉES À UN ANÉVRYSME DE L'AORTE

Abdominale ou thoracique présents dans 10 % des cas.

4. FORMES ASSOCIÉES À DES ANOMALIES CARDIAQUES

Un prolapsus de la grande valve mitrale (GVM) est présent dans 30 % des cas, il est suspecté à la présence d'un souffle systolique à l'auscultation cardiaque et confirmé par l'échographie cardiaque. Il peut favoriser la greffe oslérienne.

Il peut exister une insuffisance aortique par dilatation de l'anneau aortique ou un prolapsus tricuspide.

5. FORMES ASSOCIÉES À UNE DIVERTICULOSE COLIQUE

Les diverticules, les diverticulites et les perforations diverticulaires avec abcès sont plus fréquents chez les sujets atteints de PKAD. A dépister en cas d'indication d'un traitement par dialyse péritonéale (DP) ou en cas de préparation à la greffe en raison des risques d'infection, de perforation et de dégénérescence.

6. AUTRES ASSOCIATIONS

- Autres localisations kystiques : la rate, le pancréas, les ovaires et le cordon spermatique peuvent être le siège de localisation kystiques.
- Des hernies : hiatale, de la paroi abdominale ou inguino-scrotale peuvent s'associer à la PKAD.

C. FORMES SELON LE TERRAIN

1. FORMES DE LA FEMME ENCEINTE

En l'absence d'HTA et d'IR, les femmes atteintes de PKAD ont souvent des grossesses et des accouchements normaux. Il n'y a pas d'aggravation de la PKAD par la grossesse.

2. FORMES NÉONATALE OU PÉDIATRIQUE

Elles sont rares et nécessitent une enquête familiale.

D. FORMES PARTICULIÈRES

1. FORMES SPORADIQUES

- Dans 2 % des cas, il peut exister des néomutations : la PKAD survenant en dehors de tout antécédent familial de la maladie et avec une enquête familiale négative.

2. FORME UNILATÉRALE

Au début de l'évolution, les kystes peuvent se voir au niveau d'un seul rein, mais seront retrouvés quelques années plus tard au niveau des 2 reins.

VIII. DIAGNOSTIC

A. DIAGNOSTIC POSITIF

Il repose sur :

- L'anamnèse : qui retrouve des ATCD familiaux de PKAD ou de néphropathie
- L'examen clinique : qui met en évidence un contact lombaire élément majeur du diagnostic surtout si il est bilatéral
- L'échographie qui confirmera le diagnostic.

B. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

1. DEVANT UNE MASSE UNILATÉRALE

a. Tumeur du rein

L'absence d'histoire familiale et l'imagerie redressent le diagnostic.

b. Kyste hydatique

Le diagnostic est évoqué devant l'existence de vésicules filles à l'échographie et la réaction immunologique spécifique de l'hydatidose.

c. Hydronéphrose

L'écho mettra en évidence une dilatation des cavités pyélocalicielles.

d. Tumeur du foie, du pancréas ou de la rate

La sémiologie clinique et l'échographie : permettront d'étayer le diagnostic.

2. IRC AVEC GROS REINS

Amylose, diabète ou myélome sont à discuter.

Le contexte clinique plus l'échographie redressent le diagnostic

3. AFFECTIONS KYSTIQUES NON GÉNÉTIQUES

a. Dysplasie multikystique

en général unilatérale, se voit chez le nourrisson ou l'enfant le rein est muet à l'UIV. Cette affection est létale si elle est bilatérale.

b. kystes simples de rein

Rarement nombreux, l'échographie et l'absence d'atteinte familiale orientent le diagnostic.

c. Kystes acquis de l'IRC

Ils existent dans 90 % des cas après 8 ans de dialyse, ils sont petits, corticaux, le plus souvent sur reins de taille réduite.

La néphropathie initiale est souvent connue et il n'y a pas d'histoire familiale de PKAD.

d. Kyste multiloculaire

Rare, il touche l'enfant ou l'adulte jeune.

Il s'agit d'une masse intrarénale a multiples cavités non communicantes.

4.MALADIES KYSTIQUES GÉNÉTIQUES

a. Polykystose récessive de l'enfant

Elle est beaucoup plus rare que la forme de l'adulte. Elle a une transmission autosomique récessive, se manifeste chez l'enfant, mais parfois à l'âge adulte, le gène responsable est localisé sur le chromosome 6. Les reins sont gros, remplis de petits kystes presque exclusivement développés à partir du tube collecteur. L'insuffisance rénale apparaît dès les 1^{ères} années de la vie. Elle est constamment associée à une fibrose hépatique responsable d'hypertension portale et de décès.

b. Néphronoptise

Peut n'apparaître qu'à l'âge adulte. Il s'agit d'une néphrite tubulointerstitielle (NTI) à transmission autosomique récessive. Les reins sont petits et les kystes siègent dans la médullaire à la jonction corticomédullaire et leur taille ne dépasse pas 1 cm. Il existe souvent des anomalies oculaires associées à type de rétinite pigmentaire.

La PBR quand elle est pratiquée, montre une NTI chronique avec fibrose extensive et atrophie corticale. Dans la médullaire il existe de très nombreux petits kystes.

c. Les phacomatoses

c.1. La sclérose tubéreuse de Bourneville

c.2 Maladie de Von Hippel Lindau

c.3 Von Recklinghausen

IX TRAITEMENT

Malgré tous les progrès scientifiques, il n'existe pas à nos jours de moyens thérapeutiques capables de stopper l'évolution des kystes.

DÉPISTAGE ET CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le dépistage au sein de la fratrie ou de la descendance des sujets atteints permet de dépister et de traiter les complications. Une échographie normale à l'âge de 30 ans permet d'écarter le diagnostic de PKAD. Quant au conseil génétique, il a pour but de prévenir les couples de la possibilité d'avoir un enfant sur deux atteint.

Le diagnostic anténatal est rendu possible grâce à la biologie moléculaire, mais reste discutable, car la maladie se déclare à l'âge adulte. Le diagnostic anténatal positif ne constitue pas une indication à une interruption thérapeutique de la grossesse.

MESURES HYGIÉNODIÉTÉTIQUES

- Éviter les sports violents et de contact.
- Les apports sodés seront adaptés à la perte rénale de sodium, surtout à un stade avancé de la maladie ; ils seront normaux même en cas d'hypertension artérielle.
- Restriction protidique en cas d'IRC.

TRAITEMENT MÉDICAL

Il a pour but de traiter les complications de la maladie

1. TRAITEMENT DE L'HTA

Il s'impose afin de ralentir la progression vers l'IRC et de prévenir l'apparition des complications des malformations vasculaires.

Les diurétiques sont à éviter en raison de la perte obligatoire en sel. Tous les autres anti hypertenseurs peuvent être utilisés, avec une préférence pour les IEC et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine, en raison de la fréquente stimulation du SRAA (système rénine angiotensine aldostérone).

2. TRAITEMENT DE L'HYPERURICÉMIE

Allopurinol, boissons alcalines pour prévenir la formation de lithiases uratiques.

3. TRAITEMENT DES TROUBLES PHOSPHOCALCIQUES

En cas d'IRC par apport de Ca et Vit D et régime hypophosphoré.

4. TRAITEMENT DE L'INFECTION URINAIRE

Selon le germe et l'antibiogramme, on choisira les antibiotiques à forte diffusion parenchymateuse et intrakystique (fluoroquinolones ou triméthoprime sulfaméthoxazole) et à faible toxicité rénale.

TRAITEMENT ETIOPATHOGÉNIQUE

Encore à l'étape d'essais cliniques, quelques approches thérapeutiques ont été évaluées. Elles se basent sur le blocage de la voie sécrétoire des kystes par le biais des antagonistes des V2 récepteurs de l'ADH.

Des inhibiteurs de la voie mTOR ont également été proposés, mais les résultats sont décevants.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

1. SCLÉROTHÉRAPIE

Après ponction guidée par l'écho en cas de kyste volumineux.

2. DRAINAGE

D'une pyonéphrose ou d'une rétention intrakystique.

3. EMBOLISATION

d'une malformation vasculaire cérébrale avec ou sans pose d'un clip.

4. NÉPHRECTOMIE

Peut être proposée pour :

- Préparation à la greffe
- En cas d'infection sévère non contrôlée
- Hématurie récidivante
- De pyonéphrose
- Ou de dégénérescence.

5. INTERVENTIONS HÉPATIQUES

Angiocholites ou autres complications chirurgicales.

E. TRAITEMENT DE L'IRC

1. HÉMODIALYSE (HD)

La tolérance est bonne en raison d'une diurèse résiduelle, d'une anémie moins sévère et d'une HTA mieux contrôlée. Des complications peuvent survenir à type de :

- Hématurie récidivante (héparinothérapie lors des séances d'HD)
- Surinfections des kystes
- Les kystes hépatiques se développent au stade de l'EER et peuvent se compliquer

La survie est bonne (les causes de décès sont cardiovasculaires, infectieuses et rarement dégénérescence).

2. DIALYSE PÉRITONÉALE

Rarement indiquée pour des raisons mécaniques, il y a un risque d'aggravation des hernies et un risque de péritonite en cas de diverticulose colique.

3. TRANSPLANTATION RÉNALE

Donneur vivant apparenté : TR contre indiquée en l'absence d'étude génétique.

Une néphrectomie préalable peut être nécessaire.

La recherche de diverticulose doit être systématique avant la greffe (surinfection dégénérescence).

X. CONCLUSION

La maladie polykystique autosomique dominante est la plus fréquente des néphropathies héréditaires à l'âge adulte. Elle est caractérisée par une hétérogénéité clinique et génétique. Elle constitue une cause importante d'IRC.

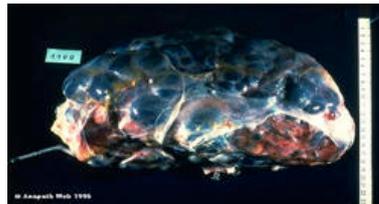
Le diagnostic positif est transformé grâce à l'échographie et conforté grâce à la biologie moléculaire.

La prise en charge des malades doit être précoce, aidée par le dépistage des cas familiaux afin de détecter et de traiter à temps les complications, dans le but de retarder au maximum l'échéance de l'IRC.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

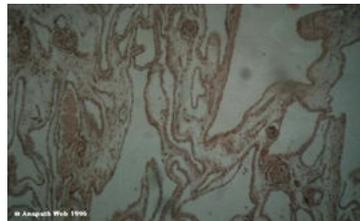
A. ASPECT MACROSCOPIQUE

- Volume et poids (>25 cm, >2,5 kg)
- Aspect réniforme
- Surface bosselée
- Kystes corticomédullaires
- Kystes de taille environ (qq mm →



B. ASPECT MICROSCOPIQUE

- 1 à 2 % des néphrons → kystes
- toutes les struct → kystes
- paroi aplatie
- pfs bordure en bosse
- infiltrat interst
- parenchyme interkystique (NI, ou fibreux NIC)



C-ASPECT ULTRASTRUCTURA MB LAMELLÉES

IMAGERIE

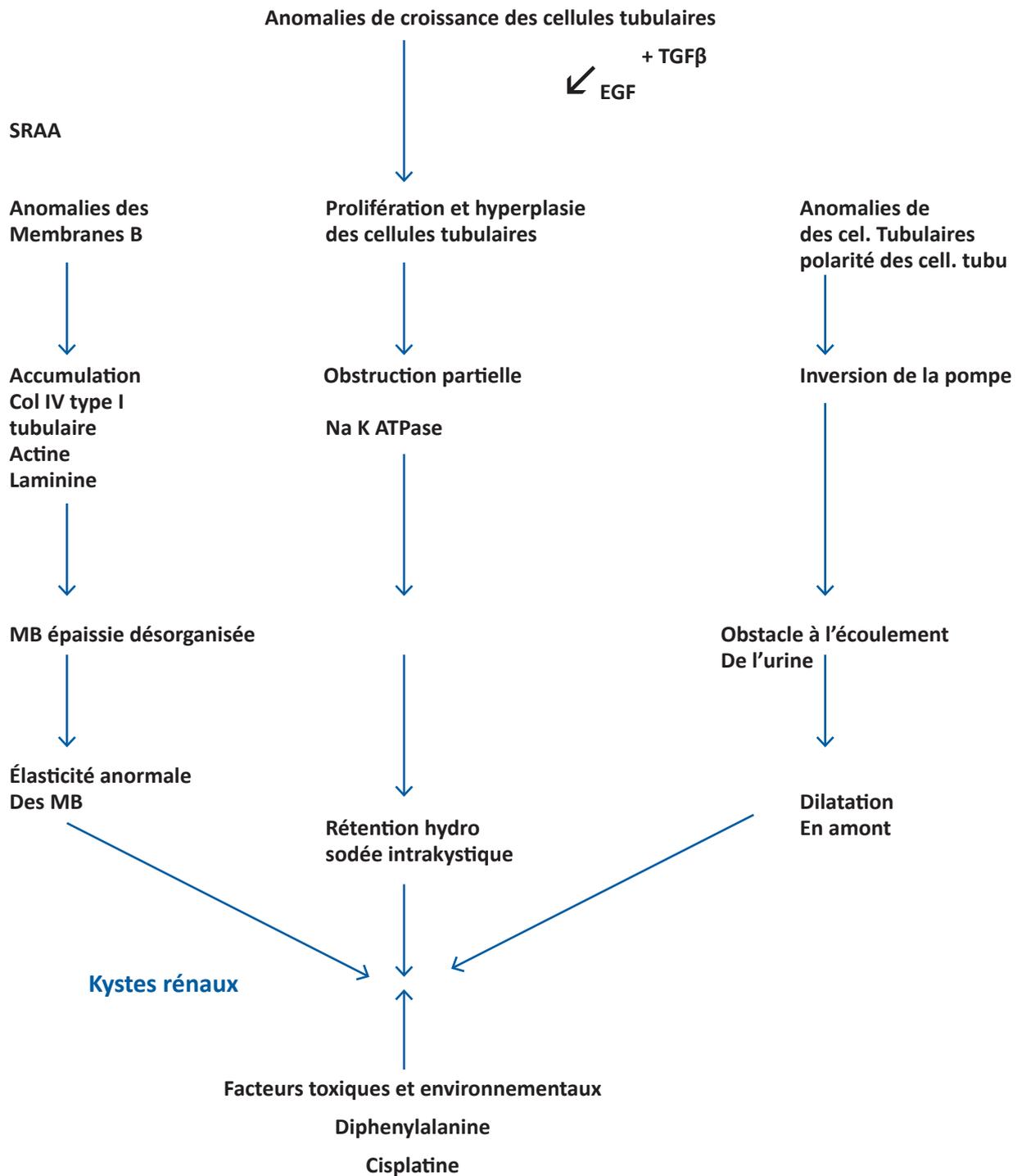


Aspect échographique d'une PKR



Aspect scannographique d'une PKR

PATHOGÉNIE DE LA KYSTOGENESE



LES TROUBLES DE L'HYDRATATION

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Connaitre les facteurs qui déterminent l'osmolarité plasmatique et la distribution de l'eau
2. Citer le mécanisme des différents troubles de l'hydratation
3. Identifier par les données de la clinique et la biologie les troubles de l'hydratation du patient.
4. Citer les principales étiologies de chaque trouble de l'hydratation
5. Justifier les modalités thérapeutiques en fonction du trouble de l'hydratation
6. Savoir évaluer l'efficacité du traitement.

Connaissances prérequis

L'eau et le sodium dans l'organisme

PLAN

1. Introduction

2. Rappel

2.1 Répartition de l'eau dans l'organisme

2.2 Osmolarité et pression osmotique

2.3 Bilan de l'eau

2.4 Régulation des mouvements de l'eau

2.5 La régulation du sodium

3. Les troubles de l'hydratation :

3.1 Les états d'hyperhydratation

a. L'hyperhydratation extracellulaire

b. L'hyperhydratation intracellulaire

3.2 Les états de déshydratation

a. La déshydratation extracellulaire

b. La déshydratation intracellulaire

3.3 Les troubles mixtes de l'hydratation

4. Conclusion

INTRODUCTION :

Les troubles hydro électrolytiques représentent une pathologie fréquente et sont le résultat d'inégalités entre les entrées et les sorties d'eau et de sodium.

Leur diagnostic est souvent facile et en grande partie clinique et aidé de quelques examens simples en particulier l'ionogramme sanguin et urinaire et la gazométrie artérielle. Leur traitement dépend de leur étiologie.

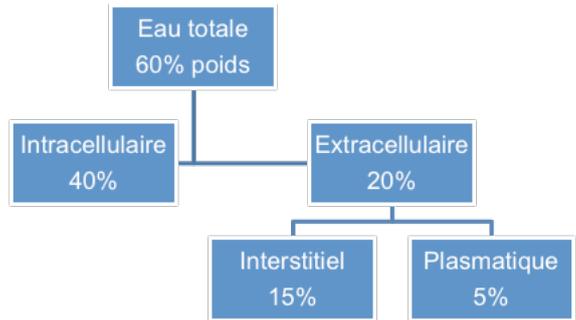
Non traités ces troubles peuvent entraîner des complications parfois graves laissant des séquelles ou même la mort.

RAPPEL :

RÉPARTITION DE L'EAU DANS L'ORGANISME : (schéma N° 1)

L'eau totale de l'organisme représente 60 % du poids du corps. Elle se répartit en deux secteurs :

- 40 % dans le secteur intracellulaire.
- 20 % dans le secteur extracellulaire dont 15 % dans secteur interstitiel et 5 % dans le secteur plasmatique.



Schémas 1 : Répartition de l'eau dans l'organisme

Les deux tiers de l'eau sont contenus dans le compartiment intracellulaire. Ainsi un trouble **quantitatif** de l'eau porte essentiellement sur le compartiment **intracellulaire**.

Comme 1/3 de l'eau est extracellulaire, la dilution du sodium est affectée indirectement par les troubles de l'eau.

Toute variation de la balance hydrique, même si elle survient de manière isolée (sans trouble concomitant du pool du sodium), entraîne une **variation de la natrémie**.

- Une hypernatrémie ne reflète pas un excès en sel, mais un déficit en eau.
- Une hyponatrémie ne reflète pas un manque de sel, mais un excès d'eau.

A- OSMOLARITÉ ET PRESSION OSMOTIQUE (SCHÉMAS N° 2, 3 ET 4)

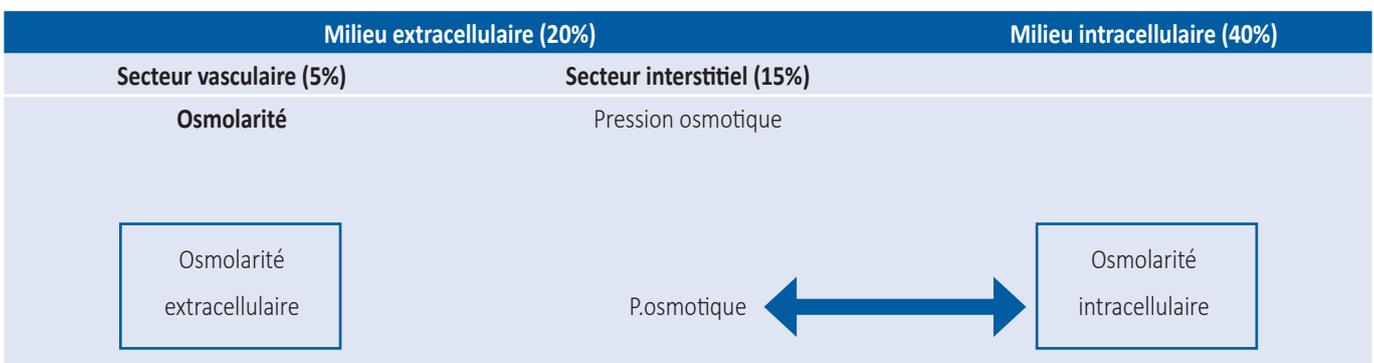
- **Osmole** : nombre d'atomes ou de molécules osmotiquement actifs.
- **L'osmolalité** : correspond au nombre de particules dissoutes par kg d'eau.

$$\text{Osmolalité} = [\text{natrémie (mEq/l)} + 10] \times 2 + [\text{urée (g/l)} \times 16,5] + [\text{glycémie (g/l)} \times 5,5]$$

- **L'osmolarité** : correspond au nombre de particules par litre de solution. L'osmolarité est égale à $290 \pm 5 \text{ mosm/kg H}_2\text{O}$.

$$\text{Osmolarité} = 2 (\text{Na}^+ + \text{k}^+) + \text{glycémie (mmol/l)} + \text{urée (mmol/l)}$$

Schémas 2 : Mouvements hydriques et osmolarité



La concentration plasmatique de Na⁺ et K⁺ est multipliée par 2 pour tenir compte de la contribution osmotique des anions accompagnateurs principalement le chlore et le bicarbonate dans le liquide extra cellulaire.

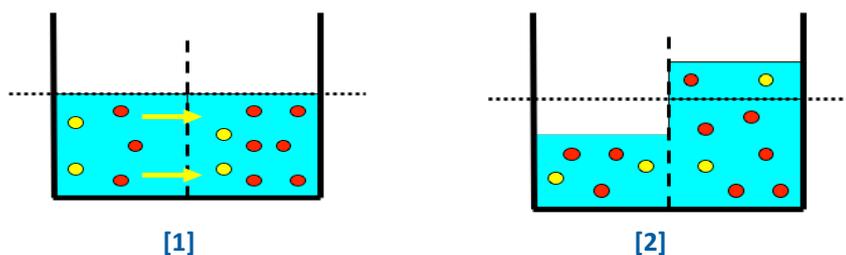
En pratique et dans les conditions physiologiques normales, on peut assimiler l'osmolalité à l'osmolarité.

Comme l'osmolarité de tous les compartiments liquidiens est la même notamment entre milieux intra et extra cellulaires, on peut déterminer l'osmolarité intracellulaire en mesurant simplement l'osmolarité plasmatique.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

La force osmotique constitue le déterminant essentiel de la distribution de l'eau entre les deux milieux intra et extra cellulaires.

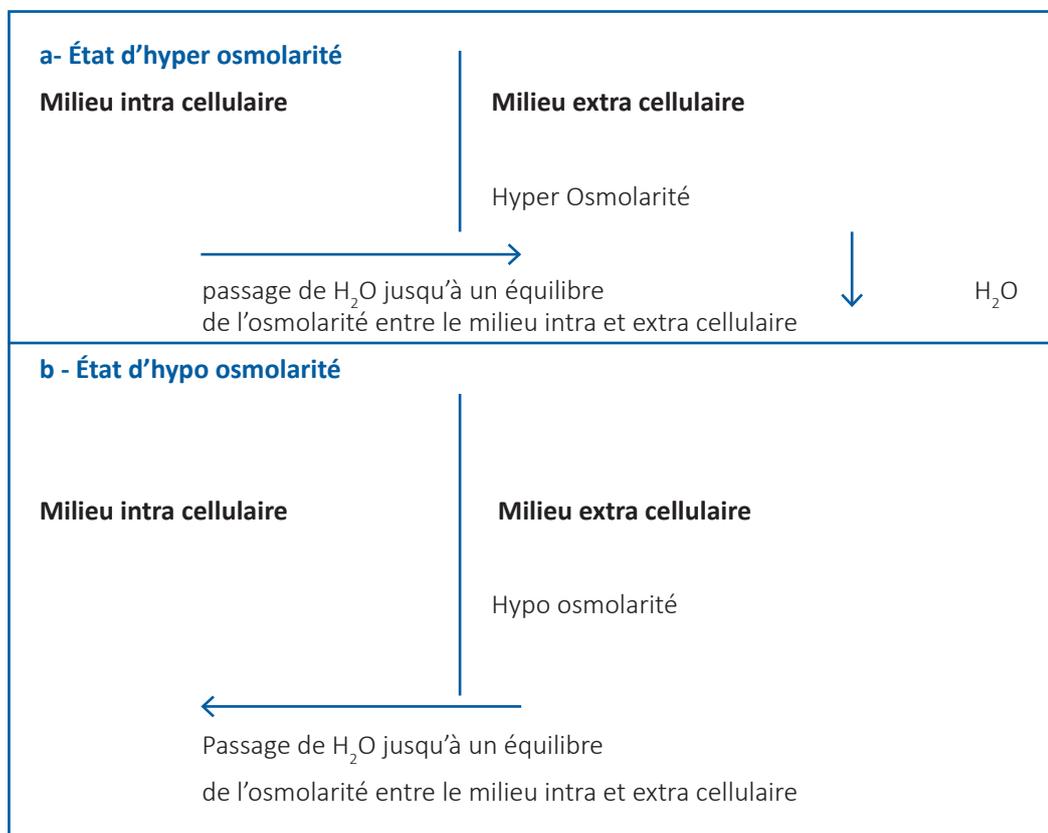
Schémas 3 : Diffusion de l'eau du moins concentré vers le plus concentré



Dans les situations pathologiques, l'anomalie porte initialement sur le milieu extracellulaire. Le milieu intracellulaire va subir les conséquences de ces modifications.

Le changement de l'osmolarité dans le compartiment extracellulaire entraîne un déplacement de l'eau vers le compartiment à plus forte osmolarité jusqu'à un équilibre osmotique.

Schéma 4 : Distribution de l'eau en fonction de l'osmolarité



B- LE BILAN DE L'EAU :

Dans les conditions normales, le volume de l'eau et la quantité de sodium dans l'organisme sont maintenus constants grâce à des mécanismes de régulation qui assurent l'égalité des entrées et des sorties. (schémas n° 5)

b.1 Les apports : 2 – 2,5 L en moyenne.

- Exogènes : boissons, aliments (~ 1,5 L / 24 h).
- Endogènes : au cours du métabolisme ~ 350 ml / 24 h

b.2 Les pertes : (schémas n° 5)

- Urinaires : 500 – 1500 ml / 24 h
- Digestives : normalement faibles, importantes si diarrhée.
- Pulmonaires : 400 ml : saturation de l'air expiré en vapeur d'eau.
- Cutanées :
 - * perspiration : obligatoire, permanente.
 - * transpiration : intermittente et importante si atmosphère chaude.

Schémas 5 : Bilan de l'eau

ENTREES		SORTIES	
BOISSONS (Portion ajustable)	1000 ml	URINES	1400 ml (portion ajustable : 900 ml, portion obligatoire : 500 ml)
EAU DES ALIMENTS	1000 ml	PERTES INSENSIBLES	800 ml
EAU D'OXYDATION	300 ml	SELLES	100 ml
TOTAL = 2300 ml		TOTAL = 2300 ml	

C- LA RÉGULATION DES MOUVEMENTS DE L'EAU : (SCHÉMAS N° 6)

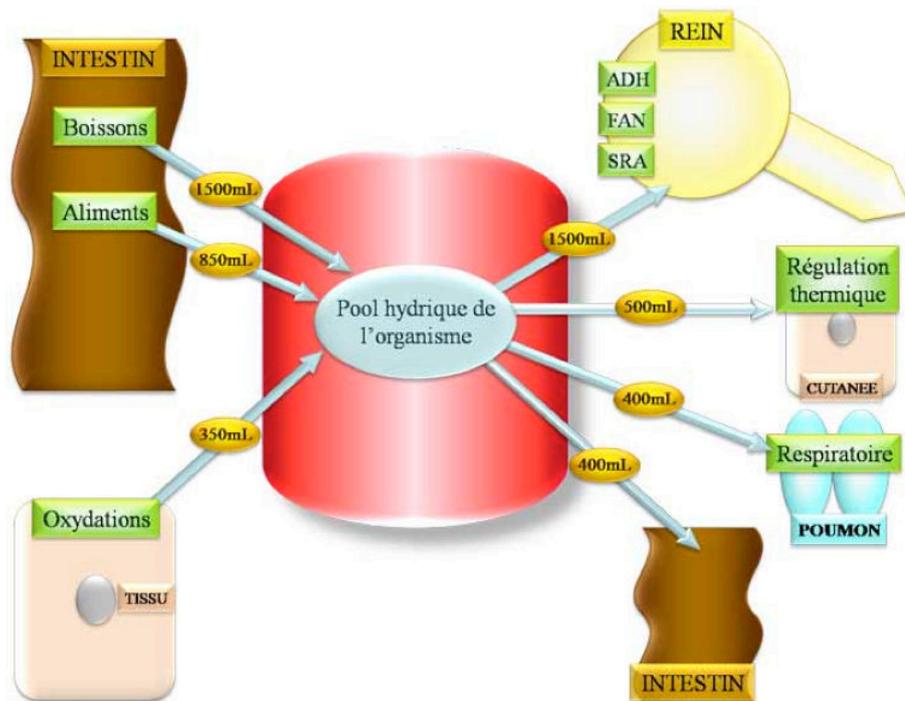
c.1 Régulation des apports : par le mécanisme de la soif :

Le centre de la soif, hypothalamique, constitué de dipso-récepteurs est stimulé par l'augmentation de l'osmolarité qui déclenche la sensation de soif.

c.2 Régulation des pertes :

L'excrétion rénale d'eau est réglée par la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) qui est stimulée par l'augmentation de l'osmolarité plasmatique responsable d'une rétention d'eau.

Schémas 6 : Bilan hydrique et systèmes de régulation



D- LA RÉGULATION DES MOUVEMENTS DU SODIUM : (SCHÉMAS N° 7)

d.1 Bilan entrée-sortie

Le bilan du sodium est nul.

Les entrées du sodium : les apports en sodium dans les aliments et l'eau sont variables entre 100 et 200 mmol/24H.

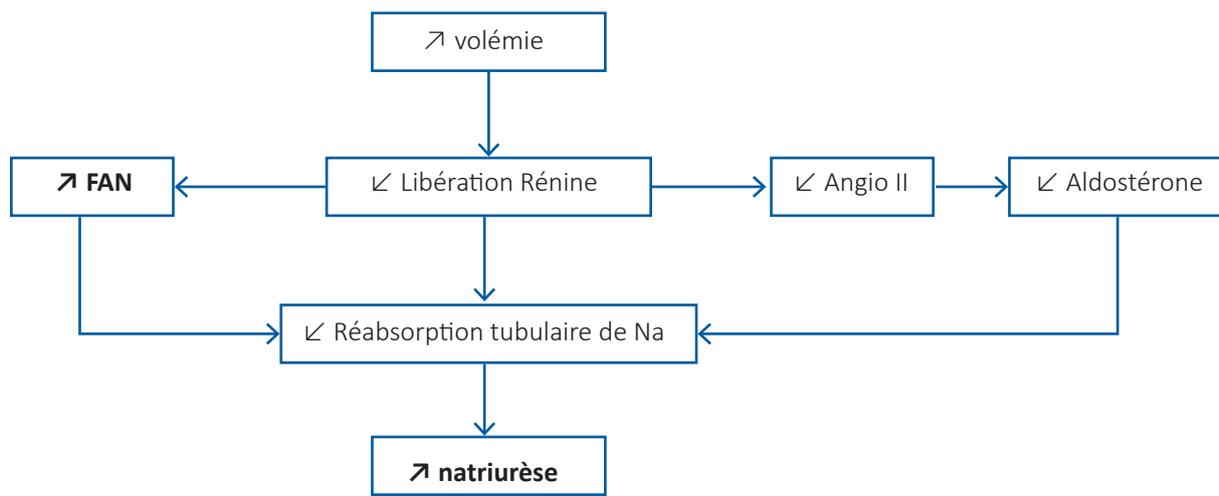
Les sorties du sodium

- Extrarénales : digestives : salive, selles et cutanées sudorales.
- Rénale : dans les urines : 200 à 250 mmol/24 H

d.2 Régulation de la natrémie

- **Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA)** : joue un rôle dans la régulation du sodium. L'aldostérone permet la **réabsorption tubulaire du Na⁺** dans le canal collecteur et stimule la pompe Na⁺/K⁺ ATP ase donc elle entraîne une augmentation de la natrémie et une diminution de la natriurèse. L'angiotensine favorise l'absorption du sodium au niveau du tube contourné proximal.
- **Facteur natriurétique auriculaire (FAN)** : sécrété par les cellules des oreillettes cardiaques suite à leur distension, il possède :
 - Un effet glomérulaire : il entraîne une vasodilatation de l'artériole afférente et une vasoconstriction de l'artériole efférente glomérulaire avec maintien du débit sanguin rénal, augmentation de la pression d'ultrafiltration et donc du débit de filtration glomérulaire.
 - Un effet tubulaire : par inhibition du canal sodique dans le tube collecteur.
 - L'effet résultant : augmentation de l'excrétion urinaire de sodium

Schémas 7 : Mécanisme de régulation du sodium par le FAN



La pleine efficacité de ces hormones implique le maintien d'une perfusion rénale normale et l'intégrité anatomique et fonctionnelle de leurs récepteurs et des canaux ioniques et aqueux des cellules tubulaires rénales.

3- LES TROUBLES DE L'HYDRATATION

3.1 LES ÉTATS D'HYPERHYDRATATION:

Ces états sont la conséquence d'une rétention d'eau et de sodium.

A- L'HYPERHYDRATATION EXTRACELLULAIRE PURE : (Schémas 8)

L'hyperhydratation extracellulaire est la conséquence d'une **rétention proportionnelle** d'eau et de sodium de manière isotonique au plasma. Une solution isotonique au plasma est une solution dont la concentration en électrolytes est identique à celle du plasma.

Schéma 8 : Hyperhydratation extra cellulaire

Milieu intra cellulaire

Milieu extra cellulaire

+ 1 litre de soluté
Isotonique / au plasma



Augmentation du liquide extra cellulaire

- la natrémie reste normale
- osmolarité reste normale
- pas de mouvement d'eau entre le milieu intra et extra cellulaire



Hyperhydratation extra cellulaire

a.1 Circonstances d'apparition et étiologies :

Toutes les situations entraînant une rétention hydro sodée majeure :

- Soit par augmentation de la pression hydrostatique capillaire : cirrhose hépatique, l'insuffisance cardiaque congestive et affections rénales responsables d'une rétention hydro sodée (néphropathies glomérulaires, insuffisance rénale avancée, insuffisance rénale aiguë oligoaurique).
- Soit par diminution de la pression oncotique : syndrome néphrotique, l'insuffisance hépatique, la malnutrition et le syndrome de malabsorption.

a.2 Signes cliniques et biologiques :

Le signe primordial est l'**œdème** blanc, mou, gardant le godet, indolore, symétrique et situé dans les parties déclives. Au maximum est réalisé le tableau d'**anasarque** avec un épanchement au niveau des séreuses (pleurésie, péricardite, ascite, hydrocèle vaginale et hydrarthrose).

Sur le plan biologique :

• **Natrémie est normale**

- Natriurèse est basse < 10 mmol/24 H
- Hémodilution : hypoprotidémie, hypoalbuminémie et diminution de l'hématocrite

a.3 Principes thérapeutiques

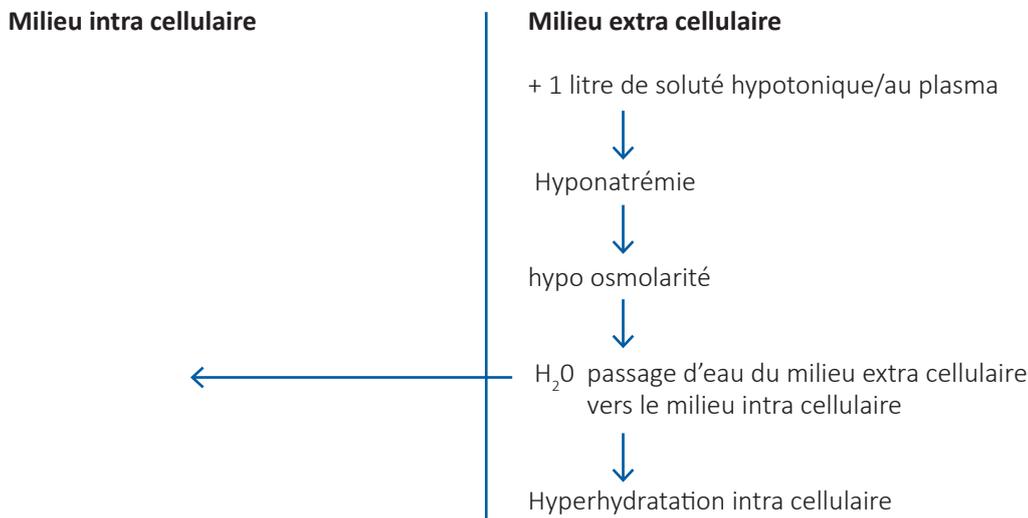
La prise en charge thérapeutique consiste essentiellement, en un régime pauvre en sodium et une **déplétion hydrosodée** par l'utilisation des diurétiques par les moyens suivants :

- le repos au lit pour lutter contre l'hypéraldostéronisme.
- Le régime peu salé est capital, ce régime doit être mené sous restriction hydrique.
- Les diurétiques augmentent les éliminations sodées urinaires.
- Le traitement **étiologique**, par exemple celui d'un syndrome néphrotique.

B- L'HYPERHYDRATATION INTRACELLULAIRE : (SCHÉMAS 9)

Elle est induite par une inflation du stock hydrique dans le milieu extracellulaire avec une hyponatrémie et par conséquent une hypo osmolarité. Une solution hypotonique au plasma est une solution dont la concentration en électrolytes est inférieure à celle du plasma.

Schéma 9 : Hyperhydratation intra cellulaire



Pour rétablir une osmolarité normale entre les 2 milieux, il va y avoir un passage d'eau du milieu extra cellulaire vers le milieu intra cellulaire d'où l'hyperhydratation intra cellulaire.

Il faut distinguer les vraies hyponatrémies des fausses hyponatrémies qui se voient au cours du myélome multiple, dyslipidémies et surtout au cours du diabète mal équilibré lorsque la glycémie est très élevée. Le glucose étant osmotiquement actif, l'élévation de la glycémie dans le milieu extracellulaire est responsable d'un passage d'eau qui va diluer le sodium dont la quantité est normale.

La natrémie étant la natrémie corrigée selon la formule :

$$[\text{Na}] \text{ corrigée} = [\text{Na}] \text{ mesurée} + \Delta \text{ Glycémie}/2$$

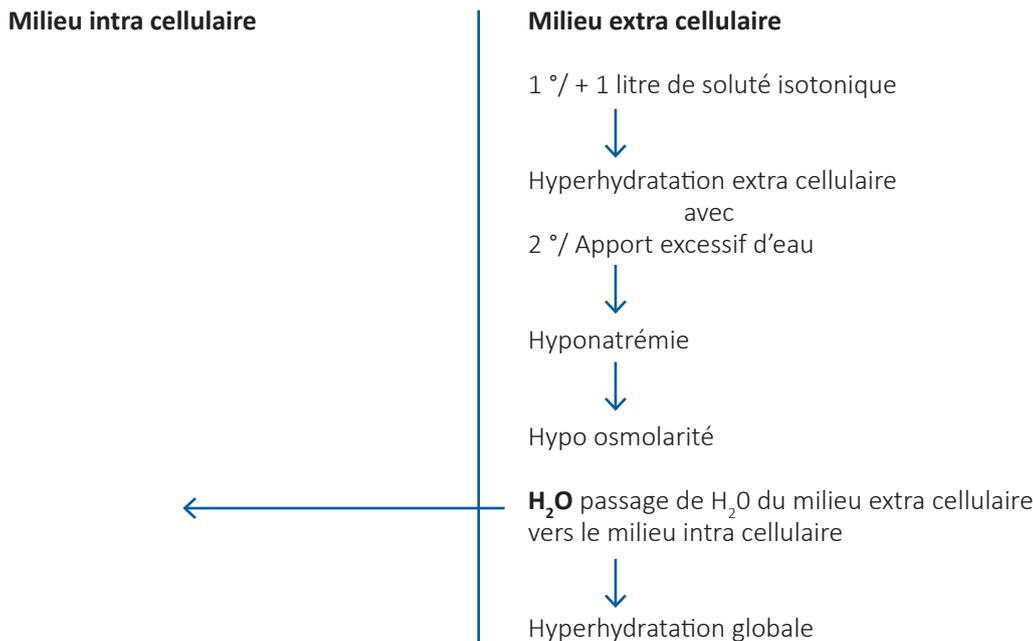
b.1 Circonstances d'apparition :

Les hyperhydratations intracellulaires par surcharges hydriques s'observent, essentiellement dans :

- les sécrétions inappropriées d'Hormones Anti-Diurétique (SIADH) qui survient au cours de certains cancers (Bronchique, pancréatique, lymphome...). Le mécanisme est un défaut d'élimination rénale d'eau responsable d'une osmolarité urinaire élevée avec un rapport d'osmolarité U/P > 1
- un apport d'eau trop important : potomanie où on observe une osmolarité urinaire faible < 350 mosm/l avec un rapport d'osmolarité U/P < 1

Dans cette situation, lorsque la perte d'eau est peu importante, l'hyperhydratation intracellulaire est pure. Si l'anomalie se prolonge, l'hyperhydratation devient globale.

Schéma 10 : Hyperhydratation globale



b.2 Signes cliniques et biologiques :

Cliniquement, le patient présente un dégoût de l'eau, une anorexie, des nausées avec ou sans vomissements, une langue humide, des crampes musculaires, et dans les cas les plus sévères, un syndrome d'intoxication à l'eau en rapport avec un œdème cérébral, céphalées torpeur, confusion, asthénie et souvent un signe de babinski bilatéral avec abolition des réflexes ostéotendineux voire une altération de l'état de conscience, coma et convulsions.

A la biologie : Hypo natrémie constante < 135 mmol/l avec hypo-osmolarité plasmatique < 275 mosm/kg d'eau.

En cas d'hyperhydratation globale, le diagnostic repose sur l'association de signes d'hyperhydratation extracellulaire et de signes d'hyperhydratation intracellulaire.

b.3 Principes thérapeutiques :

Le traitement consiste à corriger l'hypotonie osmotique extracellulaire et l'excès hydrique du secteur cellulaire par la restriction hydrique et le traitement étiologique s'impose.

En cas d'hyperhydratation globale, le traitement repose sur la double restriction sodée et hydrique. L'utilisation d'un diurétique puissant s'impose chez un sujet en restriction hydrique sévère et chez qui on veut obtenir une déplétion sodée rapide.

3.2 LES ÉTATS DE DÉSHYDRATATION:

Un état de déshydratation peut être dû à :

- Une insuffisance primitive d'apport d'eau et/ou de sodium.
- Des pertes rénales ou extra rénales anormales d'eau et/ou de sodium non ou insuffisamment compensées.

A. LA DÉSHYDRATATION EXTRACELLULAIRE PURE :

Elle résulte d'une **diminution du capital sodé**. Elle apparaît donc quand les pertes en sodium sont supérieures aux apports. La perte en soluté isotonique n'entraîne pas une modification de la natrémie et par conséquent pas de modification de l'osmolarité et pas de mouvement d'eau entre le milieu intra et extra cellulaire.

Schéma 10 : déshydratation extra cellulaire pure

Milieu intra cellulaire

Milieu extra cellulaire

Moins 1 litre de soluté
isotonique / au plasma
c. à d.1 litre d'eau contenant 140 mmol de Na Cl



- diminution du liquide extra cellulaire
- la natrémie reste normale
- l'osmolarité reste normale
- pas de mouvement d'eau entre le milieu intra et extra cellulaire.

a.1 Circonstances d'apparition :

- les pertes sodées extra rénales peuvent être d'origines :
 - gastro-intestinales : diarrhée, vomissement, fistules, ou drainages biliaires.
 - cutanées : sueurs excessives, brûlures, affections cutanées inflammatoires.
 - création d'un troisième secteur : occlusion intestinale, péritonite, pancréatique.
- Les pertes sodées rénales peuvent survenir sur un :
 - Rein normal (diurétiques, diurèse osmotique, déficit en minéralo corticoïdes, hypercalcémie)
 - Rein pathologique (néphropathie tubulo-interstitielle avec perte de sel, syndrome de levée d'obstacle).

a.2 Signes cliniques et biologiques :

- Le signe majeur de la déshydratation extracellulaire est le **pli cutané paresseux** apprécié au niveau des régions sous-claviculaires. Dans les cas les plus sévères, une hypotonie des globes oculaires, une perte de poids, un pouls faible et rapide et une hypotension artérielle s'installent voir un état de choc.
- Signes rénaux : une oligurie avec des urines foncées.

A la biologie :

- Une hémococoncentration avec une élévation de l'hématocrite et de la protidémie > 70 g/l
- Une insuffisance rénale fonctionnelle : une élévation de l'urée sanguine qui est plus franche de celle de la créatinine plasmatique expliquée par une réabsorption proximale de l'urée qui suit l'absorption d'eau et de sodium.
- Une natrémie normale, l'osmolarité plasmatique normale
- Le malade en déshydratation extracellulaire est en hypovolémie. Il existe un hyperaldostéronisme secondaire :
 - Dans les situations où les pertes sont extrarénales ou lorsqu'on a un déficit d'apport. Du fait de l'hyperaldostéronisme, on a une natriurèse < 15 mmol/24h avec un rapport

$$\frac{\text{Na}^+ \text{ urinaire}}{\text{K}^+ \text{ urinaire}} \text{ et } \frac{\text{Urée urinaire}}{\text{Urée plasmatique}} > 10$$

- Dans les situations où les pertes sont rénales, on a :
Une natriurèse > 15 mmol/24h avec un rapport

$$\frac{\text{Na}^+ \text{ urinaire}}{\text{K}^+ \text{ urinaire}} \text{ Peut-être } > 1 \quad \frac{\text{Urée urinaire}}{\text{Urée plasmatique}} > 10$$

Une exception en est l'existence de vomissements importants responsables à la fois d'un déficit sodé et d'une alcalose métabolique. Pour contrôler l'alcalose, le rein va éliminer de bicarbonate de sodium en dépit du déficit sodé. Dans ce cas, le rein bloque l'excrétion rénale de chlorure de sodium afin d'épargner le sodium et la chlorurie est alors effondrée. Cette chlorurie basse permet de faire la différence avec un déficit sodé par une intoxication aux diurétiques qui sont responsables d'une chlorurie augmentée.

a.3 Principes thérapeutiques :

Apport d'eau et de sodium soit par voie orale (sel et réhydratation) si le déficit est peu important et en dehors de tout trouble de la conscience ou par voie veineuse (sérum salé isotonique).

Si la pression artérielle est basse, on procéderait à un **remplissage vasculaire** par des macromolécules suivi d'une réhydratation veineuse. Les solutés habituels sont : le chlorure de sodium à 9 % contenant 9 g de Na Cl par litre, le lactate de Ringer et le sérum bicarbonate.

La correction du trouble doit être progressive.

Le débit des perfusions doit permettre de corriger le 1/3 ou la 1/2 des pertes au cours des premières 24 h puis il sera adapté en fonction de l'évolution.

$$\text{Le déficit en volume extra cellulaire} = 0,2 \text{ poids } [(Ht/0.45)-1]$$

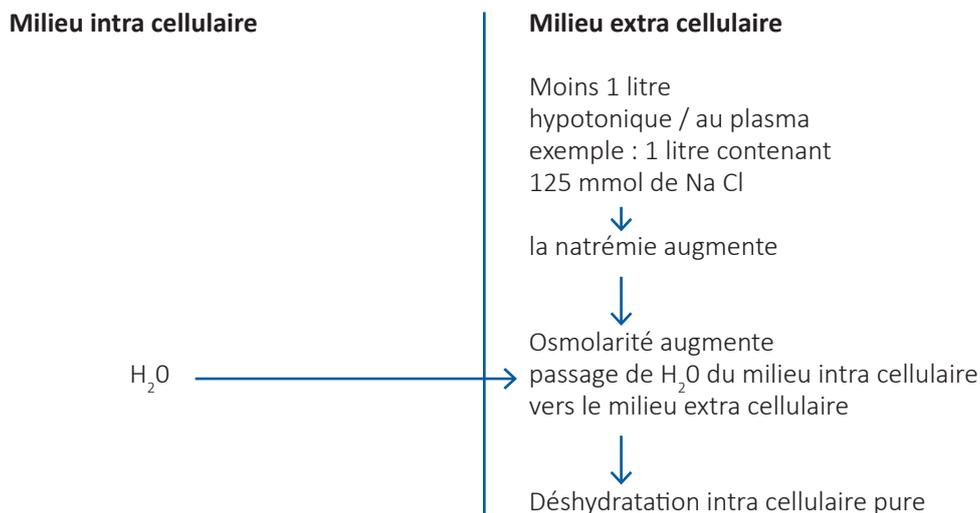
La réhydratation et la restauration de la volémie doivent se faire sous une surveillance stricte de la pression artérielle, la fréquence cardiaque, l'auscultation cardiopulmonaire, des signes cutanés, la diurèse horaire avec courbe de diurèse, le poids, la pression veineuse centrale et les examens sanguins et urinaires (ionogramme sanguin, réserve alcaline, urée sanguine, créatinine plasmatique, ionogramme urinaire).

B. LA DÉSHYDRATATION INTRA CELLULAIRE : (SCHÉMA N° 11)

La déshydratation intracellulaire résulte d'un **bilan d'eau négatif**. Elle apparaît donc, à chaque fois que les pertes en eau sont supérieures aux apports.

Il se produit alors, une **hypertonie plasmatique** ou hyperosmolarité secondaire à l'**hypernatrémie**. Il s'ensuit un mouvement d'eau du milieu intracellulaire vers le secteur extracellulaire.

Schéma 11 : déshydratation intra cellulaire pure



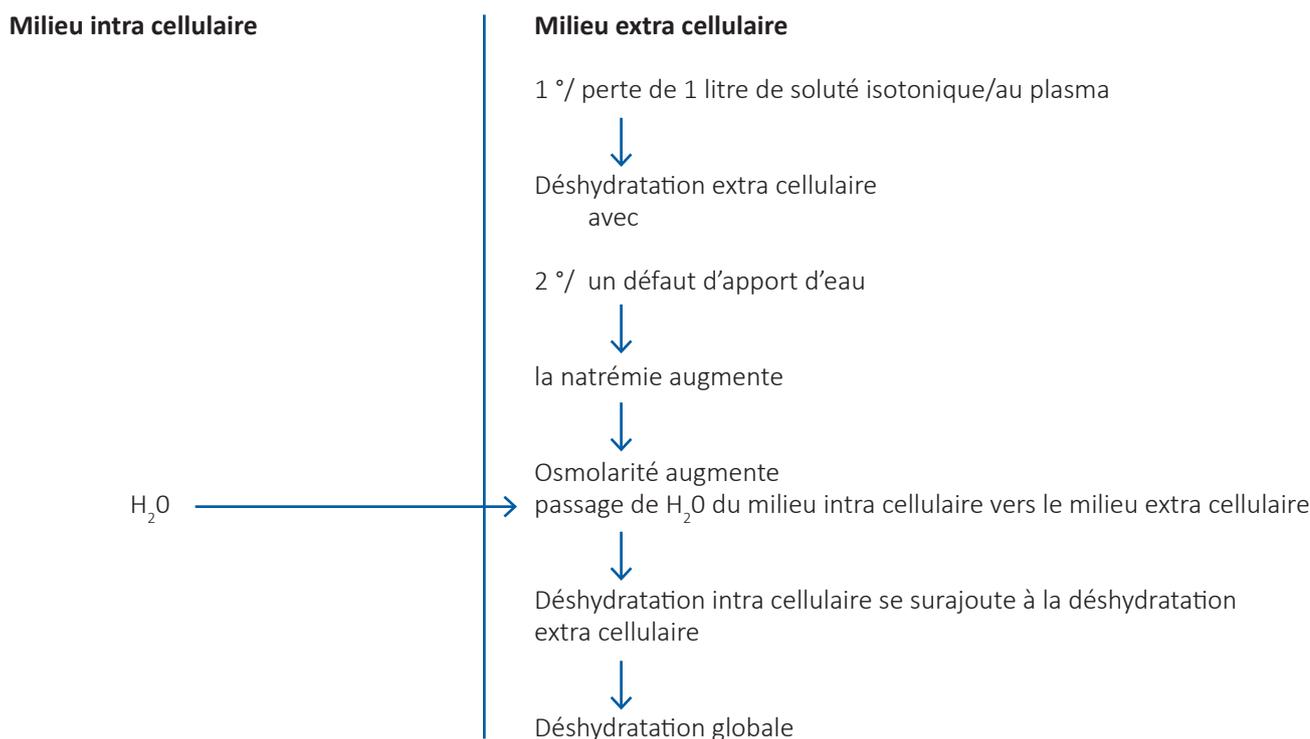
b.1 Circonstances d'apparition :

Les pertes d'eau peuvent être d'origine :

- Rénales : en cas de diurèse osmotique (diabète sucré), ou de diabète insipide par défaut ou par inefficacité de l'ADH.
- Digestives (vomissements, diarrhées), pulmonaires ou cutanée (affections fébriles, malades trachéotomisés, sudations excessives les coups de chaleur et l'hyperventilation).

Dans cette situation, lorsque la perte d'eau est peu importante, le trouble est une déshydratation intracellulaire pure. Si l'anomalie se prolonge, la déshydratation devient globale. (schèmes 12).

Schéma 12 : Déshydratation globale



b.2 Signes cliniques et biologiques :

- **Cliniquement**, la **soif** est le maître symptôme, associée le plus souvent à une fièvre. Dans les cas avancés, on peut observer une somnolence, une confusion, une torpeur, voir un coma avec ou sans crises convulsives. (hématomes intracérébraux ou sous duraux).

En cas de déshydratation globale, le tableau associe les signes d'une déshydratation intracellulaire et ceux d'une déshydratation extracellulaire.

- **A la biologie** : une hyperosmolarité plasmatique > à 300 mOsm/l, avec hypernatrémie > à 145 mmol/l.

b.3 Principes thérapeutiques :

Le traitement consiste à **donner une quantité suffisante d'eau** pour corriger l'hypertonie osmotique extracellulaire et le déficit hydrique du secteur cellulaire (sous forme d'eau plate à boire ou de sérum glucosé ou salé hypotonique en perfusion veineuse).

Le volume d'eau à administrer (V) est calculé selon la formule :

$$V = 0,6 \times \text{poids} \times [(\text{Na}/140) - 1]$$

3.3 LES TROUBLES MIXTES DE L'HYDRATATION :

A. DÉSHYDRATATION EXTRA CELLULAIRE AVEC HYPERHYDRATATION INTRA CELLULAIRE : (SCHÉMA 13)

Se voit dans le cas d'une perte d'eau et de sels avec une perte de sels plus importante que la perte d'eau comme l'exemple du patient sous diurétique et régime sans sel. Elle associe les signes des 2 syndromes hyperhydratation intra cellulaire avec déshydratation extra cellulaire.

Le traitement consiste en l'apport de solutés salés par voie intraveineuse qui va provoquer l'élévation du volume plasmatique, de l'osmolarité plasmatique avec transfert de l'eau du secteur intra cellulaire vers le secteur extra cellulaire.

Schémas 13 : Déshydratation extracellulaire avec hyperhydratation intra cellulaire

Milieu intra cellulaire

Milieu extra cellulaire

1) Moins 1 litre de soluté isotonique / au plasma
c. à d. 1 litre d'eau contenant 140 mmol de Na Cl



- diminution du liquide extra cellulaire
- la natrémie reste normale
- l'osmolarité reste normale
- pas de mouvement d'eau entre le milieu intra et extra cellulaire.



Déshydratation extracellulaire



2) Un défaut d'apport de Na Cl



Hypo osmolarité



← Passage de H₂O de milieu extra cellulaire vers le milieu intra cellulaire



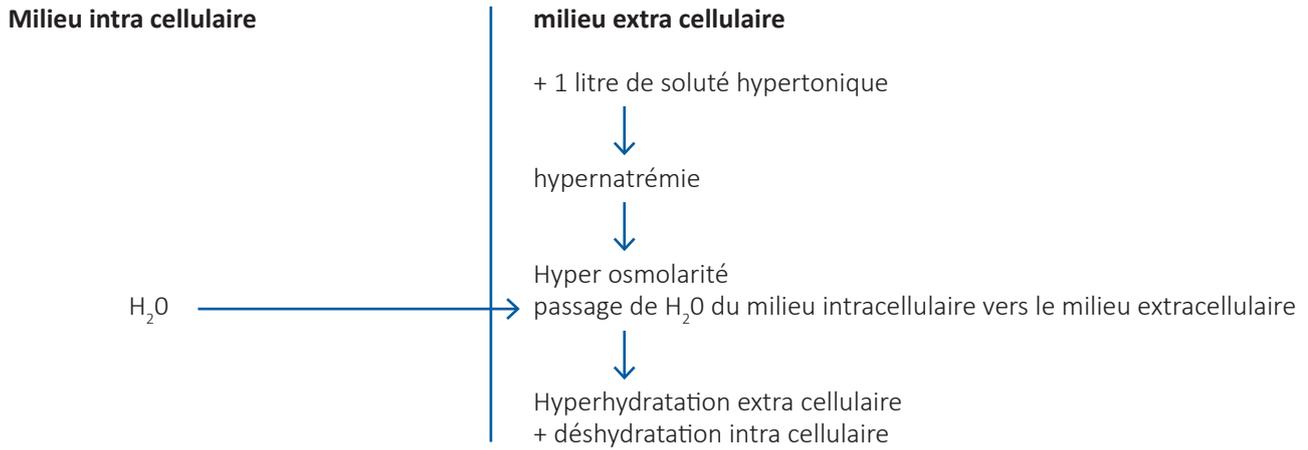
Hyperhydratation intra cellulaire

B. HYPERHYDRATATION EXTRA CELLULAIRE AVEC DÉSHYDRATATION INTRA CELLULAIRE

Elle se voit, par exemple, en cas de noyade en eau de mer. Elle est caractérisée par l'existence des œdèmes avec une hypernatrémie et une hyperosmolarité plasmatique responsable d'une déshydratation intracellulaire.

Il faudrait favoriser l'élimination de sodium si besoin en ayant recours à une épuration extra rénale avec un dialysat hypotonique.

Schéma 14 : Hyperhydratation extracellulaire avec déshydratation intra cellulaire avec



CONCLUSION :

Les troubles hydro électrolytiques constituent une complication fréquente en clinique.

Le diagnostic exact du trouble chez un patient nécessite un interrogatoire et un examen clinique minutieux complétés par des examens sanguins et urinaires simples.

Le traitement symptomatique s'impose en urgence pour éviter les complications parfois mortelles.

EVALUATION FORMATIVE

CAS CLINIQUE

Mr F. B. âgé de 23 ans, sans antécédents, qui consulte pour vomissements, douleur lombaire droite, polydipsie et polyurie.

Examen clinique : TA couché : 11/6, TA debout : 9/5, FC 95, T 38.5 °C, FR 32/min, poids 57Kg (-5 kg), Absence de cyanose, pas de marbrures ACP normale Pli cutané Sécheresse des muqueuses, hypotonie des globes, absence de contact lombaire. Bandelettes urinaires : Glucose +++ Corps cétoniques +++ Protéines = 0 et GR =0

Biologie sanguine : Na 141 meq/l, K 3,2 meq/l, Cl 112 meq/l, RA 13 meq/l, Protides 87 g/l, Urée 19 mmol/l, Créatinine 50 µmol/, Glycémie 28 mmol/l, Ca 2,32 mmol/l

Biologie urinaire : Na U 12 mmol/l, K U 35 mmol/l, Urée 320 mmol/l, Créatinine 55 µmol/l

Question 1 : Quel est le trouble de l'hydratation ?

Question 2 : Sur quels arguments cliniques ?

Question 3 : Quel est votre diagnostic ?

Question 4 : Que pensez-vous de la natrémie chez ce patient ?

<p>Question n°4: Normale (Normalement élevée car déshydratation intra cellulaire) Il s'agit dans ce cas d'une fausse hyponatrémie car la glycémie es Natrémie corrigée : $141 + (28 - 5) / 3 = 148,6$ meq/l</p>	<p>Réponses: Question n°1: Déshydratation globale Question n°2: Déshydratation (Perte de poids, polyurie, vomissements) Extracellulaire : chute de poids, hypotension orthostatique, tachycardie, hypotonie des globes oculaires, pli cutané intracellulaire: Soif, Muqueuse sèche Question n°3: Déshydratation globale par acidocétose diabétique secondaire au déséquilibre du diabète par la pyélonéphrite aigue</p>
---	--

LES DYSKALIEMIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Définir une hypokaliémie et une hyperkaliémie
2. Reconnaître les manifestations cliniques et électrocardiographiques d'une hypokaliémie et d'une hyperkaliémie.
3. Distinguer les principales étiologies des hypokaliémies et des hyperkaliémies.
4. Planifier le traitement d'urgence et la surveillance d'un malade atteint d'une hypokaliémie et celui atteint d'une hyperkaliémie.
5. Enoncer les éléments de surveillance cliniques et biologiques du traitement d'une dyskaliémie.
6. Expliquer les mesures de prévention d'une dyskaliémie.

Connaissances prérequis

Physiologie du milieu intérieur. Consulter le cours de physiologie et le rappel physiologique en annexe.

Activité d'apprentissage

1. Lecture du document de base.
 2. Activité au cours du stage
- Interpréter des ECG de patients ayant une dyskaliémie.

INTRODUCTION

Le potassium est le cation intra cellulaire le plus important de l'organisme. La concentration en potassium du secteur extra cellulaire, ou kaliémie est **une valeur finement régulée entre 3,5 et 5,5 mmol/l**.

Le diagnostic des dyskaliémies repose sur le dosage du potassium couplé à un électrocardiogramme.

Des précautions doivent être prises au moment du prélèvement sanguin afin de ne pas majorer faussement la kaliémie. **Ne pas utiliser le garrot** au cours de la prise de sang, le dosage doit être **acheminé rapidement** sinon une hémolyse survient et le potassium globulaire est déversé dans le plasma, ce qui fausse le résultat.

Un diagnostic et un traitement précoce des dyskaliémies s'imposent.

L'origine rénale des dyskaliémies est de loin la plus fréquente, néanmoins, les causes iatrogènes sont de plus en plus rencontrées.

I. MÉTABOLISME PHYSIOLOGIQUE DU POTASSIUM

Le potentiel de repos transmembranaire des cellules nerveuses et musculaires est directement en rapport avec le différentiel de concentration, entre le potassium intracellulaire (90 % du potassium de l'organisme) et le potassium extra cellulaire (< 2 %). La variation de la kaliémie dans un sens ou dans l'autre est à l'origine de troubles de l'excitabilité cellulaire, en particulier cardiaque qui peut être fatale.

L'homéostasie du potassium implique le maintien de

-La balance externe entre :

- * Apports alimentaires : 2 à 6 g/j (fruits et légumes)
- * Élimination : Rénale 90 %, pertes fécales 10 % et perte cutanée 1 %

-**La balance interne** : Les transferts de potassium sont régulés par :

- * Insuline : facilite l'entrée du potassium en intracellulaire
- * Activité de la pompe membranaire Na-K ATPase : stimulée par l'insuline
- * Catécholamines :
 - Les alpha agonistes diminuent la captation cellulaire et augmentent la kaliémie
 - Les bêta agonistes l'augmentent
- * Équilibre acido-basique : l'acidose fait sortir le potassium de la cellule

II. HYPOKALIÉMIE

A. DIAGNOSTIC POSITIF

1. DOSAGE PLASMATIQUE

Le diagnostic positif est donné par l'ionogramme sanguin. L'hypokaliémie est définie par une concentration plasmatique de potassium **inférieure à 3,5 mmol/l**.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les principaux signes cliniques de l'hypokaliémie sont expliqués par les modifications du potentiel transmembranaire de repos entraînant **une hyperpolarisation et une hypoexcitabilité** de la membrane cellulaire du muscle cardiaque, des muscles squelettiques et des muscles lisses.

Les signes varient en fonction de l'importance de l'hypokaliémie, de son mode d'installation aigu, ou chronique (mieux tolérée) et du contexte étiologique.

a. Les signes neuromusculaires

- * Pour des kaliémies < 3 mmol/l, on peut noter une fatigue musculaire, douleurs musculaires, paresthésies et crampes.
- * Quand la kaliémie est plus basse, on observe des **paralysies** touchant au début surtout les **régions proximales** et parfois les muscles respiratoires puis s'étendent aux extrémités. **Les réflexes idiomusculaires et les réflexes ostéotendineux sont abolis.**
- * Quand la kaliémie est < 2 mmol/l une rhabdomyolyse avec myoglobinurie peut se voir. Elle est favorisée par l'exercice musculaire.

b. Les signes digestifs

L'atteinte digestive est plus rare avec un ileus paralytique et parfois un météorisme abdominal, nausées et constipation.

c. Les signes cardiovasculaires :

- Une baisse de la PAD : Augmentation de la différentielle
- Une hypoTA orthostatique
- L'atteinte myocardique est liée à une augmentation de l'automatisme et à un retard de la repolarisation ventriculaire conduisant à une prolongation de la période réfractaire.

Les signes électrocardiographiques présents de façon diffuse comportent successivement selon le degré de l'hypokaliémie :

- * Une dépression du segment ST
- * Un affaissement voire une inversion de l'onde T
- * L'augmentation de l'amplitude de l'onde U (onde positive après l'onde T)
- * Troubles du rythme supraventriculaires ou ventriculaires (extrasystoles, tachycardie ventriculaire, torsade de pointe et fibrillation ventriculaire).

La survenue d'arythmie est favorisée par :

- * Une cardiopathie sous-jacente
- * Une hypertrophie ventriculaire gauche
- * Une hypercalcémie
- * Un traitement par digitaliques ou antiarythmiques

La survenue d'une torsade de pointe est favorisée par une hypomagnésémie.

d. Les signes rénaux

L'hypokaliémie sévère et chronique entraîne une néphropathie kaliopénique se traduisant par :

- **Sur le plan histologique** : Une vacuolisation des cellules du tube contourné proximal et du tube collecteur avec œdème et fibrose interstitielle.

- Sur le plan clinique :

- * Un trouble de la concentration des urines avec un syndrome polyuropolydipsique (résistance tubulaire à l'ADH et réduction du gradient cortico-papillaire).
- * Une alcalose métabolique (augmentation de la réabsorption de bicarbonates par le tube contourné proximal, activation de la pompe Na⁺, H⁺ : sécrétion de protons : acidurie paradoxale et production d'ammonium).
- * Et à long terme une néphropathie interstitielle chronique.

C. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

1. HYPOKALIÉMIES PAR KALIOPÉNIE

a. carence d'apports

Elles peuvent s'observer en cas de jeûne total ou chez le malade de réanimation en l'absence d'apport parentéral en K⁺ avec une baisse de 1 mmol/l environ.

b. Hypokaliémies par perte extra rénale de potassium

Caractérisées par une **réponse rénale adaptée** à l'hypokaliémie définie par une **kaliurèse inférieure à 10 mmol/24h**, se voient au cours des :

- * Diarrhées aiguës : associées à une acidose métabolique par perte digestive de bicarbonates
- * Diarrhées chroniques : tumeurs villeuses, maladie des laxatifs.
- * Vomissements abondants ou prolongés ou des aspirations gastriques non compensées. Ils sont responsables d'une alcalose métabolique hypokaliémique hypochlorémique avec acidurie paradoxale).

c. Les pertes rénales de potassium

Les hypokaliémies par perte rénale de potassium sont les étiologies de loin les plus **fréquentes**. Elles sont définies par une **kaliurèse non adaptée supérieure à 20 mmol/24 H** selon le niveau de pression artérielle, on distingue :

* Hypokaliémies par perte rénale sans HTA :

- Polyurie aiguë :
 - Reprise de la diurèse après insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë ou après transplantation rénale.
 - Syndrome de levée d'obstacle (secondaire à la tubulopathie surtout si obstacle prolongé)
- Diurétiques thiazidiques et de l'anse
- Néphropathies avec perte de sel (néphropathies interstitielles chroniques, syndrome de Bartter, de Gitelman, hypercalcémie).
- Hypomagnésémies associées à des tubulopathies toxiques : Amphotéricine B, aminosides, cisplatine.
- Hyperaldostéronisme secondaire avec œdème : Syndrome néphrotique, insuffisance cardiaque droite, cirrhose œdémato-ascitique.

* Hypokaliémies par perte rénale avec HTA :

- Hyperaldostéronisme primitif

Sur le plan endocrinien, il est caractérisé par une **rénine basse** et **non stimuable** et une **aldostéronémie élevée**, ce syndrome peut être en rapport avec :

- un adénome de la surrénale ou syndrome de Conn
- Une hyperplasie surrénalienne bilatérale.
- Les syndromes apparentés à un hyperaldostéronisme primaire :
 - Ils regroupent plusieurs affections caractérisées sur le plan endocrinien par une rénine basse et une aldostérone basse.
 - Le syndrome de Cushing, surtout paranéoplasique
 - Le déficit acquis en 11 B Hydroxystéroïde déshydrogénase par intoxication à la glycyrrhizine (**Réglisse**), l'antésite et le pastis sans alcool. Elle doit être recherchée par un **interrogatoire minutieux**.
 - L'hyperplasie congénitale des surrénales par déficit en 11 B Hydroxylase ou en 17 alpha Hydroxylase.
 - Le syndrome de Liddle : affection rare, autosomique dominante, à l'origine d'une hypertension artérielle sévère, elle est en rapport avec une mutation activatrice du canal épithélial sodique.
- L'hyperaldostéronisme secondaire à une hypertension artérielle maligne essentielle, une sténose de l'artère rénale, une tumeur à rénine et à la prise des oestrogénostatifs.

2. LES HYPOKALIÉMIES PAR TRANSFERT

Isolé, ce mécanisme n'entraîne pas de kaliopénie, par contre lorsqu'il est associé aux causes précédentes, il va majorer l'hypokaliémie. Les principales causes sont les suivantes :

- Alcalose métabolique ou respiratoire
- Administration d'insuline au cours du traitement d'un coma diabétique.
- Surdosage en théophylline et caféine.
- Hyperactivité B adrénergique : Salbutamol (ventoline), terbutaline (Bricanyl), au cours des états d'hypersécrétion de catécholamines : hypoglycémie sévère, Infarctus du myocarde.
- Intoxication par la chloroquine, le baryum (contenu dans les pesticides et dépilatoires).
- Réparation d'anémie mégaloblastique traitée par la vitamine B12 (forte stimulation de l'hématopoïèse).
- La paralysie périodique familiale de Westphal : étiologie exceptionnelle d'hypokaliémie par transfert.

D. TRAITEMENT DES HYPOKALIÉMIES

1. BUT

Le traitement consiste à **normaliser** la kaliémie, **restaurer** le déficit du capital potassique et corriger si possible la **cause** du déficit potassique.

2. MOYENS

a. Potassium par voie orale

- * Régime riche en potassium : fruits, crudités, légumes secs, chocolat, banane. Un tel régime peut apporter 150 à 200 mmol de K/j, mais il a l'inconvénient d'être hypercalorique et hyperglucidique.
- * Du potassium par voie orale : sous forme de comprimés de carbonate de K⁺, citrate de K⁺, lactate de K⁺, gluconate de potassium et chlorure de potassium ou sous forme de sirop pour les cas pédiatriques. Le KCl a l'avantage d'être plus efficace et de corriger l'alcalose métabolique qui accompagne souvent les hypokaliémies, à forte dose, le potassium peut être ulcérigène ce qui limite l'apport potassique per os à 100 - 150 mmol/j.

b. Potassium par voie intra veineuse

- * Par voie intraveineuse périphérique : Le KCl est dilué dans du sérum salé à une concentration qui ne dépasse pas 60 mmol de K⁺/l pour des raisons de tolérance veineuse.
- * Par voie intraveineuse centrale : Des concentrations de potassium plus élevées peuvent être utilisées. (1amp de KCL=10 ml=7,46 g).

c. Diurétiques épargneurs de potassium : spironolactone, Triamtèrene, amiloride sont parfois associés aux autres traitements pour diminuer les pertes rénales de potassium. Ils sont surtout efficaces en cas d'hyperaldostéronisme et en cas de traitement par les diurétiques non épargneurs potassiques.

3. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

- En cas d'hypokaliémie peu sévère : 2,5 – 3 mmol/l, un apport oral de 4 à 6 g de KCl ou 12 à 18 g de gluconate de potassium est le plus souvent suffisant.
- En cas d'hypokaliémie inférieure à 2,5 mmol/l ou de mauvaise tolérance digestive, de troubles du rythme, la recharge potassique est assurée par la voie intraveineuse. Le débit de perfusion doit être maîtrisé par une pompe ou une pousse seringue pour éviter le risque d'hyperkaliémie aiguë. Le débit horaire moyen est de 5 à 20 mmol/heure. L'apport moyen par jour est de 130 mmol, sans dépasser 300 mmol.
- **En aucun cas, les ampoules de Kcl ne doivent être injectées directement en intraveineuse directe, quel que soit le niveau de la kaliémie à cause du risque d'arrêt cardiaque par hyperkaliémie aiguë.**
- En cas de trouble de rythme cardiaque, l'administration de magnésium sous forme de sulfate de magnésium ou de chlorure de magnésium à la dose de 2 à 3 g peut être associée.
- En cas de perte rénale et à la condition formelle qu'il n'y ait pas d'insuffisance rénale, l'administration de diurétiques épargneurs de potassium permet de hâter la restauration du pouls potassique. Elle nécessite une surveillance régulière de la kaliémie.
- En cas d'alcalose métabolique, le KCl est souhaitable, car plus efficace.

4. TRAITEMENT PRÉVENTIF

Doit être fait dans toutes les situations susceptibles d'induire une perte de potassium (par exemple la prescription d'un traitement diurétique thiazidique) en particulier chez certains patients comme les malades atteints de cardiopathie ischémique.

En revanche, chez les sujets traités par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ; les antagonistes de l'angiotensine II, l'apport potassique est inutile voire dangereux.

5. ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE

Le traitement d'une hypokaliémie sévère doit se faire sous surveillance du rythme cardiaque par scope, des ECG répétés 1 à 2 fois par jour et des ionogrammes sanguins biquotidiens.

III. LES HYPERKALIÉMIES

A. DIAGNOSTIC POSITIF

1. DOSAGE PLASMATIQUE :

Le diagnostic positif d'une hyperkaliémie est donné par une concentration sanguine de potassium ou Kaliémie **supérieure à 5,5 mmol/l**. Une hyperkaliémie ne doit jamais être considérée comme une erreur bien qu'il existe de fausses hyperkaliémies et le retentissement cardiaque doit être immédiatement vérifié par un électrocardiogramme.

2. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les symptômes provoqués par une hyperkaliémie sont surtout musculaires et myocardiques. L'hyperkaliémie entraîne une dépolarisation de la membrane cellulaire engendrant une hyperexcitabilité.

a. Les signes neuromusculaires

Ils apparaissent pour des K⁺ supérieur ou égal à 7 mmol/l il s'agit :

- d'une fatigue musculaire, de paresthésies, à type de fourmillement ou de piqûre d'épingle prédominants au niveau des **extrémités** (plantes des pieds, paume des mains), à la langue, aux lèvres et autour de la bouche.
- La paralysie est plus rare : c'est une paralysie flasque symétrique avec hypotonie musculaire **abolition des réflexes ostéotendineux**, mais conservation des réflexes idio musculaires. Elle débute aux membres inférieurs et peut s'étendre au tronc, aux membres supérieurs et plus rarement aux muscles respiratoires.

b. Les signes cardiaques

Les signes électrocardiographiques sont essentiels pour le diagnostic et la surveillance du traitement de l'hyperkaliémie. Les **anomalies à l'ECG** apparaissent le plus souvent quand la kaliémie dépasse 6 mmol/l.

- Troubles de la repolarisation :

L'onde T devient **ample, pointue**, étroite et **symétrique**.

- Raccourcissement de l'espace QT

- Anomalies de conduction auriculaire et auriculo ventriculaire :

Diminution de l'amplitude de l'onde P, parfois disparition de l'onde P par paralysie auriculaire avec bloc sino auriculaire, un allongement de l'espace PR voire bloc auriculo ventriculaire complet.

- Troubles de la conduction intraventriculaire

Élargissement des complexes QRS visibles dans toutes les dérivations.

- **Tachycardie ventriculaire** puis une fibrillation ventriculaire puis arrêt cardiaque. Les effets cardiaques de l'hyperkaliémie sont aggravés par une **hypocalcémie** ; une hypoxémie, une **acidose**, une **hyponatrémie** associée et une **cardiopathie** sous-jacente.

Les signes cliniques sont le plus souvent représentés par un collapsus d'installation brutale et précédant l'arrêt cardiaque.

c. Les effets hormonaux et rénaux

L'hyperkaliémie entraîne une augmentation de la sécrétion d'aldostérone, d'insuline et d'adrénaline.

B. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

1. EXCÈS D'APPORT :

Rare, administration de doses massives de potassium par voie orale ou intraveineuse

2. DÉFICIT D'EXCRÉTION DU POTASSIUM

a. Insuffisance rénale aiguë oligo anurique :

L'hyperkaliémie est fréquente, parfois peut être la **cause du décès** en dehors d'un traitement précoce ; Surtout si anurie ou si l'insuffisance rénale aiguë est secondaire à une cause génératrice d'hyperkaliémie telle qu'une rhabdomyolyse ou hémolyse.

b. Insuffisance rénale chronique

Jusqu'à une clairance de la créatinine > 15 ml /mn, le rein garde une capacité d'adaptation de la kaliémie en fonction des apports. En plus, il existe une augmentation de l'excrétion intestinale du K⁺, l'hyperkaliémie ne se voit qu'en cas d'apports excessifs de K⁺ (origine alimentaire ou diététique : sels de régime) ou d'erreurs thérapeutiques : diurétiques épargnant le K⁺, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, les transfusions sanguines massives et les hémorragies digestives hautes.

En cas d'insuffisance rénale chronique terminale, une hyperkaliémie apparaît, son importance dépend des apports et de l'acidose associée.

c. Hypo-minéralocorticisme

L'hyperkaliémie s'associe à plusieurs types d'anomalies de l'axe rénine angiotensine aldostérone et de l'axe corticotrope. L'anomalie la plus fréquente est l'insuffisance surrénalienne aiguë ; l'association d'une hyperkaliémie, hyponatrémie avec déshydratation extra cellulaire évoque fortement le diagnostic.

3. LES HYPOKALIÉMIES PAR TRANSFERT

a. Acidose métabolique et acidose respiratoire

Elles provoquent un transfert de K^+ de la cellule vers le secteur extra cellulaire : c'est le cas du diabète sévère avec ou sans acidocétose.

b. Causes médicamenteuses et toxiques : Digitaliques, bêtabloquants non sélectifs et les alpha adrénergiques.

c. Catabolisme cellulaire intense :

- Brûlures étendues
- Rhabdomyolyse, Hémolyse
- Chimiothérapie

d. Exercice physique intense

C. TRAITEMENT DES HYPERKALIÉMIES

1. BUT

a. Corriger l'hyperkaliémie dans les plus brefs délais, surtout s'il existe des signes musculaires et/ou cardiaques.

b. Corriger en parallèle les troubles associés en particulier une acidose, une hypocalcémie et une hyponatrémie.

c. Traiter la maladie causale.

d. Prévenir l'apparition d'une hyperkaliémie

2. MOYENS

a. Réduction des apports alimentaires du potassium en évitant les légumes, les fruits et les sels diététiques contenant du potassium.

b. Arrêt des médicaments responsables d'une hyperkaliémie ; diurétiques épargneurs de K^+ , héparine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II, transfusions sanguines, pénicillines riches en K^+ et bêta bloquants

c. Soustraction du potassium de l'organisme

- Résines échangeuses d'ions : Kayexalate (polystyrene sulfone de sodium) : Fixe le K^+ et libère le Na^+ dans l'intestin (1 mmol de K^+ est échangé contre 3 mmol de Na^+), il est prescrit soit par voie :

- orale à la dose de 15 g-45 g /J, délai d'action 3-4h.
- Rectale en lavement de 30 à 60 g à conserver au moins 30 mn, délai d'action 1 heure.

Le kayexalate est à l'origine d'une constipation, de gastralgies, d'hypokaliémie en cas de surdosage et de surcharge sodée chez les insuffisants cardiaques.

- Les diurétiques de l'anse ne sont utilisés qu'en cas d'hyperkaliémie associée à un syndrome œdémateux ou une insuffisance cardiaque.

- L'épuration extra rénale : la dialyse péritonéale permet une correction lente de l'hyperkaliémie : soustraction de 10 à 12 mmol de K^+ par heure. L'hémodialyse permet une soustraction plus importante du potassium 5 à 6 fois plus que par la dialyse péritonéale.

d. Transfert du potassium du secteur extra vers le secteur intra cellulaire :

- **Insuline** avec du sérum glucosé à raison d'une unité d'insuline ordinaire par 5 g de glucose (500 cc SG 10 % + 10 UI insuline). La baisse de la kaliémie est obtenue dans un délai de 30' et peut atteindre 1 à 2 mmol/l.

- Alcalinisation

- Soluté de bicarbonate hypertonique ou molaire à 42 °/°. La posologie est de 1 à 2 ampoules en injection IV directe à renouveler 1 à 2 fois au bout de 10 mn sans excéder 250 ml en 1 heure en raison du risque de surcharge sodée et d'hyperosmolalité plasmatique (1 g de Bicarbonate rapporte 12 mmol de CO_3H et 12 mmol de Na^+).

- Soluté de bicarbonate isotonique ou semi molaire à 14 °/° en perfusion de 500 ml en 1 à 2 heures.

Les solutés de bicarbonate doivent être utilisés avec prudence en cas d'insuffisance rénale oligo anurique et d'insuffisance cardiaque. Ils sont contre indiqués en cas d'œdème pulmonaire.

- **Les bêtamimétiques** : le salbutamol en perfusion de 0,5 mg en IV en 15 mn puis en aérosol sous surveillance scopique (risque arythmogène).

Ce poly a ete telechargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

e. Les antagonistes membranaires du potassium

Le chlorure ou le gluconate de calcium injecté par voie IV protège le cœur des effets toxiques de l'hyperkaliémie en normalisant l'excitabilité membranaire.

Une ampoule de CaCl₂ à 10 % peut être injectée par voie IV directe en 2 à 3 mn et peut être renouvelée au bout de 5 à 10 mn.

L'effet du chlorure de calcium est instantané, mais transitoire il ne doit pas être utilisé chez les sujets recevant de la digitaline.

3. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles dépendent du taux de la kaliémie, des troubles associés (acidose, hyponatrémie) et de la sévérité des signes cliniques et électrocardiographiques.

a. Hyperkaliémie peu sévère : K⁺ inférieur ou égal à 6 mmol/l

L'utilisation du Kayexalate et de l'association glucose insuline suffit le plus souvent.

b. Hyperkaliémie sévère K⁺ supérieure ou égale à 6 mmol/l

- Cl 2 Ca⁺⁺ 1 à 2 ampoules en IV à 10 mn d'intervalle.
- Glucose insuline
- Soluté de bicarbonate de Na⁺
- Ou l'association de ces moyens

Ces mesures permettent d'obtenir un effet rapide et d'attendre l'action du Kayexalate prescrit per os ou en lavement ou la mise en route d'une séance d'hémodialyse.

L'indication d'une séance d'hémodialyse en urgence : en cas d'hyperkaliémie menaçante sur le plan électrique ou une kaliémie supérieure à 6,5 mmol/l au cours d'une insuffisance rénale aiguë ou une insuffisance rénale chronique clairance < 15 ml /mn ou échec d'un traitement médical quelque soit le degré d'insuffisance rénale chronique.

c. L'hyperkaliémie chronique

Chez l'insuffisant rénal chronique dialysé, un régime pauvre en K⁺ et du Kayexalate est prescrit dans l'intervalle séparant 2 séances de dialyse.

4. ÉLÉMENTS DE SURVEILLANCE

L'évolution du traitement d'une hyperkaliémie doit être suivie sur un cardioscope, des ECG répétés, TA et l'auscultation cardiopulmonaire

5. TRAITEMENT PRÉVENTIF

Chez les diabétiques, et les insuffisants rénaux chroniques, il faudrait prescrire avec prudence les médicaments susceptibles d'augmenter la kaliémie, l'alimentation doit être pauvre en potassium chez l'insuffisant rénal chronique.

ANNEXES

PHYSIOLOGIE DU K⁺

La quantité de K⁺ dans l'organisme dépend du bilan entrée/sortie qui reste à l'équilibre chez le sujet sain. Le rein est l'organe unique de contrôle de l'homéostasie potassique de l'organisme.

A. DISTRIBUTION DU POTASSIUM

Le potassium est le premier cation intracellulaire sur les 3500 mmol (50 mmol/kg de poids corporel) constituent le stock potassique. 98 % sont situés dans le compartiment cellulaire avec une concentration élevée (120-150) en fonction des tissus.

Une quantité très faible de l'ordre de 50 mmol (2 % du potassium total) est située dans le compartiment extra cellulaire. La concentration extra cellulaire est faible, inférieure à 5 mmol/l.

B. CONCENTRATIONS PLASMATIQUES DU POTASSIUM

La concentration plasmatique du potassium peut être considérée comme une grandeur régulée. Elle est maintenue dans d'étroites limites entre 3,5 et 5,5 mmol/l.

Malgré des apports alimentaires intermittents et une absorption digestive rapide et totale, la concentration plasmatique reste stable :

- d'une part, par un mouvement du potassium vers le compartiment cellulaire, 50 % du potassium ainsi rapidement absorbé dans les cellules.
- D'autre part, par l'excrétion rénale, plus lente (50 % de la charge est excrétée par le rein en 6 heures) qui assure la nullité du bilan.

C. NIVEAUX DE RÉGULATION DU POTASSIUM

1. Répartition extracellulaire et intracellulaire

Le premier niveau de régulation se situe au niveau de la répartition du potassium entre le milieu extracellulaire et le milieu intracellulaire.

Le transfert de potassium vers les cellules dépend principalement de deux facteurs hormonaux. L'insuline et les catécholamines d'une part, et de l'équilibre acido-basique d'autre part.

a. Facteurs hormonaux

- * Insuline : L'insuline a un rôle permissif sur l'entrée du potassium dans les cellules. Cette entrée est expliquée par la stimulation par l'insuline de l'échangeur Na⁺/H⁺ membranaire. L'élévation du sodium intracellulaire stimule secondairement la Na⁺/K⁺ ATPase ce qui entraîne une entrée nette de potassium dans la cellule.
- * Glucagon : l'effet du glucagon sur le potassium est dysphasique : une phase précoce d'hyperkaliémie (par issue de potassium des hépatocytes) puis une hypokaliémie du fait de la sécrétion réactionnelle d'insuline. Le rôle exact du glucagon dans l'équilibre potassique est inconnue.
- * Aldostérone : l'aldostérone améliore la tolérance à une charge potassique :
 - en favorisant la séquestration cellulaire de potassium
 - En favorisant la sécrétion de potassium par le colon.
- * Glucocorticoïdes : L'administration aiguë de glucocorticoïdes peut entraîner une sortie nette de potassium des cellules parallèles à une sortie d'eau et de sodium responsable d'une augmentation transitoire du volume extra cellulaire.
- * Catécholamines : les catécholamines ont un rôle permissif sur l'entrée de potassium dans la cellule à la différence de l'insuline qui agit sur le transporteur Na⁺/H⁺, les catécholamines stimulent la Na⁺/K⁺ ATPase par l'intermédiaire de l'AMP cyclique.

b. Équilibre acido-basique

Les variations de l'équilibre acido-basique s'accompagnent de mouvements de la kaliémie.

- * L'acidose provoque un passage du potassium du secteur intracellulaire vers le secteur extracellulaire.
- * L'alcalose a l'effet inverse

c. *L'osmolalité* : une élévation aiguë de l'osmolalité augmente la kaliémie.

2. Régulation rénale

Le second niveau de régulation se situe au niveau du rein, seul organe assurant, dans les conditions physiologiques l'excrétion du potassium.

L'excrétion représente 10 % du potassium filtré, mais peut en cas de restriction des apports devenir inférieure à 1 % ou au contraire, en cas de surcharge être supérieure au potassium filtré.

Après filtration glomérulaire environ 90 % du potassium filtré est réabsorbé dans le tube proximal de l'anse de Henlé. La quantité de potassium délivrée au tube contourné distal est relativement constante quelle que soit la kaliémie.

Le site majeur de régulation de l'excrétion tubulaire du potassium est le néphron distal et plus précisément le canal collecteur dans son segment cortical. Ce segment tubulaire comporte 2 populations cellulaires. Les premières secrètent le potassium dans la lumière tubulaire cellules principales, les secondes le réabsorbent les cellules intercalaires.

LES FACTEURS INFLUENÇANT L'EXCRÉTION URINAIRE DU POTASSIUM :

A. APPORT DE POTASSIUM

En cas d'apport normal ou élevé de potassium, il y a une stimulation des cellules principales avec sécrétion du potassium. En cas d'apport faible en potassium, il y a une activation des cellules intercalaires d'où réabsorption du potassium.

B. QUANTITÉ DE SODIUM DÉLIVRÉE AU TUBE CONTOURNÉ DISTAL

Un débit sodé distal effondré, par exemple en cas d'hypovolémie ou d'insuffisance cardiaque il y a une limitation de la capacité de sécrétion distale de potassium, à l'inverse, l'usage de diurétiques de l'anse ou de thiazidiques qui augmente le débit sodé disponible pour la réabsorption dans le segment cortical du canal collecteur et accentue la kaliurèse.

C. L'ADH VASOPRESSINE

L'ADH potentialise l'effet de l'aldostérone

D. L'ALDOSTÉRON

L'aldostérone stimule la sécrétion tubulaire de potassium par différents mécanismes :

* En situation aiguë

- L'aldostérone stimule directement la Na⁺/K⁺ ATPase ce qui accroît la concentration intracellulaire de potassium (d'où une augmentation du gradient chimique).
- L'aldostérone augmente le nombre de canaux sodium dans la membrane apicale ce qui fournit plus de sodium pour les Na⁺/K⁺ ATPase baso latérales (élévation de la ddp transtubulaire lumière négative).

* En situation chronique

- Elle augmente le nombre de Na⁺/K⁺ ATPase (ce qui augmente le gradient chimique).
- Elle augmente le nombre de canaux potassiques apicaux.
- Elle favorise la diminution de la rétrodiffusion du potassium via les canaux potassiques basolatéraux du fait d'une hyperpolarisation de la cellule (augmentation de la négativité électrique à l'intérieur de la cellule).

E. GLUCOCORTICOÏDE :

L'affinité des glucocorticoïdes pour le récepteur aux minéralo corticoïdes est égale à celle de l'aldostérone, or, ils ne stimulent pas l'excrétion rénale de potassium. La raison la plus probable est que les cellules principales possèdent une enzyme la 11B hydroxystéroïde déshydrogénases (11 B O HSD) qui métabolise les glucocorticoïdes en métabolite qui n'ont pas d'affinité pour le récepteur aux minéralocorticoïdes.

Les glucocorticoïdes entraînent une sortie de potassium des cellules avec du sodium et de l'eau. En fait, cette tendance à l'hyperkaliémie qui favorise l'excrétion urinaire de potassium observée sous corticoïdes à posologies habituelles.

F. EQUILIBRE ACIDO BASIQUE

* Effet de l'alcalose en général

L'alcalose augmente la sécrétion de potassium (et ce malgré l'hypokaliémie de transfert limitant la quantité de potassium filtrée) dans le tube distal par 2 effets directs sur les cellules principales :

- **Alcalose stimule le Na⁺/K⁺ ATPase et donc augmente le flux de potassium à travers la membrane basale les cellules tubulaires du TCC se comportant ainsi comme toutes les cellules de l'organisme puisque sous l'effet de l'alcalose, l'entrée de potassium dans la cellule est stimulée**

- L'alcalose augmente la perméabilité de la membrane apicale au potassium en augmentant à la fois le nombre et la durée d'ouverture des canaux potassiques.

* Effet de l'acidose en général

Acidose fait l'inverse de l'alcalose

- **augmente la quantité de potassium filtrée.**

- Inhibition de la Na⁺/K⁺ ATPase

- diminue le nombre de canaux potassiques sur la membrane luminale.

- augmente l'excrétion de NH₄⁺ ce qui inhibe la sécrétion de potassium.

G. BICARBONATURIE

Les mécanismes expliquant qu'une bicarbonaturie entraîne une sécrétion nette de potassium ne sont pas clairs : inhibition de la réabsorption de chlore ce qui augmente la différence de potentiel transépithélial ?

D. RÔLE DU POTASSIUM

Le potassium intracellulaire est le déterminant majeur de l'osmolalité et du volume cellulaire ; il assure la régulation du pH intracellulaire et la fonction de plusieurs enzymes cellulaires. Ce gradient de concentration transcellulaire du potassium contribue au potentiel de repos de toutes les cellules. De ce fait, il joue un rôle fondamental dans les tissus excitables nerfs, muscles squelettiques, musculaires et cardiaques, ceci nous permet de comprendre que les dyskaliémies se manifestent essentiellement par des troubles digestifs et par des signes neuromusculaires et cardiaques.

EVALUATION FORMATIVE

Question N° 1 : Parmi les signes électriques suivants, lequel ou lesquels sont habituellement observés en cas d'une hypokaliémie :

- A. Une bradycardie sinusale.
- B. B. Une arythmie complète par fibrillation auriculaire.
- C. Une onde u.
- D. D. Un sus-décalage de ST convexes vers le haut.
- E. Un BAV

Question N° 2 : Parmi les traitements suivants, lequel ou lesquels est ou sont prescrit(s) au cours d'une hyperkaliémie menaçante :

- A. Gluconate de calcium
- B. Chlorure de potassium
- C. Bicarbonate semi-molaire
- D. Insuline actrapide et glucose
- E. Kayexalate

Réponses:
Question n°1 : B-C
Question n°2 : A-C-D

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Reconnaître le rôle du rein dans la régulation de la pression artérielle.
- 1- Définir l'hypertension rénovasculaire.
- 2- Décrire le rôle du système rénine-angiotensine-aldostérone dans la physiopathologie de l'hypertension artérielle réno-vasculaire.
- 3- Citer les différentes causes de sténose de l'artère rénale.
- 4- Evoquer l'origine rénovasculaire d'une hypertension artérielle d'après les données de l'histoire clinique et de l'examen physique.
- 5- Citer les différents examens d'imagerie médicale utilisés pour le dépistage et le diagnostic d'une hypertension rénovasculaire.
- 6- Décrire les signes urographiques en faveur d'une sténose fonctionnelle d'une artère rénale.
- 7- Planifier une démarche diagnostique pratique devant une hypertension artérielle suspecte d'être d'origine rénovasculaire.
- 8- Résumer les différents moyens thérapeutiques proposés en cas d'hypertension artérielle réno-vasculaire.
- 9- Citer les différentes néphropathies parenchymateuses qui peuvent s'associer à une hypertension artérielle.
- 10- Distinguer, par les données cliniques et para cliniques, entre les différentes formes que peut prendre le retentissement rénal d'une hypertension artérielle dite essentielle.
- 11- Réunir les arguments en faveur d'une microangiopathie thrombotique devant une hypertension artérielle sévère.
- 11- Reconnaître les causes rénales d'hypertension artérielle chirurgicalement curables.

Connaissances prérequis

- 1- Enseignement PCEM1, Thème 9 : La circulation.
- 2- Enseignement DCEM1, Cardiologie : Hypertension artérielle, Traitement de l'hypertension artérielle, les anti-hypertenseurs.
- 3- l'hypertension artérielle, les anti-hypertenseurs.
- 4- Enseignement DCEM2, Néphrologie : Les glomérulonéphrites aiguës, Classification des glomérulonéphrites chroniques primitives, Les glomérulonéphrites secondaires, La polykystose rénale.

PLAN DU MINI-MODULE

INTRODUCTION

1. L'HYPERTENSION RENO-VASCULAIRE

1.1. DEFINITION GENERALITES

1.2. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

- 1.2.1. L'athérosclérose
- 1.2.2. La fibrodysplasie
 - a-La fibroplasie intimale
 - b-La fibroplasie médiale
 - c-L'hyperplasie médiale
 - d-La fibroplasie sous-adventitielle
- 1.2.3. Les autres causes :
 - a-La maladie de Takayasu
 - b-La sténose radique
 - c-Le traumatisme lombaire
 - d-Les fistules artérioveineuses
 - e-La compression extrinsèque
 - f-Les maladies générales

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE

1.4. ÉTUDE CLINIQUE

- 1.4.1. Les éléments de présomption clinique :
 - a-Terrain
 - b-Caractères de l'HTA
 - c-Souffle lombo-abdominal
 - d-Tests diagnostiques
- 1.4.2. Éléments biologiques du diagnostic
- 1.4.3. Éléments radiologiques :
 - a-Urographie intraveineuse
 - b-Doppler des artères rénales
 - c-Scintigraphie rénale
 - d-Angiographie intraveineuse
 - e-Imagerie par résonance magnétique
 - f-Scanner spiralé
 - g-Artériographie
- 1.4.4. Évaluation du risque d'HTARV
- 1.4.5. DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE-SCHEMA

1.5. FORMES PARTICULIÈRES

- 1.5.2. Infarctus segmentaire
- 1.5.2. HTARV de l'enfant
- 1.5.3. HTARV après greffe rénale
- 1.5.4. Sténose bilatérale

1.6. TRAITEMENT

- 1.6.1. Principes
- 1.6.2. Moyens :
 - a. chirurgie,
 - b. angioplastie, traitement médical
 - c. Indications
- 1.6.3. Résultats

2. LES NÉPHROPATHIES HYPERTENSIVES

2.1. LES NÉPHROPATHIES PARENCHYMATEUSES BILATÉRALES

- 2.1.1. La glomérulonéphrite aiguë
- 2.1.2. Les glomérulonéphrites chroniques
- 2.1.3. Les néphropathies vasculaires :
 - a. la microangiopathie thrombotique
 - b. la néphroangiosclérose maligne
 - c. la polyartérite noueuse
 - d. le syndrome des antiphospholipides
 - e. la maladie d'embolies de cholestérol
 - f. la néphroangiosclérose bénigne
- 2.1.4. La polykystose rénale
- 2.1.5. Les néphropathies tubulo-interstitielles
 - a. les néphropathies interstitielles chroniques
 - b. les tubulopathies congénitales

2.2. LES NÉPHROPATHIES PARENCHYMATEUSES UNILATÉRALES

- 2.2.1. La pyélonéphrite chronique
- 2.2.2. L'hypoplasie rénale segmentaire
- 2.2.3 L'hydronéphrose
- 2.2.4 Autres

3. FORMES PARTICULIÈRES :

3.1. HTA GRAVIDIQUE

3.2. HTA AU STADE DE L'URÉMIE

3.3. HTA APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE

3.4. TUMEUR À RÉNINE

CONCLUSION

ÉVALUATION

ANNEXES : 1, 2a, 2 b et 3

INTRODUCTION

Les maladies rénales constituent la cause la plus fréquente d'hypertension artérielle (HTA).

L'HTA d'origine rénale est souvent associée à des anomalies biologiques qui permettent d'établir la culpabilité du rein, ces mêmes anomalies peuvent aussi s'observer dans le cadre du retentissement rénal d'une HTA de cause extrarénale et il est parfois difficile de savoir si le rein est coupable ou victime. Cette HTA est parfois isolée et seule une analyse des données cliniques permettra de la rattacher à une maladie rénale.

Devant le risque que représente l'HTA en matière de morbidité et de mortalité cardiovasculaire et de son rôle aggravant dans la progression des lésions rénales, l'identification d'une HTA d'origine rénale doit déboucher sur une intervention thérapeutique visant, outre l'équilibre tensionnel, la préservation du capital néphronique.

On estime que 10-15 % des HTA relèvent d'une cause rénale ou réno-vasculaire. Ce groupe comporte 2/3 de néphropathies chroniques bilatérales avec ou sans insuffisance rénale et 1/3 d'atteintes rénales unilatérales se subdivisant à égalité en néphropathies parenchymateuses unilatérales et sténose de l'artère rénale.

1. L'HYPERTENSION RÉNO-VASCULAIRE (HTARV) :

1.1. DEFINITION-GENERALITES :

L'hypertension rénovasculaire ne peut être définie de façon stricte que de manière rétrospective : il s'agit de **toute HTA permanente associée à un obstacle sur la voie artérielle rénale guérie ou améliorée de façon significative après un geste de revascularisation.**

Elle résulte de l'hyperstimulation unilatérale de la rénine engendrée par l'ischémie rénale ; cette ischémie est souvent la conséquence d'une sténose d'origine athéromateuse ou fibrodysplasique.

L'HTARV est considérée comme la plus fréquente des **HTA secondaires chirurgicalement curables** ; en fait, sa prévalence réelle est difficile à préciser du moment que son diagnostic reste souvent méconnu. Il faut la différencier de la maladie rénovasculaire définie comme une lésion sténosante d'une artère rénale qui est retrouvée chez 4 à 20 % des hypertendus alors que 0,18 à 4 % seulement sont porteurs d'une HTA rénovasculaire ; environ 1 % des hypertensions confirmées seraient liées à des sténoses de l'artère rénale potentiellement curables.

1.2. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

Les sténoses du tronc de l'artère rénale ou de ses grosses branches rendent compte de la très grande majorité des HTARV. Le reste (< 2 %) est représenté par des anévrysmes artériels ou artérioveineux. Les sténoses sont souvent d'origine athéromateuse ou fibreuse, mais d'autres causes peuvent se voir.

1.2.1. L'ATHÉROSCLÉROSE

est à l'origine d'environ 60 % des HTA réno-vasculaires, elle touche l'homme au delà de la cinquantaine, tabagique et présentant d'autres localisations athéromateuses (membres inférieurs, coronaires, carotides...). L'aspect radiologique réalisé est celui d'une sténose irrégulière, excentrée et de siège proximal. L'évolution se fait vers la progression de la sténose avec risque d'hématome disséquant et de thrombose.

1.2.2. LA DYSPLASIE FIBROMUSCULAIRE :

est une maladie vasculaire non athéroscléreuse et non inflammatoire qui touche plutôt la femme jeune. Elle atteint principalement les artères de moyenne et de petite taille telles que les artères rénales et les carotides. Les sténoses fibreuses, qui sont responsables de 40 % des causes d'HTA rénovasculaire, ont été classées par **Mc CORMACK** en **quatre catégories** selon le type et le siège de l'atteinte au niveau des différentes tuniques de l'artère :

a. La fibroplasie intimale :

Touche les deux sexes à un âge jeune et représente 10 % des cas des sténoses fibreuses soit 4 % de l'ensemble des HTARV. La lésion siège le plus souvent sur la partie moyenne du tronc de l'artère rénale et parfois au niveau d'une grosse branche. Ces lésions tendent à progresser et rétrécir de plus en plus la lumière artérielle aboutissant en quelques années à l'occlusion complète de l'artère.

b. La fibroplasie médiale :

représente 75 % des sténoses fibreuses, c'est-à-dire 30 % de l'ensemble des HTARV. Cette lésion touche la femme avant 50 ans et elle est peu évolutive. Elle siège au niveau des 2/3 distaux du tronc principal de l'artère rénale et s'étend à ses branches dans 1/3 des cas ; elle réalise un aspect en collier de perles dû à la présence d'une série d'anneaux fibreux séparés par des petites dilatations complications peuvent se voir en cas d'angioplastie.

c. L'hyperplasie médiale :

c'est la plus rare des lésions fibro-dysplasiques représentant 3 % de celles-ci soit 1 % de l'ensemble des sténoses. Elle touche plutôt l'homme avant 50 ans. Elle siège sur la partie moyenne du tronc de l'artère rénale ou sur une de ses branches réalisant une sténose régulière souvent évolutive.

d. La fibroplasie sous adventitielle :

touche la femme avant 30 ans et représente 11 % des sténoses d'origine fibrodysplasique soit 4 % des causes des HTARV. La sténose siège habituellement sur le tronc de l'artère rénale et peut évoluer vers l'obstruction progressive de l'artère. Elle réalise un anneau de collagène épaississant l'adventice et laissant intactes les autres tuniques de la paroi artérielle.

1.2.3. LES AUTRES CAUSES POUVANT ÊTRE À L'ORIGINE D'UNE HTARV SONT :

a. La maladie de Takayasu :

est une artériopathie chronique inflammatoire dont la cause reste inconnue. Elle touche préférentiellement les grosses artères notamment l'aorte et ses branches principales. On peut observer 4 types de lésions vasculaires : occlusion, sténose, irrégularité, ectasie et anévrysme.

b. La sténose radique :

est souvent due à une atteinte endothéliale, mais parfois à des nécroses transmurales aboutissant à une sténose fibreuse.

c. Le traumatisme lombaire : l'artère rénale gauche, du fait de sa longueur et de sa mobilité, peut être le siège d'une déchirure de l'intima suivie d'une dissection sous intimale se compliquant d'une thrombose. Il peut s'agir d'une contusion directe de l'artère le long de l'apophyse transverse responsable d'un hématome adventitial et de la média qui évolue vers l'occlusion après un intervalle qui peut atteindre plusieurs années.

d. La fistule artérioveineuse

e. La compression extrinsèque : surrénalome, phéochromocytome, neurofibromatose, autre.

f. Les maladies générales :

Maladie de Buerger, Périartérite noueuse, Sclérodémie, Lupus érythémateux disséminé...

1.3. PHYSIOPATHOLOGIE (ANNEXE 1) :

Goldblatt montrait, dès 1934, qu'il était possible d'induire une HTA permanente en clampant une artère rénale soit chez l'animal possédant ses deux reins (modèle 2 reins / 1 clip) soit chez l'animal uni-néphrectomisé (modèle 1 rein, 1 clip). Le degré de l'HTA induite dépend du diamètre interne du clamp et du degré de la sténose. Cette modélisation physiopathologique expérimentale a historiquement précédé la description clinique chez l'homme.

Ce modèle permet d'appréhender le rôle local paracrine et systémique endocrine du système rénine-angiotensine dont l'activation, suite à l'ischémie rénale secondaire à la sténose de l'artère rénale, engendre une augmentation des résistances périphériques par vasoconstriction systémique et aboutit toujours dans des délais variables à une rétention hydro-sodée ; de cette description physiopathologique découlent les bases logiques du diagnostic et du traitement chez l'homme.

L'ischémie rénale secondaire à la sténose de l'artère rénale est responsable d'une sécrétion de rénine par l'appareil juxta-glomérulaire. La rénine agit sur l'angiotensinogène, d'origine hépatique, pour le transformer en angiotensine I qui à son tour subit l'action de l'enzyme de conversion, une protéase endothéliale ubiquitaire, pour aboutir à l'angiotensine II. L'angiotensine II est responsable, par le biais d'une action sur les récepteurs AT1, d'une vasoconstriction systémique et locale, au niveau de l'artéριοle glomérulaire efférente, et aboutit à une augmentation des résistances périphériques ; cet effet se trouve majoré par le phénomène de la facilitation noradrénergique, par les effets centraux et par l'hypertrophie vasculaire engendrés par l'angiotensine II.

Aussi, une rétention sodée, par action de l'angiotensine II sur le tubule proximal et sur la synthèse d'aldostérone, contribue à l'augmentation de la pression artérielle.

Cette rétention hydro-sodée est plus prononcée en cas de sténose bilatérale des artères rénales ou en cas de sténose sur rein unique fonctionnel. En pratique clinique, ces deux situations constituent une contre-indication aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion qui entraînent une insuffisance rénale par effondrement du débit de filtration glomérulaire suite à la levée de la vasoconstriction induite par l'angiotensine II.

1.4. ÉTUDE CLINIQUE :

Le diagnostic de l'HTARV tend à établir une relation de cause à effet entre la sténose de l'artère rénale, l'HTA associée et son retentissement systémique sur les organes cibles.

1.4.1. LES ÉLÉMENTS DE PRÉSOMPTION CLINIQUE :

a. Le terrain :

- a.1. Absence d'antécédents familiaux d'HTA*
- a.2. HTA d'apparition précoce (<25 ans) ou tardive (>50 ans)*
- a.3. Histoire de traumatisme lombaire*
- a.4. Terrain athéromateux, tabagisme*

b. Les caractères de l'HTA :

- b.1. Installation brutale avec retentissement viscéral*
- b.2. Caractère accéléré ou malin*
- b.3. Échappement au traitement*
- b.4. Résistance au traitement habituel*
- b.5. Réponse aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine.*

c. Le souffle lombo-abdominal :

est à chercher dans l'angle costo-lombaire, au niveau des flancs et de l'abdomen ; le malade étant en expiration forcée et sans compression, Il s'agit d'un souffle systolique ou continu. Il est présent dans 1/3 des sténoses athéromateuses et 2/3 des sténoses fibreuses. Son existence oriente vers le diagnostic, mais son absence ne l'élimine en rien et il peut exister sans être obligatoirement en rapport avec une HTA rénovasculaire.

On doit par ailleurs préciser l'état des pouls périphériques, rechercher des souffles sur d'autres trajets artériels, évaluer le retentissement de l'hypertension artérielle (électrocardiogramme, fond d'œil, échographie cardiaque, protéinurie, fonction rénale) et chercher les facteurs de risque associés (tabac, obésité, sédentarité, diabète sucré, hyperlipémie).

d. Les tests diagnostiques :

d.1. Test au Captopril : consiste en la mesure de la pression artérielle (PA) et le dosage de la rénine avant et après l'administration de 25 mg de Captopril. La baisse de la pression artérielle surtout quand elle est associée à une augmentation importante de la rénine, est assez suggestive de l'origine rénovasculaire de cette HTA.

d.2. Test à l'angiotensine exogène de Kaplan et Silah : est un test très lent et dangereux ; il consiste à chercher la dose d'angiotensine exogène qui augmente la pression artérielle diastolique de 20 mmHg. Elle est de 6 ng/kg/mn chez le sujet normal et s'élève en cas d'hypertension artérielle rénovasculaire.

1.4.2. LES ÉLÉMENTS BIOLOGIQUES :

l'HTARV peut s'associer à certaines anomalies biologiques susceptibles d'orienter le diagnostic :

a. Hypokaliémie et alcalose métabolique : sont en rapport avec un hyperaldostéronisme secondaire à l'hyperactivité du système rénine-angiotensine.

b. Hématocrite élevé ne s'expliquant par aucune des causes habituelles.

Il faut savoir que la fonction rénale est habituellement normale et que l'existence d'une insuffisance rénale revêt plutôt une importance pronostique que diagnostique témoignant des lésions de néphroangiosclérose. Plus rarement, l'insuffisance rénale est purement fonctionnelle, prérénale, relevant des sténoses serrées de deux artères rénales.

c. La rénine plasmatique :

c.1. La rénine périphérique :

son dosage est à faire après une sensibilisation par l'administration de 25 à 50 mg de Captopril vu que les concentrations plasmatiques de rénine sont peu discriminantes à l'état basal. Il est effectué après l'interruption du traitement antihypertenseur et diurétique tout en assurant un apport sodé normal.

L'élévation de l'activité rénine à plus de 12 ng/ml/h (ou une variation de plus de 10 ng/ml/h ou de plus de 50 % par rapport à la valeur basale), 60 minutes après la prise de Captopril per os,

est significativement associée à l'existence d'une sténose artérielle rénale ; ce test est sans valeur en cas de sténose bilatérale ou d'insuffisance rénale.

c.2. La rénine centrale :

il s'agit du dosage de la rénine dans chacune des veines rénales ; il s'agit d'un examen relativement invasif qui doit être réalisé dans des conditions strictes d'interruption des traitements susceptibles de freiner la sécrétion de rénine comme les β bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine. Le critère retenu est l'existence d'un gradient de rénine Rein Sténosé/rénine Rein Normal supérieur ou égal à 1,5.

c.3. L'étude séparée des fonctions rénales ou test de Howard : a un intérêt historique et consiste en une évaluation séparée des volumes des urines recueillies au niveau de deux uretères, de la natriurèse et de la créatinine.

Une différence de créatinine urinaire > 15 % est suggestive d'une sténose.

1.4.3. ÉLÉMENTS RADIOLOGIQUES DU DIAGNOSTIC :

a. L'urographie intraveineuse fonctionnelle :

elle permet de mettre en évidence la dissymétrie de fonction de 2 reins en montrant les particularités de l'excrétion du produit de contraste. Elle expose aux risques de l'injection de produit de contraste iodé et elle n'est pas contributive en cas d'insuffisance rénale.

Bien que ses indications se trouvent actuellement limitées, elle doit faire partie intégrante de l'exploration angiographique ou tomodensitométrie dont elle représente un complément indispensable permettant d'évaluer le retentissement fonctionnel de la sténose et de dépister d'autres anomalies de l'appareil urinaire (hypoplasie...).

a.1. Technique : une UIV fonctionnelle doit comporter :

- **des clichés précoces** : pris toutes les minutes au cours des 5 premières minutes qui suivent l'injection du produit de contraste.

- **une épreuve dite de lavage ("Wash out")** : nécessite quelques clichés supplémentaires après une charge osmolaire ou l'injection intraveineuse de Furosémide.

a.2. Résultats :

les signes en faveur d'une HTARV sont nombreux, mais de valeur inégale :

- **Une différence dans la taille de deux reins** au détriment du rein sténosé. Il faut que la différence soit **supérieure à 1,5 cm** pour lui attribuer une valeur diagnostique.
- **Un retard d'opacification des cavités pyélocalicielles** du côté de la sténose par rapport au côté sain. Une différence de 1 minute ou plus est considérée comme évocatrice de sténose artérielle unilatérale.
- **Une différence de concentration du produit de contraste** du côté de la sténose.
- **Un Retard d'excrétion** du produit de contraste du côté de la sténose, ce signe peut être sensibilisé par l'épreuve de lavage.

b. L'Echo-Doppler des artères rénales :

est un examen anodin qui permet un diagnostic de sténose de l'artère rénale dans plus de 50 % des cas. Le spectre Doppler normal d'une artère rénale possède une composante diastolique importante en raison des faibles résistances périphériques du rein. En cas de sténose, le pic systolique augmente alors que les vitesses diastoliques diminuent.

Par ailleurs, l'échographie doppler permet d'apprécier la diminution de la taille du rein ischémié, d'étudier son échostructure et de dépister d'autres anomalies au niveau de l'aorte abdominale et de ses branches artérielles.

c. Le néphrogramme isotopique :

est une scintigraphie sensibilisée par une prise de captopril, elle a la particularité de participer au dépistage des sténoses et au **diagnostic d'imputabilité**. Il s'agit d'un examen non invasif très peu irradiant, mais onéreux, peu disponible et surtout mal standardisé quant à la nature du traceur, la dose de Captopril et les critères de positivité.

Deux types de traceurs marqués par le technétium sont utilisés : DTPA (Acide Diéthylène Triamine penta acétique) proche de l'inuline éliminé par filtration glomérulaire et le MAG3 (Mercaptoacyl triglycine) proche de l'Hippuran, éliminé principalement par sécrétion tubulaire. Les signes évocateurs de sténose sont proches des signes urographiques à savoir la diminution de la pente du segment de captation, le retard du pic d'activité maximale et l'horizontalisation de la courbe d'excrétion du traceur (Annexe 2a).

La scintigraphie permet d'évaluer la participation de chaque rein dans la filtration glomérulaire globale et peut guider certaines indications thérapeutiques (néphrectomie.).

L'insuffisance rénale, les petits reins et les sténoses bilatérales constituent des limites de la méthode.

d. L'angiographie numérisée par voie veineuse :

a été proposée comme un substitut à l'artériographie, mais elle a été abandonnée du fait d'une mauvaise qualité technique jugée inadéquate dans 7 à 25 % des cas. En dehors des échecs techniques, l'angiographie veineuse a une sensibilité et une spécificité de 90 % dans la détection d'une sténose de l'artère rénale et peut avoir un intérêt chez le sujet athérosclérotique en lui évitant les risques dus à l'artériographie.

e. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) :

c'est un examen coûteux qui réalise une angiographie en l'absence d'irradiation ou d'exposition aux produits de contraste toxiques, il ne semble fiable que pour le segment proximal des artères rénales.

f. L'angioscanner spiralé :

l'angioscanner est peu vulnérable, peu coûteux, mais non toujours accessible son application aux artères rénales est récente ; il a l'avantage de combiner une tomographie, permettant d'explorer les reins, ses artères et les surrénales et une angiographie par voie veineuse. Les clichés urographiques tardifs apprécient comme l'angiographie veineuse le retentissement fonctionnel de la sténose.

g. L'artériographie rénale numérisée (Annexe 2 b) :

est la méthode de référence, il s'agit d'une technique onéreuse et invasive qui peut être responsable de complications vasculaires ou rénales dans 1,2 % des cas. Cet examen sera donc réalisé pour :

- confirmer la sténose déjà détectée par d'autres techniques ou d'emblée chez des patients à haut risque,
- quantifier le degré de sténose, une sténose est dite significative si elle réduit d'au moins 50 % le diamètre de la lumière ou d'au moins 70 % sa surface de section s'associant souvent à une dilatation post-sténotique.
- procéder éventuellement, dans le même temps, à une revascularisation par angioplastie.

1.4.4. ÉVALUATION DU RISQUE DE STÉNOSE DE L'ARTÈRE RÉNALE :

a. Risque faible (<1 %) : pas d'investigation complémentaire

- Hypertension légère ou modérée sans point d'appel

b. Risque modéré (5-15 %) : méthodes non vulnérables

- HTA sévère (pression artérielle diastolique >120 mm Hg)
- HTA réfractaire à une thérapeutique bien conduite
- HTA récente, modérée ou sévère, si l'âge est inférieur à 20 ans ou supérieur à 50 ans.
- Souffle abdominal latéralisé se prolongeant dans la diastole.
- Pression artérielle diastolique (PAD) > 105 mmHg et tabagisme, athérosclérose cliniquement patente ou élévation inexpliquée et stable de la créatininémie.
- Normalisation de la PA par un IEC en cas d'HTA modérée ou sévère.

c. Risque élevé (> 25 %) : Artériographie d'emblée

- HTA sévère (PAD > 120 mmHg) et insuffisance rénale progressive
- HTA résistance à un traitement lourd
- HTA accélérée ou maligne
- HTA et insuffisance rénale récente inexpliquée ou régressive, apparue après traitement par un inhibiteur de l'enzyme de conversion.
- HTA modérée ou sévère associée à une asymétrie de la taille des reins.

1.4.5. DÉMARCHE POUR LE DIAGNOSTIC D'HTARV-SHÉMA DÉCISIONNEL : (ANNEXE 3)

- **En cas de risque modéré**, les méthodes non invasives sont recommandées, le choix entre ces différentes méthodes dépend de leur disponibilité et de l'expérience de l'équipe médicale.
 - L'échoDoppler peut être l'examen de dépistage à condition qu'il soit pratiqué dans de bonnes conditions. En cas d'examen complet et normal, il peut être suffisant pour écarter une sténose hémodynamiquement significative.
 - Si l'examen est impossible ou non concluant, d'autres investigations non vulnérables sont nécessaires parmi l'angiographie numérisée par voie veineuse, l'angioscanner et la scintigraphie avec Captopril ; si l'un de ces examens est non concluant ou pathologique, l'artériographie rénale s'imposera selon l'imputabilité présumée de la lésion.
- **En cas de risque élevé** ou devant des patients ne se prêtant pas aux examens non invasifs (obésité pour le Doppler), l'artériographie s'impose d'emblée allégeant ainsi la démarche diagnostique.

1.5. FORMES PARTICULIÈRES :

1.5.1. L'INFARCTUS SEGMENTAIRE DU REIN :

réalise souvent un tableau d'HTA accélérée sensible aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il s'y associe une douleur du flanc, des nausées, des vomissements et de la fièvre. Il existe une hématurie associée à une protéinurie et un hyperréninisme localisé ; l'UIV montre un défaut d'opacification au temps néphrographique correspond au parenchyme rénal infarci.

1.5.2. L'HTARV DE L'ENFANT :

est rare, elle peut être d'origine fibrodysplasique de siège ostial et bilatéral. Elle peut s'associer à une neurofibromatose, à une coarctation de l'aorte ou à une artériopathie calcifiante diffuse.

1.5.3. LA STÉNOSE DE L'ARTÈRE DU GREFFON RÉNAL :

siège souvent sur l'artère propre du greffon et peut-être due à un traumatisme lors du prélèvement ou au cours de l'anastomose chirurgicale.

1.5.4. LA STÉNOSE BILATÉRALE DES ARTÈRES RÉNALES :

est observée surtout en cas de sténose athéromateuse et constitue une contre-indication aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) liée au risque d'insuffisance rénale. Il est conseillé de vérifier l'état des artères rénales et de contrôler la fonction rénale avant la prescription d'un IEC surtout chez un sujet âgé diabétique et atteint d'athérome.

1.6. TRAITEMENT :

le problème des indications thérapeutiques chirurgicales ou médicales se pose à la suite du bilan de curabilité.

1.6.1. PRINCIPES :

le traitement de l'HTARV nécessite une collaboration du néphrologue, du radiologue et du chirurgien. L'indication dépend de la nature de la sténose, de son siège, de l'existence ou non de facteurs de risque associés, de l'état de la fonction rénale, de la sévérité de l'HTA et de la réponse au traitement médical.

1.6.2. MOYENS :

a. La chirurgie de revascularisation :

a.1. Endariectomie

a.2. Courts circuits vasculaires : utilisant l'artère splénique, l'artère hépatique, l'artère duodénale ou une prothèse veineuse.

a.3. Résection - anastomose

a.4. Auto-transplantation, néphrectomie

b. L'angioplastie transluminale :

consiste en une dilatation, le plus souvent mécanique, utilisant un ballonnet gonflé en regard de la sténose avec ou sans pose d'une endoprothèse. L'évolution est favorable à court terme.

c. Traitement médical :

en cas de contre-indication à un geste de revascularisation ou en cas d'échec ou de récurrence : on peut utiliser les β bloquants, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), les antagonistes spécifiques du récepteur AT1 de l'angiotensine et les diurétiques.

1.6.3. INDICATIONS :

a. la sténose athéromateuse ou associée à un athérome diffus extra rénal représente une indication à la chirurgie de revascularisation.

b. la sténose fibreuse fait discuter, selon son aspect et le terrain, l'angioplastie transluminale ou la chirurgie.

c. l'existence d'un rein de mauvaise qualité fonctionnelle constitue une indication à la néphrectomie.

d-En cas d'insuffisance rénale et si la pression artérielle est bien contrôlée, on opte plutôt pour un geste de revascularisation pour sauvegarder la réserve néphronique.

e. l'angioplastie transluminale est surtout indiquée en cas de sténose unique et courte ou de sténose sur rein unique natif ou transplanté. L'existence d'une insuffisance rénale ou la récurrence après chirurgie constituent aussi une indication à l'angioplastie.

les risques de l'angioplastie sont l'insuffisance rénale liée à l'injection du produit de contraste, la migration d'embolies de cholestérol en cas d'athérome et la thrombose ou la plaie de l'artère rénale. Elle est à éviter dans les formes complexes de sténose fibreuse, en cas d'occlusion complète de l'artère rénale ou d'athérome diffus.

1.6.4. RÉSULTATS :

on parle de guérison si la pression artérielle est normale avec ou sans traitement et d'amélioration si on assiste à l'amélioration de la pression artérielle par un traitement standardisé. L'échec et la récurrence restent possibles.

2. LES NÉPHROPATHIES PARENCHYMATEUSES HYPERTENSIVES :

2.1. LES NÉPHROPATHIES PARENCHYMATEUSES BILATÉRALES :

La fréquence de l'hypertension artérielle est variable selon le type anatomoclinique de la néphropathie et l'importance des lésions parenchymateuses ; elle est fréquente et précoce au cours des néphropathies glomérulaires prolifératives et au cours des néphropathies vasculaires alors qu'elle est plutôt rare et tardive au cours des néphropathies interstitielles chroniques.

L'HTA semble être la conséquence d'une rétention hydro sodée du fait d'une résistance relative au facteur atrial natriurétique et une augmentation de l'activité de la pompe $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ au niveau du tubule collecteur. Elle serait donc la conséquence d'une expansion volémique secondaire à l'incapacité du rein d'assurer son rôle dans la régulation de l'excrétion sodée et de la volémie. Les lésions du parenchyme rénal induisent aussi une activation des amines vasoconstrictrices (rénine, endothéline) et une dépression des amines vasodilatatrices médullaires ; ce déséquilibre aboutit à une vasoconstriction et favorise la progression de la fibrose interstitielle en altérant l'activité de certains médiateurs de l'inflammation.

Quel que soit le type histologique, la fréquence de l'HTA augmente avec la progression de la néphropathie vers l'insuffisance rénale dont l'évolution se trouve souvent précipitée par l'installation d'une néphroangiosclérose surajoutée surtout quand il s'agit d'une HTA mal contrôlée.

En plus du traitement étiopathogénique de la néphropathie causale, un traitement anti-HTA s'impose et tous les anti-hypertenseurs peuvent être utilisés en respectant leurs éventuelles contre-indications. Ainsi, on évitera les diurétiques quand il s'agit d'une néphropathie interstitielle chronique devant la perte obligatoire de sel fréquemment observée chez les malades atteints de ces néphropathies. On optera pour un inhibiteur de l'enzyme de conversion ou d'un antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine quand il s'agit de néphropathie diabétique ou de néphropathie glomérulaire primitive avec protéinurie abondante du fait de leurs effets anti-protéinurique et néphroprotecteur prouvés.

2.1.1. LA GLOMÉRULONÉPHRITE AIGÜE POST- INFECTIEUSE (GNA) :

l'HTA est fréquente et elle est liée à la rétention hydro sodée. L'expansion volémique qui en résulte engendre une suppression du système rénine-angiotensine et une stimulation du facteur atrial natriurétique.

Le traitement de première intention consiste en une restriction hydro sodée et un traitement diurétique. L'évolution est en règle favorable, mais elle peut être grave chez le nourrisson et le sujet âgé ; sa persistance doit faire penser à redresser le diagnostic en faveur d'une glomérulonéphrite à début aigu.

2.1.2. LES NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES CHRONIQUES :

La fréquence et la sévérité de l'HTA sont variables selon le type histologique.

a. Néphropathies glomérulaires primitives :

L'HTA est fréquente et précoce au cours de la glomérulonéphrite membrano-proliférative, plus rare et tardive au cours de la glomérulopathie extramembraneuse, et absente au cours du syndrome néphrotique pur et primitif en rapport avec des lésions glomérulaires minimales.

b. Néphropathies glomérulaires secondaires :

L'HTA est fréquente au cours de la néphropathie diabétique et peut la précéder quand il s'agit d'un diabète de type 2. Au cours du diabète de type 1, l'apparition d'une HTA signe souvent l'installation d'une néphropathie diabétique dont elle constitue un facteur d'aggravation. Au cours du diabète, le traitement de l'HTA fera appel aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion dont l'effet bénéfique, sur la progression de la néphropathie, a été déjà prouvé ; ces médicaments ont l'inconvénient d'entraîner une hyperkaliémie vu la fréquence d'un état d'hypoaldostéronisme chez de tels malades et surtout en cas d'insuffisance rénale.

Les diurétiques, les inhibiteurs calciques du groupe des Phénothiazidines et les β bloquants cardio-sélectifs peuvent être aussi utilisés.

L'HTA est aussi fréquente au cours des néphropathies lupiques prolifératives diffuses alors qu'elle est rare au cours de l'amylose rénale et des néphropathies glomérulaires associées à la drépanocytose.

2.1.3. LES NÉPHROPATHIES VASCULAIRES :

L'HTA est commune au cours des néphropathies vasculaires aiguës, elle est la conséquence d'une activation du système rénine-angiotensine induite par l'ischémie rénale.

L'HTA est le plus souvent sévère et associée à une insuffisance rénale d'aggravation progressive. Il est parfois difficile de distinguer une néphropathie vasculaire aiguë d'une glomérulonéphrite à début aiguë ; l'existence d'une protéinurie d'ordre néphrotique et d'un syndrome œdémateux sont plutôt en faveur d'une cause glomérulaire.

Les étiologies sont dominées par la microangiopathie thrombotique, la crise rénale de la sclérodermie, les embolies des cristaux de cholestérol et le syndrome des antiphospholipides.

a-La microangiopathie thrombotique (MAT) :

c'est la traduction anatomique de deux entités cliniques différentes qui sont le syndrome urémique et hémolytique et le purpura thrombotique et thrombocytopénique (PTT).

Les étiologies sont multiples :

- **Diarrhées infectieuses** dues à des germes sécréteurs d'une toxine cytotoxique pour les cellules endothéliales appelée vérotoxine, il peut s'agir d'*Echerechia Coli*, de *Shigella* ou du *Pseudomonas*.
- **Infection par le virus d'immunodéficience humaine**
- **Néoplasies**
- **Grossesse** : une MAT peut survenir à n'importe quel moment de la gestation, mais surtout quelques jours à dix semaines de l'accouchement.
- **Certains médicaments** : Mitomycine, oestroprogestatifs, Ciclosporine, D-pénicillamine, Interféron.
- **Maladies systémiques** : Lupus, Sclérodermie, HTA maligne et glomérulonéphrites primitives.

Le tableau clinique réalise une HTA souvent sévère associée et des anomalies du sédiment urinaire. L'existence d'un purpura et des signes neurologiques, à type de confusion mentale ou de coma, s'observe plutôt au cours du PTT.

Sur le plan biologique, il existe un syndrome urémique et hémolytique associant une insuffisance rénale d'aggravation progressive et une hémolyse intravasculaire comme en témoignent l'anémie, l'augmentation de la bilirubine, des transaminases et de la Lactico-déshydrogénase, la présence de schizocytes et la baisse de l'haptoglobine.

Le diagnostic est histologique : les artérioles sont le siège d'un œdème sous endothélial et d'une nécrose fibrinoïde de leurs parois entraînant une réduction de la lumière capillaire ; des dépôts sous-endothéliaux ou intracapillaires de fibrine peuvent se voir. Au niveau glomérulaire, ces micro thromboses provoquent une congestion glomérulaire avec présence de nombreuses hématies intracapillaires. Certains glomérules ont un aspect ischémique avec rétraction du floculus au pôle vasculaire et élargissement de l'espace urinaire. Il est prudent, vu le risque hémorragique, d'éviter la biopsie rénale en cas de suspicion de MAT au profit de la biopsie d'autres sites tels que la peau, le muscle et les gencives.

Le traitement de la MAT, outre le traitement d'une éventuelle étiologie, repose sur les antihypertenseurs vasodilatateurs et inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le traitement anti-agrégant plaquettaire et les échanges plasmatiques.

Le pronostic est mauvais avec une mortalité importante en cas de PTT. L'insuffisance rénale est souvent définitive, mais une amélioration de la fonction rénale est possible après quelques mois d'évolution.

b. La néphroangiosclérose maligne :

elle se manifeste cliniquement par une HTA maligne et une insuffisance rénale rapidement progressive en rapport avec des lésions artériolo-capillaires à type d'exsudation, de nécrose fibrinoïde et d'endartérite proliférante réalisant un aspect caractéristique en bulbe d'oignon.

La néphroangiosclérose maligne peut inaugurer ou compliquer toute hypertension qu'elle soit essentielle ou secondaire ; il s'agit souvent d'une HTA jusque là modérée, mais négligée ou d'une HTA compliquant une néphropathie sous-jacente et il est difficile dans ce cas de faire la part de ce qui revient à la néphropathie initiale de celui lié à la néphroangiosclérose maligne.

L'HTA maligne associe au complet :

- une pression artérielle diastolique > 120 mmHg.
- une rétinopathie hypertensive sévère (hémorragie rétinienne, œdème papillaire).
- une insuffisance ventriculaire gauche (dyspnée, œdème pulmonaire).
- une encéphalopathie hypertensive se manifestant par des céphalées, des vomissements, des convulsions un coma et des déficits moteurs en rapport avec un œdème cérébral ou avec des accidents vasculaires cérébro-méningés.
- une insuffisance rénale d'aggravation rapidement progressive particulière par l'existence fréquente d'une hypokaliémie secondaire à l'hyperaldostéronémie secondaire à l'hyper-angiotensinémie. Le pronostic, autrefois sévère, est transformé depuis l'utilisation des nouveaux antihypertenseurs et de l'épuration extra-rénale.

c. La sclérodémie : est une maladie systémique qui touche surtout la femme jeune. Le tableau clinique associe une sclérose cutanée, un syndrome de Raynaud, une atteinte pulmonaire et œsophagienne.

L'atteinte rénale réalise, dans sa forme aiguë, un tableau appelé crise rénale de la sclérodémie associant un syndrome urémique et hémolytique et une HTA maligne. L'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion a permis une amélioration nette du pronostic de cette forme grave de sclérodémie.

d. La polyartérite noueuse : est une angéite nécrosante touchant les artéoles de moyen calibre qui se manifeste par une symptomatologie clinique polymorphe associant fièvre, arthralgies, purpura, multinévrite, HTA et insuffisance rénale. Des lésions rénales à type d'infarctus rénaux, de microanévrismes et d'hématome sous-capsulaire peuvent être à l'origine d'une HTA qui est souvent sévère et représente un facteur aggravant de l'insuffisance rénale induite par l'ischémie secondaire aux lésions susdécrites.

En raison du risque hémorragique, la pratique de biopsie rénale n'est autorisée qu'après avoir éliminé la présence de microanévrismes par une angiographie rénale.

e. Le syndrome des antiphospholipides : le SAPL associe des accidents thromboemboliques, des avortements spontanés et des anticorps anti-phospholipides de type anticoagulant circulant ou anticorps anticardiolipine. Il peut s'inscrire dans le cadre d'une maladie générale (lupus...) ou être primitif ; dans ce dernier cas, on peut observer une hypergammaglobulinémie, une thrombopénie, un allongement spontané du temps de Céphalin-Kaolin et une dissociation de la sérologie syphilitique.

L'HTA est en rapport avec des thromboses artériolaires intrarénales réalisant des infarctus parenchymateux ; on peut parfois observer un tableau grave appelé syndrome catastrophique des antiphospholipides associant HTA maligne une insuffisance rénale oligo anurique.

f. La maladie d'embolies de cristaux de cholestérol : est une affection de plus en plus fréquente qui peut rester méconnue. Elle correspond à la migration d'embolies de cholestérol mobilisés, à l'occasion d'un cathétérisme artériel, à partir des plaques d'athérome ; elle est favorisée par un traitement anticoagulant.

L'HTA est en rapport avec une atteinte embolique des artéoles de petit calibre du rein qui engendre une ischémie et des infarctus parenchymateux.

Le diagnostic est évoqué devant une insuffisance rénale souvent irréversible associée à un livedo reticularis, un aspect pourpre des orteils et des myalgies. Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire et une hyperéosinophilie peuvent se voir et font discuter une périartérite noueuse.

Le diagnostic est confirmé par un examen histologique (peau, muscle, rein) mettant en évidence l'occlusion de la lumière des artéoles de petit calibre par les cristaux de cholestérol qui apparaissent, du fait de leur dissolution par les fixateurs utilisés au cours de la préparation des coupes histologiques sous forme de fente biconcave aplatie appelée fantôme. En pratique, ces biopsies sont à éviter vu le retard de cicatrisation et le risque hémorragique.

L'examen des fonds des yeux montre l'équivalent des fantômes sous forme des plaques orange dans les artéoles rétinienne.

g. Néphroangiosclérose bénigne : une néphroangiosclérose, dite à tort bénigne, est observée chez les sujets hypertendus même ceux ayant une HTA bien contrôlée sur le plan manométrique. Il s'agit d'une artériosclérose diffuse qui tend à réduire la lumière des artéoles des reins aboutissant, en dehors de toute néphropathie sous-jacente, à des lésions d'ischémie et de sclérose glomérulaire et tubulo interstitielle pouvant parfois évoluer vers la destruction totale du parenchyme rénal.

Sur le plan symptomatique, il existe une nycturie et une microalbuminurie témoignant d'une hyperpression intra glomérulaire. Ces anomalies peuvent régresser avec un contrôle tensionnel strict se basant sur les antihypertenseurs qui modifient l'hémodynamique intra-rénale. A un stade avancé, une protéinurie modérée, associée ou non à une hématurie microscopique, peuvent se voir.

Bien que l'évolution vers l'insuffisance rénale n'est pas constante, l'HTA constitue une cause non négligeable d'insuffisance rénale chronique chez les malades traités par dialyse périodique.

2.1.4. LA POLYKYSTOSE RÉNALE :

L'HTA constitue un mode de révélation de la maladie et 50 à 70 % des malades développent une HTA à un moment quelconque de l'évolution. Elle est précoce et sa fréquence ne semble

pas être influencée par l'existence d'une insuffisance rénale.

Elle est corrélée au volume rénal lié à l'importance des kystes dont l'expansion provoque une ischémie du parenchyme rénal avoisinant qui est à l'origine d'une sécrétion de rénine.

Elle contribue à la dégradation de la fonction rénale et augmente le risque des accidents vasculaires cérébraux liés à la rupture d'anévrisme des artères cérébrales qui peuvent s'associer à la polykystose rénale d'où l'intérêt d'un contrôle tensionnel strict.

Le traitement antihypertenseur par inhibiteurs de l'enzyme de conversion, outre son action anti-hypertensive, pourrait ralentir l'expansion des kystes et exercerait un effet néphroprotecteur.

Le régime sans sel strict et le traitement diurétique sont à éviter chez les malades hypertendus atteints de polykystose rénale du fait d'une perte rénale obligatoire en sels fréquente chez de tels malades.

2.1.5. LES NÉPHROPATHIES TUBULO-INTERSTITIELLES CHRONIQUES (NIC) :

a. Les NIC acquises : l'HTA est rare et tardive au cours des néphropathies interstitielles chroniques.

b. Les tubulopathies congénitales

b.1. Le syndrome de Liddle :

est une tubulopathie familiale rare de transmission autosomique dominante, liée à une hyper perméabilité des canaux sodiques au niveau du tubule rénal, responsable d'une HTA sévère associée à une hypokaliémie. La rénine plasmatique est basse non stimulable de même que l'aldostérone urinaire. L'HTA est corrigée par l'amiloride, par le triamtèrene et disparaît après transplantation rénale

b.2. Le syndrome de Gordon :

est une tubulopathie congénitale liée à une augmentation de la réabsorption tubulaire du chlore responsable d'une absorption accrue de sodium et une freination de la sécrétion de rénine et de l'aldostérone. L'HTA est associée à une hyperkaliémie et à une acidose hyperchlorémique corrigées par le régime sans sel et les diurétiques Thiazidiques.

2.2. LES NÉPHROPATHIES PARENCHYMATEUSES UNILATÉRALES :

2.2.1. LA PYÉLONÉPHRITE CHRONIQUE :

elle est évoquée devant tout petit rein et sera confirmée par des arguments cliniques et radiologiques. L'interrogatoire retrouve une histoire de pyélonéphrite souvent récurrente, le rein est petit avec des contours irréguliers, des cavités excrétrices dilatées et atones. On rapproche à cette forme, le petit rein tuberculeux.

L'HTA serait la conséquence d'une hypersécrétion de rénine. La néphrectomie, qu'il faut discuter cas par cas, permet un meilleur contrôle tensionnel dans la plupart des cas.

2.2.2. L'HYPOPLASIE RÉNALE SEGMENTAIRE :

est une maladie congénitale qui touche la femme jeune et peut être révélée par une HTA ; elle peut être acquise et s'associe souvent à un reflux vésico-urétéral. L'urographie intraveineuse montre un petit rein présentant plusieurs encoches correspondant à une atrophie corticale en face d'une dilatation d'un ou de plusieurs calices.

Le diagnostic est histologique ; il existe une juxtaposition des zones de parenchyme rénal normal et d'autres zones faites de parenchyme hypoplasique qui est le siège d'une fibrose avec une dilatation et une atrophie des tubules rénaux ; ces zones pathologiques sont caractérisées par l'absence de glomérules d'où le terme d'hypoplasie rénale segmentaire aglomérulaire.

Le mécanisme de l'HTA serait plutôt la conséquence des lésions vasculaires et à un déficit de substances médullaires hypotensives. Le traitement fera appel à une **néphrectomie** totale ou partielle.

2.2.3. L'HYDRONÉPHROSE :

l'HTA est rare au cours de l'hydronéphrose dont le diagnostic est facile grâce à l'échographie. La causalité de la distension des voies excrétrices est possible devant la régression de l'HTA après drainage urinaire.

2.2.4. AUTRES CAUSES :

une HTA peut s'associer à certaines maladies rénales unilatérales dont le traitement étiologique, qui est souvent chirurgical, fait régresser l'HTA. On peut citer le traumatisme du rein, l'infarctus du rein, la tumeur de Wilms, l'hématome sous capsulaire et le kyste solitaire du rein.

3. FORMES PARTICULIÈRES :

3.1. L'HYPERTENSION ARTERIELLE GRAVIDIQUE :

l'HTA complique près de 5 % des grossesses et menace toujours le pronostic fœtal et peut mettre en jeu le pronostic maternel.

Il faut savoir qu'au cours de la grossesse normale, la pression artérielle s'abaisse de 20 mmHg pendant les deux premiers trimestres de gestation et augmente durant le troisième trimestre.

- **Au cours de la pré-éclampsie**, qui touche de façon élective la primipare jeune, l'HTA se déclare dès le deuxième trimestre par une hypertension et par une hyperuricémie qui témoigne d'une hypo perfusion rénale. Au troisième trimestre, le tableau est au complet associant la triade protéinurie, œdèmes et HTA. La biopsie rénale n'est pas indiquée, mais si elle est faite, elle montre des lésions d'endothéliose caractérisée par un gonflement et une vacuolisation des cellules endothéliales et des dépôts fibrinoïdes sous endothéliaux. Les complications maternelles sont liées à la survenue de la crise d'éclampsie et les complications fœtales, liées à la prématurité, à l'hypotrophie et la souffrance néonatale, sont fréquentes.

Le traitement est préventif et se base sur la surveillance systématique des grossesses et la prescription d'acide salicylique à faible dose chez les femmes enceintes ayant des antécédents

de toxémie gravidique. La Methyldopa et la Dihydralazine peuvent être utilisés en cas d'HTA, les diurétiques et les inhibiteurs calciques sont à éviter et les IEC sont contre-indiqués. Les formes graves nécessitent l'évacuation utérine et le recours au Labétolol intraveineux comme antihypertenseur.

- **Une HTA dite gestationnelle** peut s'observer à la fin du troisième trimestre de la grossesse et disparaît rapidement après la délivrance.

Ces deux formes d'HTA gravidique nécessitent un bilan rénal à distance de l'accouchement et un traitement préventif par acide salicylique lors des grossesses ultérieures. En cas de récurrence, on parle de toxémie gravidique récidivante qui prédispose à l'installation d'une HTA permanente

- La survenue d'une grossesse, chez une femme hypertendue ou atteinte d'une néphropathie chronique déjà connue, peut se compliquer de **toxémie gravidique dite surajoutée** avec un risque accru d'aggravation de la maladie rénale et de la survenue de complications fœto-maternelles d'où la règle de programmer les grossesses chez de telles malades en fonction de l'évolutivité de la maladie rénale sous-jacente et de la qualité de l'équilibre tensionnel.

3.2. HTA AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE TERMINALE :

l'HTA est fréquente et s'observe dans 80 % des cas. Elle est surtout la conséquence de la perte du contrôle de la balance hydro sodée, de l'hyperactivité du système presseur (système rénine-angiotensine, endothélium, hormone antidiurétique), de l'hypoactivité du système dépresseur (kinines, prostaglandines, facteur atrial natriurétique, monoxyde d'azote) et des altérations structurales de la paroi vasculaire dues à l'urémie.

L'apparition d'une HTA ou son aggravation peut être due à certaines complications ou à l'utilisation de l'érythropoïétine dans le traitement de l'anémie secondaire à l'insuffisance rénale.

L'épuration extrarénale adéquate permet le contrôle des 3/4 des HTA observées au stade terminal de l'urémie, elles sont dites HTA volodépendantes. L'HTA qui résiste ou s'aggrave par la déplétion hydro sodée per dialytique est dite rénine-dépendante et constituait avant l'ère des inhibiteurs de l'enzyme de conversion une indication à la bi néphrectomie chimique (embolisation de deux artères rénales) ou chirurgicale.

Tous les antihypertenseurs peuvent être utilisés en respectant leurs contre-indications respectives et l'ajustement des doses pour certains. Il faut préciser que les IEC peuvent être à l'origine d'hyperkaliémie et d'une aggravation de l'anémie; des réactions d'hypersensibilité en cas d'utilisation des dialyseurs dont la membrane est constituée de polyacrylonitrile ont été aussi rapportées.

3.3. HYPERTENSION APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE :

Une HTA peut apparaître ou s'aggraver dans les suites précoces de la transplantation rénale, elle peut être due à :

- une tubulonéphrite aiguë oligo anurique secondaire à une ischémie prolongée.
- un infarctus rénal partiel secondaire à la ligature d'une branche artérielle.
- une réaction de rejet aigu.
- un traitement immunosuppresseur : Corticoïdes, Ciclosporine, Tacrolimus.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

L'apparition secondaire d'une HTA fait discuter :

- une sténose de l'artère du greffon
- une récurrence de la néphropathie initiale
- une néphropathie glomérulaire de novo
- une réaction de rejet chronique
- une toxicité médicamenteuse : Corticoïdes – Ciclosporine, Tacrolimus

3.4. TUMEUR A RÉNINE :

est une tumeur rare responsable d'une HTA sévère associée à un syndrome polyuropolydipsique. Sur le plan biologique, l'hypokaliémie est constante et s'associe à un hyper-réninisme non freinable et la pro-rénine est élevée.

Le diagnostic est rendu plus aisé grâce à l'apport de l'imagerie médicale (Scanner + IRM) ; il s'agit d'une tumeur qui est souvent de petite taille et siège au niveau de la corticale. Sur le plan histologique, la tumeur intéresse l'appareil juxtaglomérulaire ; les cellules tumorales fixent la rénine marquée et ne présentent pas des signes de malignité.

Des tumeurs malignes rénales ou extra rénales peuvent être à l'origine d'une sécrétion de rénine qui explique l'HTA observée au cours de l'évolution de certains cancers comme le carcinome à cellules claires, la tumeur de Wilms, le cancer de l'ovaire, le cancer pulmonaire à petites cellules et l'hémangiopéricytome de l'orbite.

CONCLUSION

Le rein constitue une plaque tournante dans la régulation de la pression artérielle.

La plupart des maladies rénales peuvent se compliquer d'une hypertension artérielle dont la fréquence est variable selon la nature anatomoclinique de la néphropathie et de son stade évolutif ; le rein peut être aussi la victime d'une hypertension artérielle, quelle que soit son origine surtout quand elle est méconnue ou mal contrôlée.

C'est dire l'intérêt d'une analyse rigoureuse des données cliniques et paracliniques pour l'identification d'une HTA d'origine rénale ; cette démarche doit déboucher sur une intervention thérapeutique visant, outre l'équilibre tensionnel, la préservation du capital néphronique.

EVALUATION FORMATIVE

1. Parmi les propositions suivantes, la (es) quelle(s) est (sont) vraie(s)

- l'hypertension artérielle (HTA) peut être une circonstance de découverte d'une néphropathie chronique VRAI FAUX
- l'HTA est fréquente au cours de l'amylose rénale
- l'HTA est rare au cours de la phase d'état d'une glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse VRAI FAUX
- l'HTA mal contrôlée qui aggrave l'évolution des néphropathies chroniques vers l'insuffisance rénale. VRAI FAUX
- l'HTA est plus fréquente et plus sévère en cas de néphropathie glomérulaire chronique qu'en cas de néphropathie interstitielle VRAI FAUX

2. Parmi les pathologies rénales suivantes, la (les) quelle(s) peut (vent) être responsable(s) d'une HTA curable par un geste chirurgical ou par une angioplastie :

- glomérulonéphrite membrano-proliférative VRAI FAUX
- hypoplasie rénale segmentaire VRAI FAUX
- sténose fibro-dysplasique du tronc de l'artère rénale VRAI FAUX
- tumeur à rénine VRAI FAUX
- microangiopathie thrombotique VRAI FAUX
- polykystose rénale VRAI FAUX
- la glomérulonéphrite aiguë VRAI FAUX
- syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes VRAI FAUX
- la polykystose rénale VRAI FAUX
- la pyélonéphrite aiguë VRAI FAUX
- la nécrose tubulaire aiguë VRAI FAUX
- glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse VRAI FAUX
- la pyélonéphrite aiguë VRAI FAUX
- l'amylose rénale VRAI FAUX

3. Établir succinctement la démarche à entreprendre pour confirmer le diagnostic d'une hypertension artérielle réno-vasculaire chez un jeune homme âgé de 19 ans, pesant 62 kg pour une taille de 1,71 m et ayant une fonction rénale normale.

4. Parmi les éléments suivants le (les) quel (s) est (sont) en faveur du diagnostic d'HTA maligne :

- une pression artérielle diastolique supérieure à 120 mm Hg VRAI FAUX
- des convulsions itératives VRAI FAUX
- une créatinine normale et stable VRAI FAUX
- une anémie d'apparition récente VRAI FAUX
- une insuffisance rénale d'aggravation rapide VRAI FAUX

5. Devant une sténose de l'artère rénale, parmi les arguments suivants le (s) quel(s) est (sont) en faveur de la responsabilité de la sténose dans l'hypertension artérielle ?

- une pression artérielle diastolique supérieure à 120 mmHg VRAI FAUX
- une insuffisance rénale modérée VRAI FAUX
- une rénine périphérique élevée VRAI FAUX
- une sécrétion de rénine plus élevée du côté de la sténose (veine rénale) VRAI FAUX
- une sécrétion de rénine plus élevée du côté sain (veine rénale) VRAI FAUX
- un retard d'excrétion du produit de contraste à l'urographie intraveineuse VRAI FAUX
- des modifications du néphrogramme isotopique à la scintigraphie après Captopril (diminution et retard du pic de fixation du traceur, ralentissement de l'élimination du traceur) VRAI FAUX

6. L'hypertension artérielle rénovasculaire doit être suspectée devant :

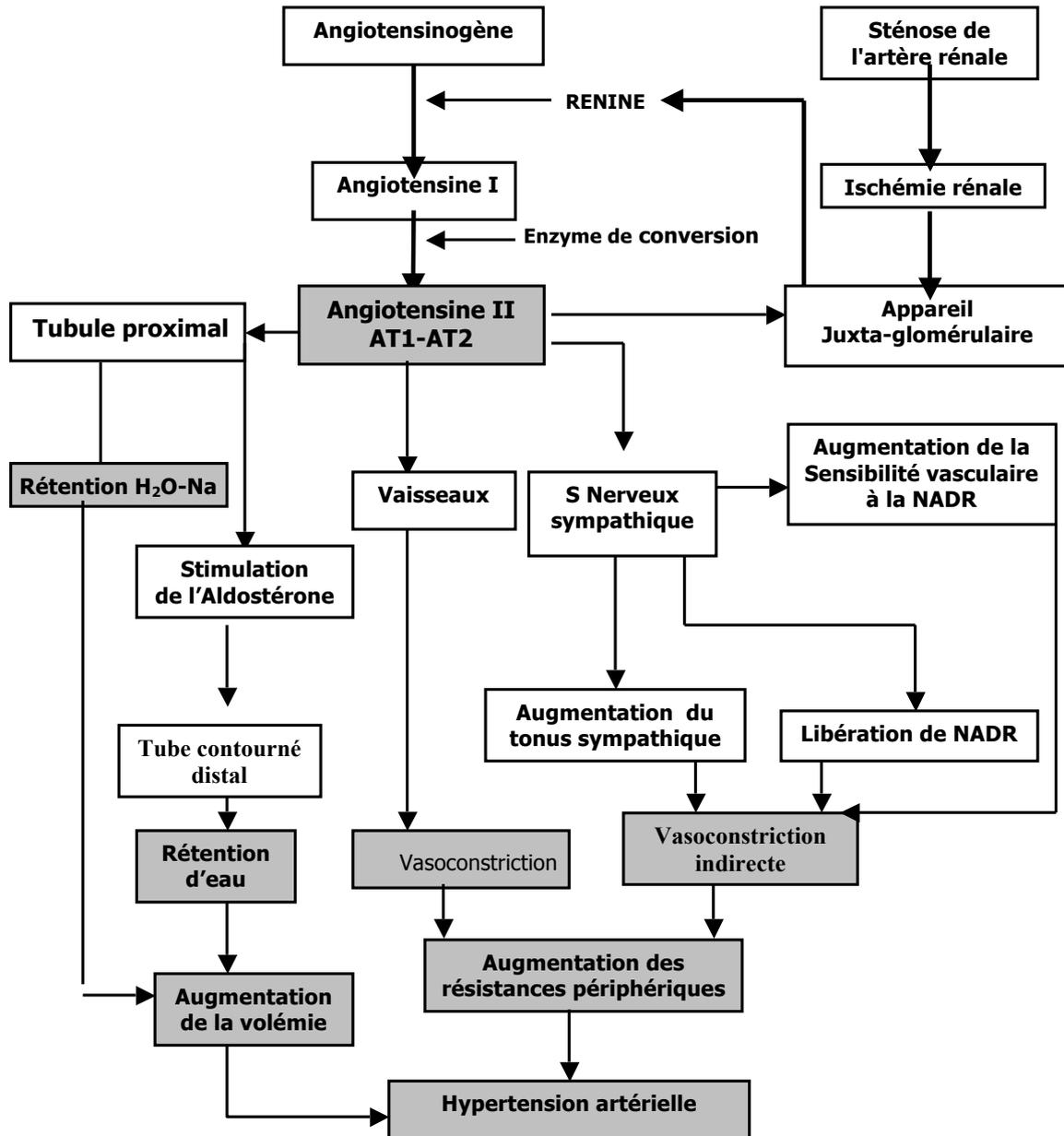
- la survenue brutale de l'hypertension artérielle VRAI FAUX
- une insuffisance rénale VRAI FAUX
- la survenue d'une HTA sévère et résistante au traitement VRAI FAUX
- l'existence d'un souffle lombo abdominal VRAI FAUX
- l'existence d'œdèmes des membres inférieurs avec hématurie VRAI FAUX
- un gros rein palpable VRAI FAUX
- une protéinurie massive responsable d'un syndrome néphrotique VRAI FAUX
- une asymétrie de la taille des reins à l'échographie VRAI FAUX
- la survenue d'une HTA chez un sujet jeune de moins de 25 ans VRAI FAUX

7. En cas d'hypertension artérielle, parmi les moyens thérapeutiques suivantes, lequel(s) est (sont) (s) à éviter chez un adulte atteint d'hypertension artérielle rattachée à une polykystose rénale autosomique dominante et ayant une fonction rénale normale :

- inhibiteurs calciques VRAI FAUX
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion VRAI FAUX
- diurétiques de l'anse VRAI FAUX
- alpha bloquants VRAI FAUX
- anti hypertenseurs centraux VRAI FAUX
- régime sans sel strict VRAI FAUX

ANNEXES

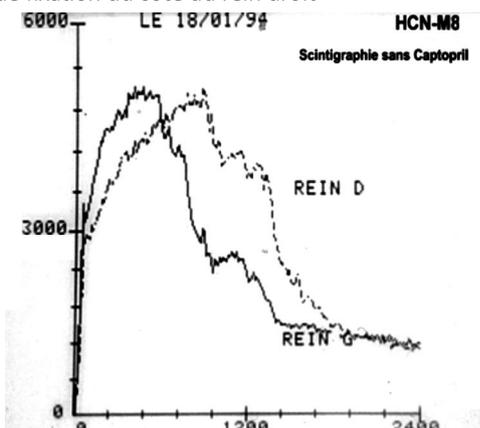
ANNEXE 1 : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉNO-VASCULAIRE



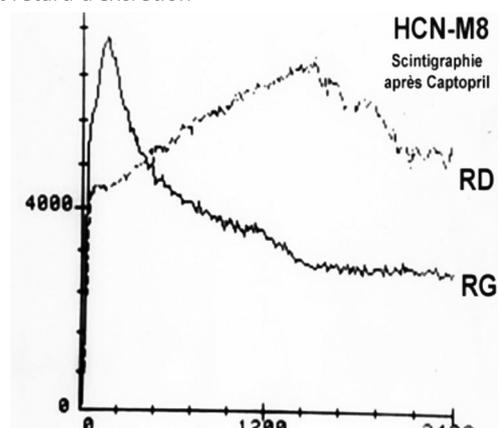
ANNEXE 2A : SCINTIGRAPHIE RÉNALE AU COURS D'UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE PAR STÉNOSE DE L'ARTÈRE RÉNALE DROITE

Avant Captopril:

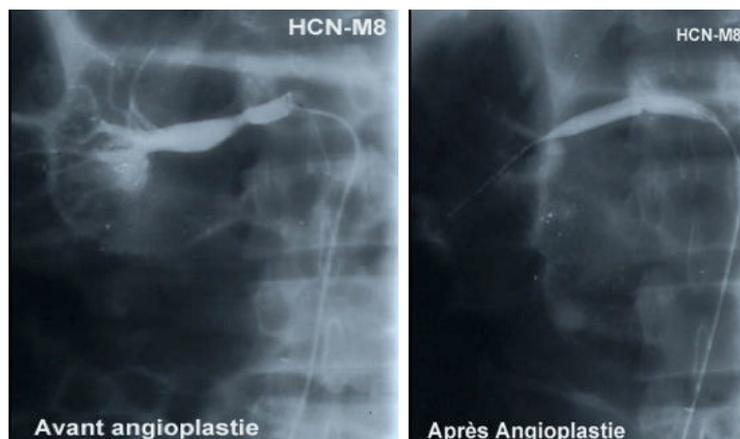
retard de fixation du côté du rein droit



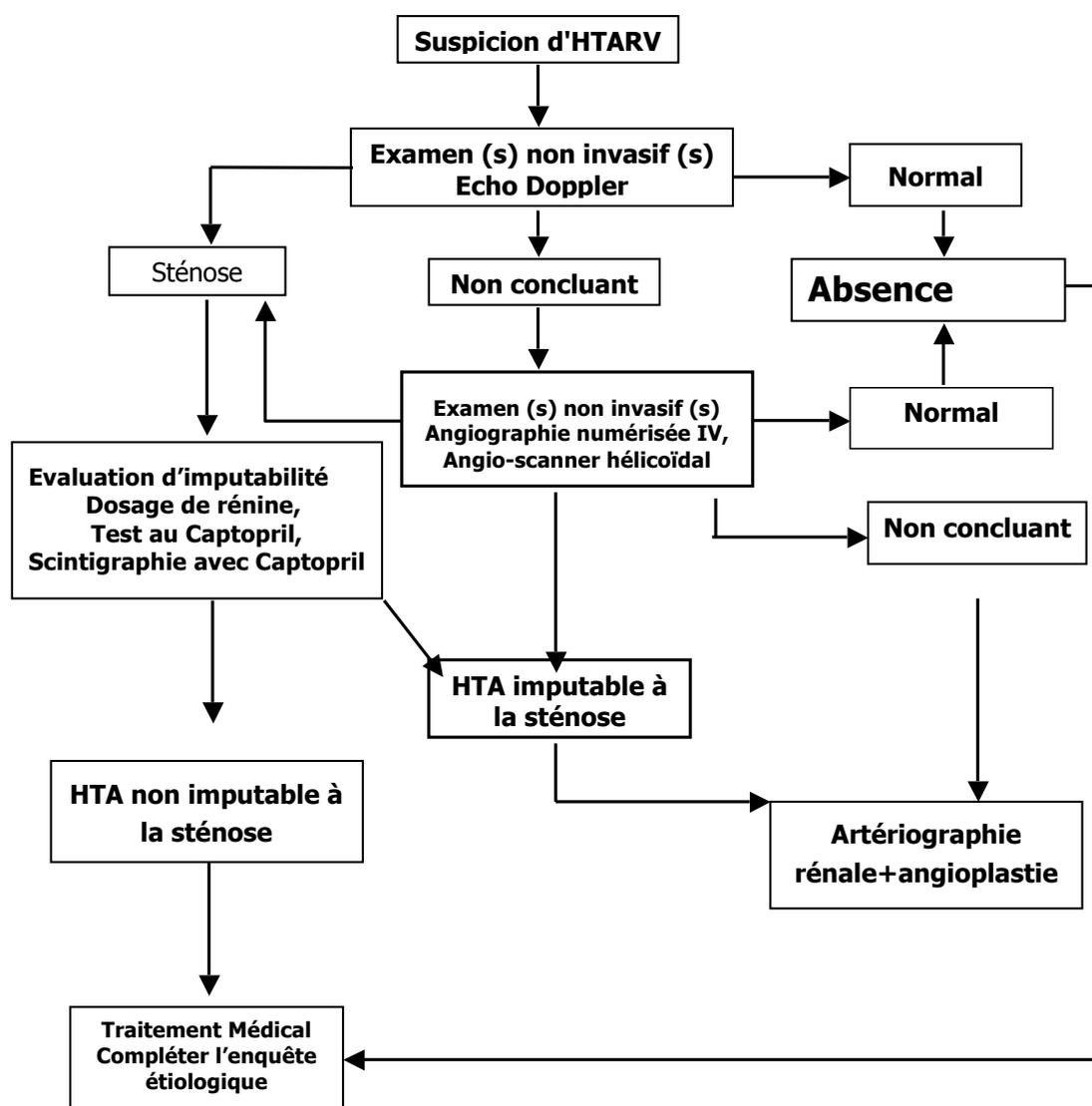
Après Captopril : retard de fixation plus marqué du traceur et retard d'excrétion



ANNEXE 2 B : ARTÉRIOGRAPHIE RÉNALE STÉNOSE DE L'ARTÈRE RÉNALE DROITE AVANT ET APRÈS ANGIOPLASTIE



ANNEXE 3 : ALGORITHME PROPOSÉ EN CAS DE SUSPICION D'HYPERTENSION ARTÉRIELLE RÉNO-VASCULAIRE (HTARV)



L'INSUFFISANCE RENALE AIGUE (IRA)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Définir l'IRA.
- 2- Citer les 3 classes d'IRA.
- 3- Connaître les complications pouvant mettre en jeu le pronostic vital.
- 4- Expliquer les mécanismes physiopathologiques de l'IRA fonctionnelle et organique.
- 5- Citer les particularités biologiques des IRA fonctionnelles et organiques.
- 6- Citer les causes des IRA fonctionnelles.
- 7- Citer les causes de la nécrose tubulaire aiguë.
- 8- Connaître l'évolution de la nécrose tubulaire aiguë.
- 9- Connaître le traitement symptomatique de l'IRA organique.
- 10- Citer les indications de la dialyse en urgence.

Connaissances prérequis

Sont considérés pré-requis : l'examen clinique et les examens complémentaires en néphrologie, les troubles hydro-électrolytiques et acido-basiques.

I. DÉFINITION – GÉNÉRALITÉS

- L'insuffisance rénale aiguë (IRA) se définit par une diminution de la filtration glomérulaire responsable d'un syndrome d'urémie aiguë, de constitution brutale en quelques heures à quelques jours ou rapidement progressive en quelques semaines.
- L'IRA peut survenir chez un sujet à fonction rénale antérieure normale ou altérée.
- La caractéristique principale de l'IRA est sa réversibilité potentielle spontanément ou sous l'effet du traitement
- Il existe 3 types d'IRA : obstructive, fonctionnelle et organique.
- L'IRA est une urgence médicale diagnostique et thérapeutique du fait des perturbations hydro-électrolytiques et métaboliques qui menacent la vie du patient.
- L'IRA peut être oligoanurique ou à diurèse conservée.
- La survenue d'une IRA impose :
 - L'appréciation de la gravité immédiate en fonction de laquelle le patient doit être hospitalisé dans un milieu spécialisé disposant des techniques d'épuration extrarénale (EER).
 - La recherche d'une étiologie d'une façon stéréotypée
 - La mise en œuvre des mesures thérapeutiques symptomatiques et étiologiques adaptées.
- Autrefois, les causes les plus fréquentes étaient les causes obstétricales et chirurgicales et actuellement, ce sont les causes médicamenteuses et iatrogènes qui sont les plus fréquentes d'où l'intérêt de la prévention.
- Malgré de réels progrès réalisés tant dans les connaissances physiopathologiques que dans la réanimation et les techniques d'épuration extra rénale, le pronostic global reste sombre, car il dépend de l'âge, du terrain et de la défaillance multiviscérale associée.

II. DIAGNOSTIC DE L'IRA

DIAGNOSTIC DE L'INSUFFISANCE RÉNALE :

Il est facile, se fait sur la constatation d'une élévation de l'azotémie et/ou de la créatininémie. Les circonstances de découverte de cette insuffisance rénale sont :

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

- Anurie ou oligoanurie.
- Systématique lors d'un bilan de surveillance par exemple en post opératoire. Il existe des biomarqueurs précoces qui sont la Cystatine C sanguine, la Neutrophil Gelatinase Associated Lipoprotein ou NGAL sanguin et urinaire et le Kidney Injury Molecule 1 (KIM-1).
- Ou à la suite de la constatation d'un signe de **l'urémie aiguë** :

• MANIFESTATIONS BIOLOGIQUES :

Rétention azotée

- ↗ Azotémie
- ↗ Créatininémie
- ↗ Uricémie

Troubles hydroélectrolytiques

- ↗ Kaliémie
- ↓ Natrémie (si ↗ apport hydrique)
- ↗ Chlorémie (si perte digestive)
- Hyperhydratation intracellulaire
- Hyperhydratation extracellulaire

Troubles acido-basiques

Acidose métabolique

• MANIFESTATIONS CLINIQUES

- Oligurie, anurie
- Digestifs : nausées, vomissements, hémorragies digestives
- Respiratoires : hyperventilation (acidose, OAP)
- Cardiovasculaires : hypotension artérielle, troubles du rythme par dyskaliémie.
- Neurologiques : convulsions, coma (désordres hydroélectrolytiques).
- Hématologiques : anémie (saignement, hémolyse)

DIAGNOSTIC DU CARACTÈRE AIGU

Le diagnostic du caractère aigu repose sur la constatation récente d'une augmentation franche de la créatinine plasmatique de 1,5 fois par rapport à la créatinine de base ou d'une diminution de 25 % du débit de filtration glomérulaire ou d'une diminution de la diurèse <0,5 ml/kg/h sur 6 heures selon la classification de RIFLE.

LES CRITÈRES RIFLE d'IRA

	Créatinine / DFG	Diurèse
Risk	↑ Créat > 1,5 Créat base ou ↓ DFG > 25%	Diurèse < 0,5 ml /Kg/ h sur 6 h
Injury	↑ Créat > 2 Créat base ou ↓ DFG > 50%	Diurèse < 0,5 ml /Kg/ h sur 12 h
Failure	↑ Créat > 3 Créat base ou ↓ DFG > 75%	Diurèse < 0,3 ml /Kg/ h sur 12 h ou Anurie sur 24 h
Loss	↑ Créat > 4 semaines	
ESRD	IRC Terminale – Dialyse > 3 mois	

Donc le caractère aigu est facile à prouver lorsqu'on dispose dans les 3 mois précédents d'une valeur de la fonction rénale. Sinon certains signes orientent vers leur présence ou leur absence vers le caractère aigu de l'IR :

- L'existence de reins de taille normale avec une bonne différenciation corticosinusale (en dehors du diabète, du myélome, de la polykystose rénale et de l'amylose rénale où les reins sont de taille normale à un stade avancé de l'IR)
- L'absence d'anémie sauf en cas d'hémolyse ou d'hémorragie
- Absence de troubles phosphocalciques hypocalcémie et hyperphosphorémie sauf en cas de pancréatite aiguë ou de rhabdomyolyse

• DIAGNOSTIC DE GRAVITÉ

1. Dyskaliémie

- Le type de dyskaliémie est variable selon le mécanisme de l'IRA
- L'ionogramme doit être fait sans garrot et acheminé rapidement au laboratoire.
- Elle sera surveillée par des ionogrammes et des électrocardiogrammes répétés.

a. L'hyperkaliémie

- Une hyperkaliémie >5 mmol/l est le désordre électrolytique majeur de l'IRA
- Elle est précoce et la plus grave.
- Elle entraîne des troubles myocardiques à expression essentiellement électrocardiographique et des troubles de la musculature striée périphérique se manifestant par des paresthésies.
- Elle constitue un risque vital majeur lorsque son taux atteint ou dépasse 6,5 mEq/L. A lui seul ce taux justifie l'épuration extra rénale en urgence après le début du traitement médical du fait de sa toxicité myocardique majorée par l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'acidose.
- Elle est plus précoce et plus marquée dans les formes oligoanuriques, en cas d'hypercatabolisme, d'hémorragie digestive, d'hémolyse brutale et de rhabdomyolyse. Parfois cette hyperkaliémie est aggravée par les médicaments, les transfusions ou erreur d'apport.
- Son retentissement sera jugé sur des électrocardiogrammes répétés. En présence de signes électriques d'hyperkaliémie, on commence le traitement médical et l'épuration extrarénale est indiquée en urgence.
- Les signes d'hyperkaliémie sont par ordre d'apparition :
 - Une onde T ample, pointue et symétrique
 - Un élargissement de l'espace PR
 - Un élargissement du QRS
 - Un bloc auriculo-ventriculaire partiel ou complet
 - Un trouble du rythme auriculo-ventriculaire et intra ventriculaire

b. Hypokaliémie

- Une hypokaliémie peut se voir en cas de vomissements importants, diarrhée, apports excessifs de diurétiques de l'anse et en cas d'aspiration digestive.
- Les signes électriques de l'hypokaliémie sont par ordre d'apparition :
 - Un aplatissement de l'onde T
 - L'apparition de l'onde U conduisant à un faux allongement de QT
 - Si l'hypokaliémie est sévère apparaîtra un trouble du rythme supra ventriculaire.

2. Acidose métabolique

- Elle est caractérisée par une acidémie pH sanguin < 7,38 et $\text{HCO}_3^- < 22$
- Le trou anionique $\text{TA} = [\text{Na}^+ + \text{K}^+] - [\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-]$ est augmenté >16
- Elle se manifeste cliniquement par une dyspnée régulière, ample et profonde type Kussmaull.
- Sa gravité sera appréciée par la gazométrie qui en l'absence d'atteinte pulmonaire montre une hypocapnie avec une PaO_2 normale, voire augmentée (voir cours troubles acido-basiques).

3. Troubles de l'hydratation

- Ils sont variables selon le mécanisme de l'IRA
- Hyperhydratation globale avec des signes d'hyperhydratation intra et extra cellulaire. Le risque majeur est l'œdème aigu du poumon et l'œdème cérébral.
- La déshydratation extra cellulaire se voit dans les pertes hydrolytiques non compensées.

4. Troubles digestifs

Ils sont à type d'anorexie, nausées et vomissements sont liés le plus souvent à l'hyperhydratation intracellulaire et à l'urémie.

L'hémorragie digestive constitue une complication redoutable de l'insuffisance rénale aiguë devenue rare depuis l'utilisation systématique des. Il faut la prévenir par les inhibiteurs de la pompe à protons ou les anti H2 et l'épuration extra rénale prophylactique dès que le taux de l'azotémie dépasse 30 mmol/l.

III. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Il repose sur les éléments de :

- l'interrogatoire : précisera les circonstances de découverte, les antécédents, la prise éventuelle de toxiques, de médicaments néphrotoxiques, l'exposition aux produits de contraste iodés ou la survenue d'un syndrome infectieux récent.
- L'examen physique qui doit être complet appréciant surtout l'état d'hydratation, l'état hémodynamique (PA et pouls), l'examen cardiopulmonaire, abdominal et neurologique.

- La biologie sanguine et urinaire, la radiologie notamment l'AUSP et l'échographie rénale et éventuellement l'histologie rénale.

Ce bilan étiologique nous permettra de classer les IRA en :

- Obstructive ou post rénale.
- Fonctionnelle ou pré rénale.
- Organique ou intra rénale.

IV. IRA OBSTRUCTIVE

A. DÉFINITION

Elle traduit un gène plus ou moins complet au drainage des urines, due à un obstacle intrinsèque ou extrinsèque des voies excrétrices rénales qui est bilatéral ou unilatéral sur rein unique anatomique ou fonctionnel.

B. PHYSIOPATHOLOGIE

La présence d'un obstacle sur des voies urinaires est responsable d'une augmentation des pressions urétérales et pyélocalicielles à l'origine d'une hyperpression intratubulaire contrariée par une augmentation du FSR. Il en résulte une FG maintenue normale. Dans ce cas, si l'obstacle est levé, la réversibilité est rapide.

Par contre, si l'obstacle se prolonge, l'hyperpression intratubulaire sera responsable de modifications hémodynamiques glomérulaires avec vasoconstriction de l'artéiole afférente diminuant ainsi le FSR et donc la FG et dans ce cas la récupération est inversement liée à la durée de l'obstacle.

Les perturbations rénales qu'on observe après une obstruction complète et bilatérale sur les voies urinaires sont représentées sur le tableau suivant :

	Phase précoce (3 - 5 H)	Phase tardive (> 24 H)
Flux sanguin rénal	↑	↓
Pressions intra tubulaires	↑↑	↑
Filtration glomérulaire	Normale	↓
Evolution après levée d'obstacle	Réversibilité rapide	Récupération variable : d'autant plus lente et incomplète que l'obstacle a été prolongé

C. DIAGNOSTIC POSITIF

1. ANAMNÈSE

A la recherche de :

- Antécédents urologiques à type de lithiase urinaire, goutte, prise de médicament uricoéliminateur, tumeur pelvienne, néphrectomie, chimiothérapie ou radiothérapie récente.
- Symptomatologie fonctionnelle à type de douleurs pelviennes ou lombaires, coliques néphrétiques, diurèse à éclipse ou intermittente ou une hématurie macroscopique
- Recherche d'une anurie souvent brutale et précédée d'hématurie macroscopique et de douleur lombaire à type de coliques néphrétiques.

2. EXAMEN PHYSIQUE

- Douleur à la palpation des fosses lombaires
- Recherche d'un globe vésical
- Les touchers pelviens sont systématiques à la recherche d'une hypertrophie de la prostate et l'aspect du plancher vésical chez l'homme ou d'une tumeur pelvienne à l'origine d'un blindage du petit bassin chez la femme.

-3. EXAMENS RADIOLOGIQUES

- L'AUSP peut montrer 2 reins de taille normale ou augmentée et/ou des lithiases radio-opaques.
- L'échographie rénale est l'exploration de choix. Elle permet de rechercher 2 gros reins avec un index parenchymateux conservé et une dilatation bilatérale des cavités pyélocalicielles. Elle peut mettre en évidence un calcul même s'il est radiotransparent.

D. ÉTIOLOGIES

Toutes les causes d'obstruction ou de compression des voies urinaires peuvent entraîner une IRA lorsqu'elles sont bilatérales ou sur rein unique organique ou fonctionnel. L'obstacle peut être :

- Obstacle intraluminal : lithiases rénales, caillot, nécrose papillaire
- Obstacle pariétal : néoplasie urothéliale, sténose urétérale post radique, tumeur vésicale infiltrante
- Obstacle extrinsèque compressif : tumeur prostatique, utérine, colorectale ou fibrose rétro-péritonéale (diurèse à éclipse).

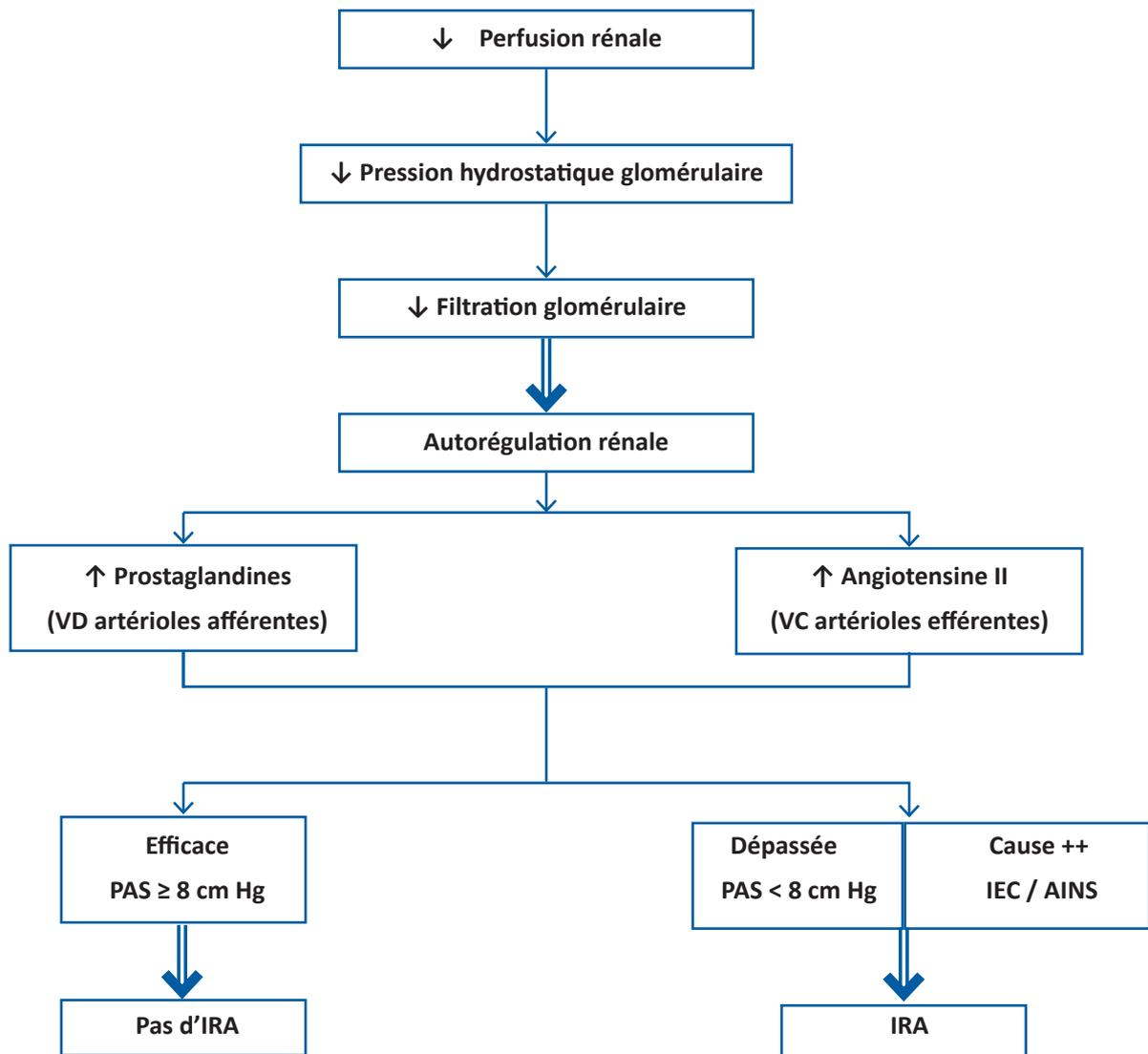
V. IRA FONCTIONNELLE

A. DÉFINITION

Elle traduit une hypo perfusion rénale sans atteinte lésionnelle des reins. Elle est par définition réversible, mais si elle se prolonge, elle pourrait évoluer vers la NTA post-ischémique.

A. PHYSIOPATHOLOGIE

Une hypoperfusion rénale suite à un état de choc, hypovolémie ou une modification de l'hémodynamique intra rénale entraîne une diminution de la pression hydrostatique glomérulaire et donc une diminution de la filtration glomérulaire. Il en résulte une modification de l'autorégulation intra rénale pour maintenir une filtration glomérulaire satisfaisante par une vasodilatation des artéioles afférentes par les prostaglandines et une vasoconstriction des artéioles efférentes par l'Angiotensine II. Si cette autorégulation est efficace avec une PA systolique ≥ 8 cm/Hg, on n'a pas d'IRA fonctionnelle. Si cette autorégulation est dépassée avec une PA systolique < 8 cmHg particulièrement lors de l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui inhibent les prostaglandines ou les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARAII) qui entraînent une diminution des taux de l'angiotensine II, une IRA fonctionnelle apparaît.



C. DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic de l'IRA fonctionnelle repose sur l'anamnèse, l'examen physique et la biologie.

1. ANAMNÈSE

- Précise les circonstances favorissantes : pertes digestives ou urinaires, fièvre, brûlures, état de choc et les traitements diurétiques, laxatifs, IEC, ARAII, AINS.
- Terrain : âge, état vasculaire, diabète.

2. SIGNES PHYSIQUES

- Les cas simples, tous les éléments sont concordants : il existe des signes de déshydratation extracellulaire avec une perte de poids, une hypotension artérielle avec hypotension orthostatique, une tachycardie, un pli cutané paresseux et une hypotonie des globes oculaires.
- Une oligurie pourrait exister si les pertes sont extrarénales.
- On recherchera également les signes d'insuffisance cardiaque droite ou d'hypertension portale.

3. BIOLOGIE

- L'augmentation de l'urée sanguine est proportionnellement plus élevée que celle de la créatinémie (normalement urée=0,045 créat). Ceci est expliqué par une réabsorption de l'urée qui suit la réabsorption du NaCl et de l'eau sous l'effet de l'angiotensine II au niveau du tube contourné proximal. La créatinine n'étant pas réabsorbée.
- Les dosages urinaires et plasmatiques confirment le diagnostic d'IRA fonctionnelle. Ces dosages perdent leur intérêt si le malade est sous diurétique ou s'il existe une néphropathie sous-jacente.
- Le rapport Na^+/K^+ urinaire est < 1 témoin de l'hyperaldostérionisme secondaire
- Les urines sont très concentrées riches en urée et en osmoles :
Urée urinaire / Urée plasmatique > 10 et osmolarité > 500 mosm/l (annexe 4)

D. ÉTIOLOGIES

Ce sont les désordres circulatoires aigus qui ont en commun une hypoperfusion du rein.

- 1. États de choc** : cardiogénique, hémorragique, septique, anaphylactique ou surdosage en antihypertenseurs.
- 2. Déshydratation extracellulaire** : les pertes peuvent être digestives (vomissements, diarrhée, aspiration digestive, fistule digestive), cutanées (brûlures) ou rénales (diurétiques, polyurie osmotique au cours du diabète, syndrome de levée d'obstacle, néphropathie interstitielle traitée par restriction sodée et diurétiques).
- 3. Hyperhydratation extracellulaire avec hypovolémie efficace** : insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique et cirrhose hépatique.
- 4. Perturbation de l'hémodynamique intra rénale** : utilisation des AINS et/ou des IEC, des antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II ou la ciclosporine sur un terrain prédisposé : sujets âgés, diabétiques, hypovolémiques.

VI. IRA ORGANIQUE

Elle traduit une atteinte lésionnelle aiguë des structures rénales parenchymateuses. Dans près de 80 % des cas, il s'agit de lésions tubulaires, mieux connues sous le nom de nécrose tubulaire aiguë (NTA). Dans les 20 % des cas restants, ces lésions touchent l'interstitium, les glomérules ou les vaisseaux.

A. NÉCROSE TUBULAIRE AIGUË (NTA)

C'est une entité anatomo-clinique si remarquable que son individualisation définitive, entre 1940 et 1950, a marqué le début de la néphrologie clinique moderne.

C'est pour le traitement de cette entité qu'a été inventée l'épuration extra rénale.

C'est la conséquence d'une agression ischémique ou toxique des cellules épithéliales tubulaires.

1. ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

- Macroscopiquement, les reins sont augmentés de volume, la corticale est pâle, la médullaire présente des zones plus foncées d'aspect congestif.
- En microscopie optique, on observe au niveau des tubes les différents stades de la mort cellulaire (gonflement, nécrose) et de régénérescence (mitoses). Les cellules aplaties donnent un aspect caractéristique de dilatation de la lumière tubulaire dans laquelle on observe la présence des débris cellulaires et des cylindres protéiques. Il peut y exister un œdème et infiltrat interstitiel. Les glomérules et les vaisseaux sont normaux.

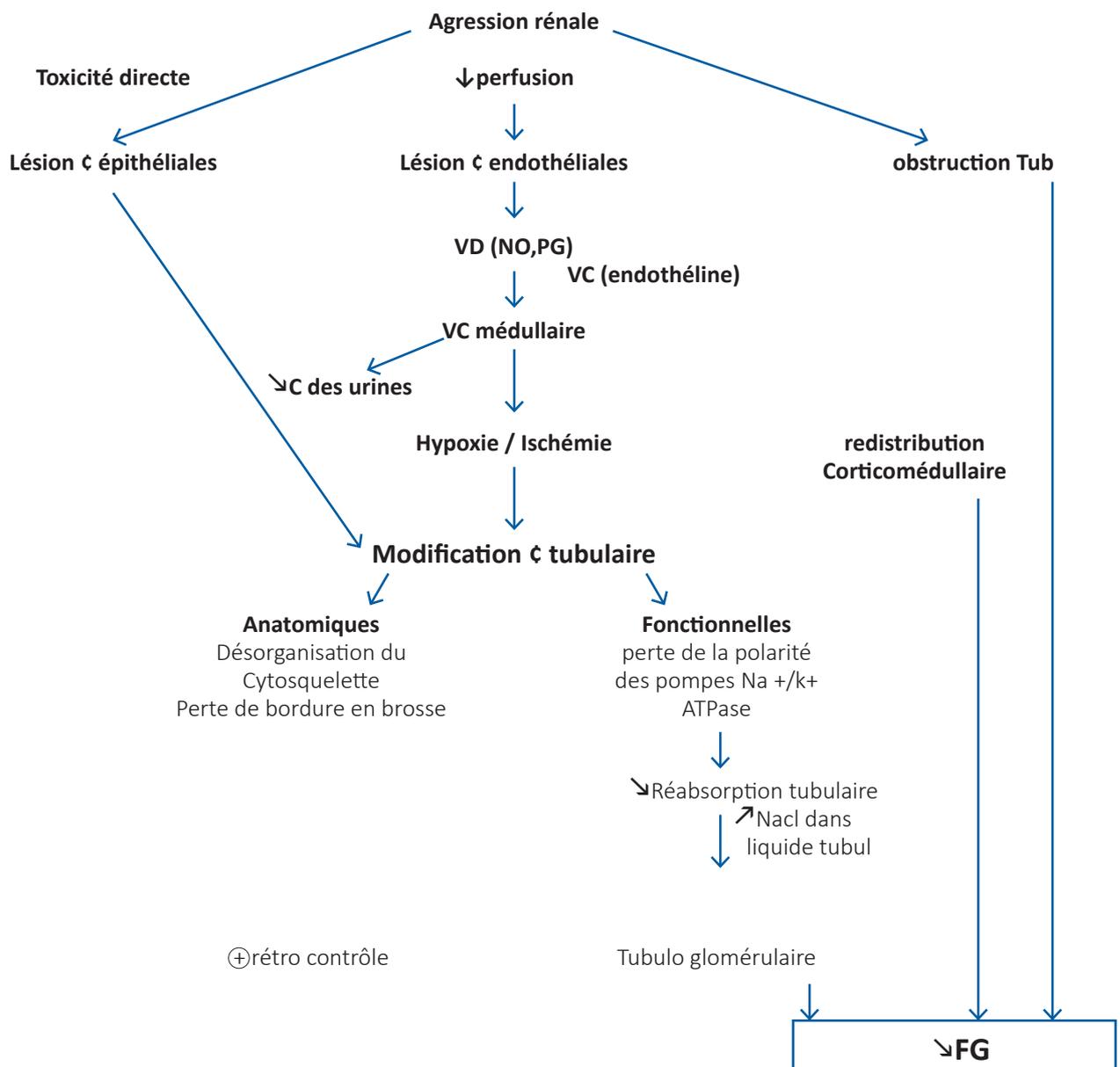
2. PHYSIOPATHOLOGIE

L'agression rénale par une toxicité directe sur les cellules épithéliales, une hypo perfusion rénale secondaire aux différentes étiologies de l'IRA fonctionnelle et/ ou l'obstruction tubulaire entraîne une NTA par diminution de la filtration glomérulaire.

Les lésions des cellules épithéliales entraînent des modifications anatomiques avec désorganisation du cytosquelette et perte de la bordure en brosse et fonctionnelles par une perte de la polarité des pompes Na^+/K^+ ATPase au niveau apical et basolatéral des cellules tubulaires.

Les lésions des cellules endothéliales sont à l'origine d'une altération du tonus artériel avec diminution des substances vasodilatatrice qui est le monoxyde d'azote (NO) par une perte de la fonction de la NO synthase et de la prostaglandine et une augmentation des substances vasoconstrictrice en particulier l'endothéline. Ceci entraîne une altération de la microcirculation rénale et de l'oxygénation de la médullaire puisque la vascularisation du néphron privilégie la corticale. La vasoconstriction médullaire entraîne d'une part une diminution de la concentration des urines et d'autre part des lésions d'hypoxie/ischémie responsables de modifications anatomiques et fonctionnelles des cellules tubulaires déjà décrites. Les modifications fonctionnelles des cellules tubulaires entraînent une diminution de la réabsorption tubulaire et donc une augmentation du chlore dans le fluide tubulaire responsable d'une vasoconstriction de la l'artériole afférente du glomérule et donc d'une diminution de la filtration glomérulaire.

L'obstruction tubulaire entraîne une hyperpression intratubulaire en amont de l'obstacle responsable de modifications hémodynamiques glomérulaires avec vasoconstriction de l'artériole afférente diminuant ainsi le FSR et donc la FG.



VC : Vasoconstriction, VD : Vasodilatation, tub : tubulaire,   : Cellule, FG : filtration glomérulaire, C : concentration,

3. EUDE CLINIQUE:

a. Circonstances de découverte

À côté des circonstances de découverte de l'IRA qui sont une augmentation de la créatinine ou l'urée sanguines par rapport aux valeurs de base ou une réduction de la diurèse) ou bien un signe d'urémie aiguë

b. Terrain

Le terrain est particulier. Il s'agit d'une hospitalisation en milieu chirurgical ou obstétrical, une prise de médicaments néphrotoxiques, une exposition à un agent toxique tels que les produits de contraste iodés (PCI) ou un traumatisme récent.

c. Manifestations clinico-biologiques

L'évolution de la forme oligoanurique se fait classiquement en 4 phases :

- *Phase initiale (ou d'agression)*

Elle dure 24 à 48 heures. Les signes cliniques sont ceux de la maladie causale qui est le plus souvent grave par elle-même.

- *Phase d'urémie confirmée (ou oligoanurique)*

- Signes cliniques : L'examen des urines montre une anurie définie par une diurèse <300 ml/24 h ou une oligurie définie par une diurèse <500ml/24h évidents et attirent l'attention. La diurèse est parfois conservée en cas d'utilisation précoce et à forte dose des diurétiques de l'anse (Furosémide) facilitant ainsi les apports nutritionnels et la réanimation sans améliorer le pronostic. L'examen aux bandelettes urinaires ne trouve pas de protéinurie ni d'hématurie. De même, la pression artérielle est normale et les œdèmes sont absents sauf excès d'apport par voie orale ou erreur thérapeutique. Dans tous les cas l'examen clinique doit être complet en particulier à la recherche de signes extrarénaux absents dans ce type de description et des conséquences de l'urémie aiguë déjà traitées.

- Signes biologiques : au niveau des urines : la protéinurie de 24 h est nulle, l'ionogramme montre une augmentation de la natriurèse > 40 mmol/l avec un rapport Na/K U>1. Il existe une augmentation de la FENA>2 %, une osmolarité urinaire < 350 mosmol/l). Le rapport Urée urinaire / Urée plasmatique < 10 et créat U/ créat P<20 témoignant de l'origine organique de l'IRA (annexe).

- C'est la phase au cours de laquelle on redoute le plus de complications nécessitant parfois l'EER. C'est pourquoi, on doit hospitaliser les patients dans un milieu spécialisé disposant des techniques d'EER, afin de prévenir les complications en rapport avec l'urémie aiguë et préconiser une EER régulière dite préventive dont les objectifs sont :

- Ultrafiltration régulière afin de pouvoir alimenter les patients et prévenir la dénutrition et l'infection.

- Kaliémie < 4,5 mmol/l

- HCO₃⁻ > 20 mmol/l

- Urée sanguine < 20 mmol/l

- Cette phase dure 5 à 21 jours et la ponction-biopsie rénale (PBR) est inutile devant cette forme typique. Si l'anurie dépasse les 3 à 4 semaines, la PBR s'impose. Les indications de la PBR au cours de la NTA sont précocement, la présence d'anomalies urinaires aux bandelettes réactives (protéinurie, hématurie), présence de signes extra rénaux orientant vers une maladie générale et des circonstances étiologiques confuses ou absentes et secondairement en l'absence de reprise de la diurèse ou de récupération de la fonction rénale dans les délais habituels de 3-4 semaines.

- *Phase de récupération (ou de reprise de la diurèse)*

La diurèse augmente progressivement de 100 à 300 ml/j pour atteindre 1 à 2 litres en 1 semaine.

Il n'existe pas de parallélisme entre l'augmentation de la diurèse et la diminution de l'urée et la créatinine plasmatiques qui continuent à s'élever au cours des premiers jours de la reprise de la diurèse, puis elles reviennent progressivement à la normale.

Cette phase peut s'accompagner d'une polyurie osmotique et d'une hypokaliémie qu'il faut compenser.

- *Phase de convalescence (ou de guérison) :*

La normalisation de la fonction rénale peut se prolonger sur plusieurs semaines 3 -4 semaines. Le pronostic rénal est excellent avec restitution « Ad Integrum » du parenchyme rénal. Mais le pronostic vital est mauvais avec une mortalité observée dans 21-70 % des cas, principalement liée à l'âge avancé, au terrain, à la maladie causale et aux défaillances multiviscérales.

4. ÉTIOLOGIES

a. ischémie rénale

- Toutes les causes d'IRA fonctionnelle prolongée. Une IRA fonctionnelle non traitée à temps évolue vers la NTA.

- Chirurgie de l'aorte abdominale (surtout clampage sus rénal) ou chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle. Les mécanismes sont multiples chirurgicales via l'activation du système adrénargique, du système rénine angiotensine aldostérone et la sécrétion d'hormone antidiurétique, ischémique du à l'anesthésie et toxique dus à certains médicaments néphrotoxiques.

- Pancréatite aiguë. Les mécanismes impliqués sont multiples et intriqués. Il s'agit essentiellement d'un état de choc hypovolémique par fuite importante de liquide dans la région péri pancréatique et rétro péritonéale, par séquestration des liquides digestifs secondaires à l'iléus paralytique et par l'augmentation de la perméabilité capillaire liée à la libération de kinines. Il peut s'y associer un état de choc septique. L'hyperphosphorémie est précoce, secondaire à la lyse cellulaire et s'accompagne d'une hypocalcémie.
- Coagulation intra vasculaire aiguë. La formation de polymères de fibrine insolubles intra vasculaires peut être responsable de micro thromboses par l'ischémie tissulaire qu'elle entraîne, de même qu'un traitement intempestif par les anti fibrinolytiques, surtout s'il existe une défaillance du système réticuloendothélial tel qu'une hépatopathie ou une grossesse.

b. agents toxiques pour les cellules tubulaires

b1- Produit de contraste iodé : les facteurs de risque sont l'insuffisance rénale chronique préexistante, l'âge avancé > 60 ans, l'hypovolémie sévère, la prise de diurétique, le diabète sucré, le myélome, la prise de médicaments néphrotoxiques concomitants et les injections répétées avec un délai court des produits de contraste iodés.

b2- Médicaments : aminosides++, vancomycine, amphotéricine B, anti-inflammatoires non stéroïdiens, Cisplatine, 5 Fluoro-uracile, Ifosfamide, lithium

b3- Pigments :

Myoglobine dans Rhabdomyolyse aiguë. Cliniquement, il existe des œdèmes et des douleurs musculaires avec émission d'urines foncées (myoglobinurie). Biologiquement, il existe une augmentation des enzymes musculaires (CPK, LDH, Aldolases), une élévation inhabituellement rapide de la kaliémie, phosphorémie et créatininémie et une baisse de la calcémie. Causes : traumatiques (crush syndrome) ou non traumatiques notamment médicamenteuses (hypolipémiants, anesthésiques, neuroleptiques) et virales (grippe, coxackie).

Hémoglobine dans les hémolyses aiguës intravasculaires au cours de l'infection à clostridium perfringens, l'incompatibilité transfusionnelle ABO et médicamenteuse en cas de déficit en G6PD. Les urines sont foncées par l'hémoglobinurie.

b4- Autres : toxiques, solvants organiques, herbicides, métaux lourds

c. Obstruction tubulaire par

- Chaînes légères du myélome multiple
- Cristaux de médicaments : aciclovir, méthotrexate
- Cristaux uratiques : syndrome de lyse tumorale
- Cristaux d'oxalate : éthylène glycol

5. FORMES PARTICULIÈRES

a. NTA à diurèse conservée

Elle se voit particulièrement en cas de NTA toxique. Elle semble être plus fréquente après administration de dose massive et précoce de furosémide. Cette forme a l'avantage d'autoriser des apports en eau et en sodium plus importants, ce qui facilite l'alimentation et la réanimation des patients sans améliorer le pronostic vital.

b. NTA compliquant une IRC préexistante

C'est une forme fréquente observée dans plus de 50 % des cas. L'évolution est comparable à celle de la forme typique. La créatininémie baisse aux chiffres habituels.

c. NTA après transplantation rénale

Elle est souvent à diurèse conservée. Elle se voit lorsque le temps d'ischémie est prolongé ou en cas d'utilisation précoce de ciclosporine ou de Tacrolimus. Elle constitue un diagnostic différentiel du rejet aigu.

B. NÉCROSE CORTICALE

Le contexte étiologique est celui d'une infection généralisée grave (septicémie à bacille Gram négatif ou méningococcie) ou contexte obstétrical avec coagulation intravasculaire disséminée.

Le tableau clinique est compatible à celui d'une NTA, mais sans reprise de la diurèse dans les délais habituels de 3 à 4 semaines.

L'atrophie rénale s'installe rapidement avec apparition précoce de calcifications corticales rénales à l'arbre urinaire sans préparation.

L'artériographie rénale montre un aspect caractéristique en arbre mort du réseau artériel rénal. le diagnostic est posé à la PBR qui montre la disparition des structures rénales corticales, remplacées par un tissu fibreux cicatriciel. Le pronostic dépend de l'étendue de la nécrose, mais il est dans tous les cas mauvais avec persistance d'une insuffisance rénale chronique séquellaire.

C. NÉCROSE PAPILLAIRE

Elle peut être à l'origine d'une IRA si elle est étendue et bilatérale. C'est la conséquence d'une ischémie de la papille. Elle se voit souvent en cas de :

- Pyélonéphrite aiguë par obstacle notamment chez le diabétique.
- Drépanocytose
- Abus d'analgésique ou d'AINS.

Cliniquement, l'anurie est fréquente, il existe des douleurs lombaires intenses associées à une hématurie macroscopique. Le tamisage des urines permet de recueillir des débris de papilles nécrosées dont l'étude cytologique permettra de confirmer le diagnostic.

D. NÉPHRITE INTERSTITIELLE AIGUE

Sa fréquence est estimée à 10 % des IRA. Son début est imprécis, car progressif. La diurèse est souvent conservée. Les étiologies sont :

- Infectieuse.
- Immunoallergique : pénicillines...
- Toxique : glafénine, colimycine, cisplatine, ...
- Métabolique : par précipitation intratubulaire et parfois interstitielle de cristaux d'acide urique et/ou de phosphate de calcium.
- Infiltrative (lymphome, sarcoidose)

Le sédiment urinaire peut montrer une hématurie et une leucocyturie.

Il existe parfois une hyperéosinophilie en cas de cause immunoallergique.

Le diagnostic est retenu par la PBR qui montre un infiltrat interstitiel à PNN, éosinophiles ou lymphocytes selon la cause. Les tubes sont normaux ou légèrement altérés.

E. NÉPHROPATHIES GLOMÉRULAIRES AIGUES

Ils constituent une urgence médicale.

Ils réalisent sur le plan clinico-biologique un syndrome néphritique aigu associant au complet une hématurie, protéinurie, IR, oligurie, HTA et œdèmes.

1. GNA POST INFECTIEUSE

Le diagnostic est évoqué devant un syndrome néphritique aigu survenant 10 à 15 j. après une infection le plus souvent ORL. L'HTA est fréquente et elle est parfois responsable d'une encéphalopathie hypertensive. Il existe constamment une baisse du complément C3 durant la phase aiguë. La PBR montre une prolifération endocapillaire pure exsudative et non suppurative. L'évolution est favorable sous traitement symptomatique.

2. GLOMÉRULONÉPHRITES RAPIDEMENT PROGRESSIVES

Le tableau clinique est celui d'un syndrome néphritique aigu particulier par l'absence ou la discrétion de l'HTA et la dégradation rapide de la fonction rénale en quelques jours à quelques semaines de la fonction rénale. Un tel tableau impose la pratique d'une PBR en urgence qui a un triple intérêt :

- Diagnostic : en montrant l'existence d'une prolifération extracapillaire (croissant).
- Pronostic : plus les croissants sont circonférentiels est diffus et plus le pronostic est mauvais.
- Thérapeutique : en effet, ces glomérulonéphrites nécessitent un traitement étiopathogénique basé sur la corticothérapie ± immunosuppresseurs.

La nature de la fixation en immunofluorescence permet de les classer en 3 catégories :

- Fixation linéaire d'IG et C le long de la MBG : syndrome de Good Pasture.
- Fixation granulaire : causes infectieuses, maladies générales (LES, Cryoglobulinémie mixte de type II, purpura rhumatoïde et GNC à début aigu (maladie de Berger et GNMP).
- Pauci-immune : vascularites (granulomatose de Wegener, polyangéite microscopique et syndrome de Churg et Strauss).

F. NÉPHROPATHIES VASCULAIRES AIGUES

1. THROMBOSE DES ARTÈRES RÉNALES

Survenant dans un contexte d'athérosclérose ou de maladie emboligène. Le début est en général brutal précédé de douleur lombaire et d'hématurie macroscopique. Le doppler et l'artériographie permettent de poser le diagnostic.

2. THROMBOSE DES VEINES RÉNALES

Cliniquement, il existe une hématurie macroscopique, des lombalgies et deux gros reins douloureux. Le diagnostic est affirmé par le Doppler, l'artériographie et la cavographie.

3. ATTEINTE DES PETITS VAISSEAUX

le tableau est caractérisé par une IRA avec la plus souvent une HTA le plus souvent sévère avec un retentissement viscéral important. La PBR est dangereuse vu le risque hémorragique (HTA mal équilibrée et tendance à la thrombopénie).

Il s'agit de :

- Syndrome hémolytique et urémique (SHU) : caractérisé par une anémie hémolytique microangiopathique avec un Test de Combs Direct négatif, une thrombopénie et des schizocytes, LDH augmentés, Haptoglobine basse. Les causes sont :
 - SHU typique diarrhéique post infectieux se voit surtout chez l'enfant et de bon pronostic
 - SHU atypique secondaire à HTA maligne, sclérodémie, LES, de la grossesse ou en post-partum, médicamenteux (oestrogènes, ciclosporine, mitomycine) ou familial.
- HTA maligne peut compliquer toute HTA préexistante que ce soit essentielle ou secondaire
- La crise rénale de la sclérodémie déclenchée par un vasospasme induit par le froid, une prise médicamenteuse (anti-inflammatoires non stéroïdiens, corticoïdes, ciclosporine, diurétiques) ou le tabac.
- Maladie des embolies de cristaux de cholestérol.
- Périartérite noueuse

G. TRAITEMENT

1- TRAITEMENT PRÉVENTIF

Le meilleur traitement reste avant tout préventif.

La prévention de l'IRA fonctionnelle repose sur le maintien d'une volémie correcte et d'éviter les médicaments modifiant l'hémodynamique intra rénale.

La prévention de la NTA repose sur l'utilisation adéquate des médicaments ainsi qu'une prise en charge adéquate des patients en milieu chirurgical ou obstétrical. La prévention de la NTA secondaire aux produits de contraste iodés peut être prévenue par l'utilisation rationnelle des explorations uroangiographiques, le dépistage systématique des facteurs de risque suivi d'une préparation des patients à haut risque, l'utilisation de produit de contraste iso osmolaire et de faible quantité, une hydratation adaptée à l'état cardiaque, arrêt des diurétiques et l'utilisation du N-Acétyl-Cystéine.

2- TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE

a- Gestes de sauvetage

Destinés à passer un cap aigu en cas d'obstacle sur les voies excrétrices urinaires et à préserver le rein en attendant une correction de la cause. L'objectif sera de drainer les urines à l'aide de :

- Sonde de néphrostomie percutanée sous repérage échographique ou scannographique.
- Sonde double J.
- Sonde urétérale.

Ces mesures peuvent se compliquer d'infection et de syndrome de levée d'obstacle associant polyurie, déshydratation et hypokaliémie. Il faut toujours prévenir ce syndrome en corrigeant les pertes hydroélectrolytiques.

D'autre part, ces mesures permettent de connaître l'étiologie grâce à l'opacification des voies urinaires par la sonde.

b-Traitement conservateur

b1- Correction de la volémie

La correction de la volémie doit être rapide et dépend du poids, de la diurèse, de la pression artérielle et de l'état d'hydratation.

En cas d'IRA fonctionnelle, devant une hypotension artérielle, l'idéal est d'avoir une idée sur la pression veineuse centrale. Si elle est basse, un remplissage vasculaire par un soluté adapté au trouble hydro électrolytique s'impose. Par contre, si elle est élevée, il faut donner des tonicardiaques, des diurétiques et prescrire un régime sans sel. Sous traitement restaurant une volémie correcte, l'évolution est en règle favorable et constitue un argument rétrospectif de plus, en faveur de l'IRA fonctionnelle. Mais si l'hypoperfusion rénale se prolonge, l'IRA fonctionnelle peut devenir organique.

Durant la phase oligoaurique de la NTA et en cas d'hyperhydratation extracellulaire ou globale, il faut limiter les apports hydriques et sodés et éventuellement l'adapter à la pression veineuse centrale ou la pression du capillaire pulmonaire.

b2- Excellente nutrition

- Apport calorique : 35 à 50 kcal/j.
- Protides : 1 à 1,3 g/kg/j.
- Vitamines, oligoéléments

b3- Traitement des œdèmes

Restriction hydrique < 1,5 L/j

Restriction sodée < 5 g/j

Recours aux diurétiques de l'anse (Furosémide) si ces mesures sont insuffisantes. Il faut augmenter progressivement la dose du furosémide en fonction de la réponse jusqu'à 1 g/j. Les diurétiques sont contre-indiqués en cas d'IRA obstructive. Les thiazidiques sont inefficaces, car insuffisance rénale. Les antialdostérones sont à éviter, car il y'a un risque d'aggravation de l'hyperkaliémie.

b4- Traitement de l'HTA

Eviter les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs AT1 de l'Angiotensine II car il existe un risque d'hyperkaliémie.

b5- Prévenir l'hémorragie digestive par les inhibiteurs de la pompe à protons, anti H2, les pansements gastriques...

b6- Traitement de l'acidose métabolique par le sérum bicarbonaté ou souvent l'EER vu le risque de surcharge hydro sodée.

b7- Traitement des infections intercurrentes par une antibiothérapie non néphrotoxique guidée par l'antibiogramme.

b8- Traitement de l'hyperkaliémie

- Mesures générales : Arrêt des médicaments hyperkaliémisants (inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les Antialdostérones, le Kcl), Régime alimentaire pauvre en potassium

5 < k+ < 6 mmol/l	6 < k+ < 6,5 mmol/l	k+ > 6,5 mmol/l
	Signes ECG-	Signes ECG +
- Kayexalate	- Ttt médical urgent	Ttt médical urgent
- Ca Sorbistérit	+ contrôle K+, ECG	+ EER

- Traitement médical urgent de l'hyperkaliémie

- Gluconate de calcium :
20 – 60 ml en IV lente (sous scope)
Antagoniste de l'effet de l'hyperkaliémie sur l'excitabilité myocardique
- Sérum bicarbonate à 42 % °
40- 60 ml en 10 – 30 minutes en IV (4 amp / 4 h)

En corrigeant au préalable une hypocalcémie et en tenant compte de l'apport sodique

- Sérum glucosé à 10 % ou 30 %
300 cc en 1 heure + 30 à 50 UI d'insuline Actrapid
- Salbutamol faible : 1 ampoule à la pousse seringue électrique sur 1 heure

c- Épuration extra rénale :

Les techniques d'épuration extrarénale sont :

- Hémodialyse avec dialysât au bicarbonate est la technique la plus utilisée.
- Hémofiltration artérioveineuse ou veino-veineuse continue : peu de centres disposent de cette technique dans notre pays. Elle a l'avantage d'être bien tolérée sur le plan hémodynamique. Elle est indiquée si instabilité hémodynamique, un besoin d'épuration n'est pas important, mais un apport calorique important est nécessaire.
- Hémodiafiltration : combinant hémofiltration continue et hémodialyse.
- Dialyse péritonéale : peu utilisée pour des raisons pratiques et le risque d'infection. Elle peut être proposée chez des personnes instables sur le plan hémodynamique dans un centre ne disposant pas de la dialyse au bicarbonate ou de l'hémofiltration.

Les indications de la dialyse en urgence sont l'hyperkaliémie menaçante (> 6 mEq/l) avec signes électriques, l'acidose métabolique sévère pH < 7,2 et HCO₃⁻ < 10 mmol/l et l'OAP ne répondant pas aux diurétiques à forte dose.

La dialyse prophylactique est indiquée si

- Urée > 30 mmol/l
- K+ ≥ 5,5 mmol/l
- HCO₃⁻ ≤ 15 mmol/l

Elle prévient les complications suivantes :

- Hémorragie digestive
- Diminution de l'incidence et gravité ds sepsis
- Amélioration de la fonction plaquettaire
- Amélioration de la fonction myocardique
- Meilleure adaptation aux apports nutritionnels

Ses objectifs sont :

- Urée <30 mmol/l
- K⁺<4,5 mmol/l
- HCO₃⁻>15 mmol/l

3- Traitement étiopathogénique

Le traitement étiopathogénique dépend de la cause, on sera amené à utiliser selon les cas : des antibiotiques, des corticoïdes, des immunosuppresseurs voire des séances d'échange plasmatique.

En cas d'IRA obstructive, il faut pratiquer un geste curatif en différé qui dépend de la cause et qui sera prise en charge par les urologues.

VI. CONCLUSION

- L'IRA est une urgence médicale nécessitant l'hospitalisation dans une unité de réanimation.
- Les conséquences métaboliques immédiates de l'urémie aiguë, qui étaient autrefois mortelles, sont aujourd'hui bien contrôlées par la dialyse.
- La principale source d'IRA est représentée par la pathologie iatrogène d'où l'intérêt de la prévention.
- Les progrès en matière de réanimation médicale et des techniques de dialyse ont permis : (1) de repousser les limites thérapeutiques chez les patients les plus instables, (2) de transformer la majorité des IRA anuriques en IRA à diurèse conservée et (3) d'améliorer le pronostic qui reste lié au terrain et à la défaillance multiviscérale associée.
- De même, les progrès récents faits dans la compréhension de la physiopathologie de l'IRA permettent de penser que la recherche néphrologique et la biologie moléculaire seront en mesure de fournir rapidement des molécules capables de prévenir la survenue des lésions en cas d'agression rénale ou d'en accélérer le processus cicatriciel.

ANNEXE

EXAMEN DES URINES : IRA ORGANIQUE VERSUS IRA FONCTIONNELLE

	IRA organique	IRA fonctionnelle
Na ⁺ urinaire	> 40 mmol/l 24 H	<10 mmol/ 24 H
Fe Na ⁺	> 2 %	< 1 %
$\frac{Na}{K}$ Urinaire	> 1	<1
Os molarité Urinaire	<350 mosm/l	> 500 mosm/l
Urée $\frac{U}{P}$	< 10	> 10
Créat $\frac{U}{P}$	< 20	> 40

EVALUATION FORMATIVE

Question 1 Un patient ayant un cœur sain présente une IRA fonctionnelle par hypovolémie.

Quelles sont les propositions justes ?

- A- Sa PA est élevée à 18/12 cm Hg.
 - B- Sa p.v.c. est basse
 - C- L'augmentation de l'azotémie est proportionnelle à celle de la créatininémie
 - D- Na/K urinaire est > 1
 - E- Urée urinaire/urée plasmatique est > 10
-

Question 2 Les AINS peuvent être responsables d'une IRA :

- A- Par obstruction bilatérale des voies urinaires
 - B- Fonctionnelle par inhibition de l'enzyme de conversion
 - C- Par nécrose tubulaire aiguë
 - D- Par néphropathie interstitielle immunoallergique
 - E- Par atteinte des artères et des veines rénales.
-

Question 3 Les médicaments qui sont susceptibles de déclencher une IRA sont :

- A- Amphotéricine B (Fungizone) administrée par voie IV
 - B- Aminosides
 - C- Glafénine (Glifanan)
 - D- Produits de contraste iodés
 - E- Insuline.
-

Question 4

Citez les trois principales familles de médicaments pouvant être responsables d'une IRA fonctionnelle ?

CAS CLINIQUE

Un homme âgé de 78 ans, sans antécédents notables, consulte en urgence pour dyspnée et anurie. Sa PA est à 12/7 cm Hg, ses conjonctives sont bien colorées et il a de discrets œdèmes des membres inférieurs.

A la biologie il a :

- Créatininémie : 1000 $\mu\text{mol/l}$
- Urée sanguine : 20 mmol/l
- Calcémie : 2,45 mmol/l
- Phosphorémie : 1,3 mmol/l
- Hémoglobine : 12 g/dl
- Natriurèse : 20 mmol/l
- Kaliurèse : 60 mmol/l
- Urée urinaire : 300 mmol/l

Il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë.

Question 1

Quels sont les arguments en faveur du caractère aigu ?

Question 2

S'agit-il d'une IRA organique ou fonctionnelle ? Justifiez votre réponse ?

Réponses:

Question n°1: Réponse: B, E

Question 2: C, D

Question 3: A, B, C, D

Question 4:

- Diurétiques
- AINS
- IEC et/ou Antagonistes des récepteurs AT1 de l'angiotensine II

Question 1

- Début aigu
- conjonctives bien colorées
- Hémoglobine normale
- Calcémie normale.

Question 2

- IRA fonctionnelle
- Car $\frac{Na^+}{urinaire} < 1$
- $\frac{K^+}{urinaire} > 10$
- $\frac{Urée plasmatique}{Urée urinaire}$

CAS CLINIQUE

L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE (IRC)

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Pouvoir expliquer les mécanismes compensateurs au cours de l'IRC
- 2- Réunir les arguments, cliniques, biologiques et morphologiques en faveur du caractère chronique de l'insuffisance rénale.
- 3- Décrire et traiter les troubles biologiques de l'IRC
- 4- Reconnaître et traiter les manifestations viscérales au cours de l'IRC
- 5- Préciser les facteurs de décompensation d'une IRC
- 6- Prescrire un traitement néphro protecteur
- 7- Citer les différents modes d'épuration extra rénale.

Connaissances prérequis

- Mécanisme de régulation des fonctions exocrine et endocrine du rein (cours physiologie).
- Métabolisme phosphocalcique chez le sujet normal.

Activités d'apprentissage

- 1- Lecture du document de base
- 2- Activités dans le stage :
 - Pratiquer un examen méthodologique et consigné d'un patient atteint d'une IRC
 - Relever à partir d'un dossier d'un patient atteint d'une IRC, les critères de chronicité de cette insuffisance rénale.
 - Interpréter le bilan radiologique d'un patient ayant une ostéodystrophie rénale.
 - Comparer l'aspect échographique d'un rein d'IRC par rapport à un rein normal.
 - Visiter l'unité de l'hémodialyse et de dialyse péritonéale.

INTRODUCTION

L'insuffisance rénale chronique (IRC) demeure encore un problème de santé publique dans notre pays comme dans beaucoup d'autres pays dans le monde, à cause, d'une part de sa morbidité accrue et d'autre part, à cause de son coût très élevé.

Par ailleurs, elle est caractérisée par son extrême latence.

Le dépistage systématique des atteintes rénales au moins chez les patients à hauts risques et le recours précoce aux néphrologues sont les seuls garants, afin de diminuer son incidence et particulièrement celle de l'IRC terminale.

1- DEFINITION

Le terme d'insuffisance rénale chronique (IRC) est défini par la diminution permanente (depuis au moins 3 mois) du débit de filtration glomérulaire (DFG) $< 60 \text{ ml/mn. / } 1,73 \text{ m}^2$; en rapport avec une réduction irréversible du nombre de néphrons fonctionnels secondaires à une maladie rénale.

La maladie rénale chronique est définie par la présence depuis au moins 3 mois des marqueurs de l'atteinte rénale ou un débit de filtration glomérulaire $< 60 \text{ ml/mn/1,73 m}^2$. (voir annexe I)

2- ÉPIDÉMIOLOGIE

La fréquence de l'IRC avant le stade terminal est mal connue, en Tunisie et même dans beaucoup d'autres pays développés, à cause de l'absence de registre et à cause de son **extrême latence**.

En 2004, l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) :

- a une incidence de **130,5 par million d'habitants et par an** en Tunisie. Elle est de 120 par million d'habitants et par an en France et de 300 par million d'habitants et par an aux États-Unis et au Japon.

3- PHYSIOPATHOLOGIE

L'IRC résulte de la réduction du nombre de néphrons fonctionnels induite par la maladie rénale causale. La destruction du parenchyme rénal peut se faire en quelques semaines (Glomérulonéphrite rapidement progressive) ou très lentement (Néphrites interstitielles chroniques).

L'IRC reste longtemps silencieuse car les néphrons fonctionnels restants réalisent une adaptation fonctionnelle compensatrice pour maintenir une homéostasie normale du milieu intérieur.

Ce phénomène adaptatif est régulé en grande partie par le système rénine angiotensine (SRA) qui, par le biais de modifications hémodynamiques et au prix d'une élévation de la pression artérielle, permet l'augmentation du débit sanguin rénal et l'hyper filtration glomérulaire.

L'hyper filtration glomérulaire et l'hypertension artérielle lorsqu'elles dépassent leurs effets compensateurs induisent à long terme la glomérulosclérose.

Cette dernière associée à l'hypertrophie des néphrons restants favorise l'apparition d'une protéinurie et d'une inflammation locale qui contribuent à la fibrose.

Glomérulosclérose et fibrose tubulo-interstitielle participent à la perte progressive des néphrons restants et à l'aggravation de l'IRC.

4- DIAGNOSTIC D'UNE INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

Le diagnostic d'une IRC passe par 2 étapes, affirmer d'abord l'IR et par la suite **affirmer son caractère chronique**.

4.1- AFFIRMER L'IR :

C'est mettre en évidence une diminution permanente du DFG en dessous de $60 \text{ ml/mn}/1,73 \text{ m}^2$.

A) MÉTHODE DE MESURE DE DFG

⇒ **Clairance de l'inuline (technique historique de référence)**

- Chez l'adulte jeune :
 - $127 \pm 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (H)
 - $118 \pm 20 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ (F)
- Moyenne $1 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2/\text{an}$ à partir de 20-30 ans

⇒ **Marqueurs isotopiques (51 Cr-EDTA, 99 m Tc- DTPA)**

⇒ **iohexol**

Le calcul du DFG par l'inuline n'est plus utilisé cependant les 2 autres techniques ne sont pas encore utilisables dans notre pays.

Non applicables en pratique clinique de routine.

B) MÉTHODE D'ESTIMATION DU DFG

- **b1 : Créatininémie : marqueur imparfait du DFG**

- Production endogène variable (dépend de sexe, âge, masse musculaire, race)
- Dosage non standardisé.
- Relation non linéaire entre créatininémie et DFG

- b2 : Clairance de la créatinine.

$$CI = U \times V/P$$

U = créatinine urinaire

P = créatinine plasmatique

V = débit urinaire sur 24 heures

- risque d'erreurs lié au recueil des urines.
- surestimation du DFG puisque la créatinine urinaire = filtration glomérulaire + sécrétion tubulaire.

- b3 : Cystatine C

- b4 : En pratique, estimation de la fonction rénale

Selon la formule de Cockcroft et Gault :

$$Clcr \text{ (ml/min)} = [(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)} / \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})] \times K$$

K = 1,23 (Hommes) et 1,04 (Femmes)

- Intègre la créatininémie, l'âge, le poids et le sexe.
- Prédit la clairance de la créatinine en valeur absolue (ml/min)
- Suffisantes en pratique courante.
- Écart/mesure du DFG = -14 % à + 25 %
- Peu évaluées chez le sujet âgé de plus de 75 ans, le sujet obèse (indice de masse corporelle > 30 kg/m²)
- Dépend du dosage de la créatinine
- Améliorées par la normalisation à la surface corporelle.

selon la formule MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) simplifiée :

$$\text{DFG estimé (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 186 \times \text{créatininémie (mg/dl)}^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times 0,742$$

si sujet de sexe féminin x 1,210 pour les Afro-Américains.

- Intègre la créatininémie, l'âge, le sexe et l'origine ethnique.
- DFG rapporté à 1,73 m² de surface corporelle.

4.2 CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE CHRONIQUE :

- L'insuffisance rénale chronique est divisée en cinq stades, sur la base de la filtration glomérulaire estimée à partir de la clairance calculée (selon la formule de Cockcroft en France, selon la formule simplifiée du Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] aux États – unis).

Cette classification distingue cinq degrés de sévérité selon les valeurs de clairance calculée.

Les cinq stades de maladie rénale chronique selon la classification américaine de la National Kidney Fundation (NKF) :

DFG estimé par la formule MDRD :

Stade 1 : Maladie rénale chronique sans IR avec DFG normal ou élevé ≥ 90 ml/min par 1,73 m².

Stade 2 : Maladie rénale chronique avec diminution minimale du DFG $60 \leq \text{DFG} < 89$ ml/min par 1,73 m².

Stade 3 : insuffisance rénale modérée avec $30 \leq \text{DFG} < 59$ ml/min par 1,73 m².

Stade 4 : insuffisance rénale sévère $15 \leq \text{DFG} < 29$ ml/min par 1,73 m².

Stade 5 : insuffisance rénale terminale DFG < 15 ml/min par 1,73 m².

4.3 AFFIRMER LE CARACTÈRE CHRONIQUE DE L'IR :

Pour affirmer le caractère chronique d'une IR il existe 3 types de critères :

A. CRITÈRES ANAMNESTIQUES : antécédents de maladie rénale, dosages anciens de créatinine élevée.

B. CRITÈRES BIOLOGIQUES : deux anomalies orientent vers une IRC

- Une **anémie normochrome, normocytaire, arégénérative** bien que certaines néphropathies s'accompagnent d'une anémie moins marquée, voire absente (polykystose).
- Une **hypocalcémie vraie**, cependant il existe des IRC avec calcémie anormalement normale ou élevée qui devrait faire rechercher un myélome et/ou une granulomatose et une hyperparathyroïdie secondaire complication fréquente au cours de l'IRC.

C. CRITÈRES MORPHOLOGIQUES : La diminution de la taille des reins et la différenciation cortico-médullaire à l'échographie rénale. Il existe quelques exceptions où les reins sont de taille normale ou augmentée dans les situations d'IRC (polykystose, diabète, amylose, myélome, hydronéphrose bilatérale).

Les 2 arguments les meilleurs pour affirmer le caractère chronique d'une IR sont :

- Une **IR connue** évoluant depuis plus que **3 mois**
- Une **diminution de la taille des reins à l'échographie et/ou la dédifférenciation cortico-médullaire** à l'échographie rénale.

Une fois le diagnostic positif de l'IRC a été retenu, un bilan de retentissement doit être systématiquement fait.

5- RETENTISSEMENT DE L'IRC

5.1- RETENTISSEMENT BIOLOGIQUE

A. MÉTABOLISME DE L'EAU

Au cours de l'IRC, il y a une augmentation du taux plasmatique des déchets en particulier l'urée. En raison de la réduction néphronique, la charge aqueuse filtrée est diminuée, mais la charge osmotique accrue dans l'urine primitive des « néphrons sains » s'oppose à la réabsorption d'une quantité normale d'eau dans le tube contourné proximal. Ainsi, il y a une **diminution de la capacité de concentration des urines** d'où une **polyurie obligatoire**. Ce fait est observé au cours d'une IRC avec un DFG > à 10 ml/mn. Par contre, lorsque le DFG baisse au-dessous de 10 ml/mn, le malade **n'est plus capable de diluer ses urines** d'où risque d'hyperhydratation avec hyponatrémie.

B. MÉTABOLISME DU SODIUM

La natrémie est le plus souvent normale. Le bilan de sodium est maintenu normal jusqu'à un DFG > 10 ml/mn, grâce à la **polyurie osmotique obligatoire**, à une **adaptation des néphrons résiduels** à une excrétion et une réabsorption du Na⁺ et à une augmentation de la sensibilité des néphrons résiduels à l'action du **facteur natriurétique auriculaire** dont le taux plasmatique augmente au cours d'IRC.

Dans certaines néphropathies où l'atteinte médullaire est particulièrement marquée (néphropathie interstitielle, PK), les lésions tubulaires sont responsables d'une fuite de sels.

Dans les stades très avancés de l'IRC, DFG < 10 ml/mn la rétention sodée est la règle.

C. MÉTABOLISME DU POTASSIUM

L'hyperkaliémie est rare avant le stade terminal d'une IRC, grâce à l'**hyperaldostérionisme secondaire** fréquent au cours de l'IRC, à l'augmentation de l'**excrétion fécale** du potassium et à l'**augmentation de l'activité Na⁺, K⁺, ATPase** cellulaire qui favorise le transfert intracellulaire du potassium.

La présence d'une hyperkaliémie avec un DFG > 10 ml/mn doit faire rechercher :

- Une acidose métabolique associée
- Une prise de certains médicaments (sels de régimes, kcl, diurétiques épargneurs de k⁺, inhibiteurs de l'enzyme de conversion [IEC], antagoniste de l'angiotensine II, [ARA II]...).
- Une hémolyse.

D. EQUILIBRE ACIDO BASIQUE

Une **acidose métabolique** survient à partir d'un DFG < à 20 ml/mn au cours d'une IRC par la diminution de la capacité d'éliminer l'ammonium. Peut être plus précoce par défaut de réabsorption de HCO₃ par lésions tubulaires proximales au cours des atteintes tubulo-interstitielles.

Elle est en règle modérée avec :

- Une diminution des bicarbonates
- Une augmentation du trou anionique
- Le PH est conservé, jusqu'au stade évolué de l'IRC

Cette acidose métabolique chronique a pour conséquences :

- Un métabolisme protéique musculaire excessif ?
- Une aggravation des lésions d'ostéodystrophie rénale ?
- La genèse d'une hyperkaliémie.

5.2- LE RETENTISSEMENT VISCÉRAL DE L'IRC

A. LES CONSÉQUENCES CARDIOVASCULAIRES DE L'IRC

• L'HTA

Elle est **précoce** précédant souvent l'IR surtout au cours des néphropathies **glomérulaires** et vasculaires et de la polykystose rénale.

Elle est un des **facteurs majeurs de progression** de l'IRC.

Elle est essentiellement **voilo dépendante** justifiant l'utilisation privilégiée des diurétiques de l'anse.

• **L'atteinte cardiaque** : Les atteintes cardiaques sont :

- Une hypertrophie ventriculaire gauche, secondaire essentiellement à l'HTA et à l'anémie.
- Une insuffisance cardiaque à **prédominance gauche est tardive**, secondaire à l'hypertension artérielle et à la myocardiopathie urémique, majorée par l'anémie.

• La péricardite urémique

Complication **ultime**, ne devrait plus être observée, peut se traduire par une **tamponnade**, c'est une **indication absolue à la dialyse**. Un frottement péricardique doit être recherché chez tout sujet urémique.

B. LES CONSÉQUENCES PULMONAIRES

Il y a souvent une **hyperpnée** qui est en rapport avec l'acidose métabolique (respiratoire de Kussmaul) sans lésions organiques. Plus rare, est le poumon urémique, qui s'exprime dans sa forme la plus évoluée par une détresse respiratoire avec réduction de la capacité vitale, hypercapnie.

C. LES CONSÉQUENCES HÉMATOLOGIQUES

• L'anémie

- une **anémie normochrome normocytaire**, arégénérative est fréquente dès que le DFG est < 30ml/mn.
- Le **défaut de synthèse d'érythropoïétine** est la cause principale de l'anémie au cours de l'IRC.
- Plusieurs autres mécanismes qui entrent en jeu dans la genèse de l'anémie au cours de l'IRC à savoir l'inhibition de l'érythropoïèse par les toxines urémiques, la diminution de la durée de vie des hématies qui est proportionnelle à l'augmentation de l'urée sanguine.
- **Des carences en fer** fréquentes, mais aussi en folates et en vitamine B12 peuvent contribuer à cette anémie, saignement occulte surtout digestif.

• Les troubles de l'hémostase

Les troubles de l'hémostase sont plus fréquents au cours de l'IRC évoluées. Seule **l'hémostase primaire** est anormale avec un temps de saignement (TS) allongé, du fait d'un défaut d'agrégation plaquettaire et d'une baisse de l'hématocrite. Ils pourraient donner (ecchymoses, épistaxis, saignements digestifs occultes, règles prolongées).

• Déficit immunitaire

Il existe aussi des anomalies de l'immunité humorale et à médiation cellulaire et s'y associe un désordre des fonctions plaquettaires ce qui explique une sensibilité accrue aux infections et à une moindre réponse aux vaccinations.

D. CONSÉQUENCES DIGESTIVES

Le retentissement digestif est **tardif**, avec perte de l'appétit et nausées favorisent la dénutrition. Les gastrites et ulcères sont fréquents.

E. DÉSORDRES DU MÉTABOLISME MINÉRAL ET OSSEUX DE L'IRC :

C'est l'ensemble des anomalies et métabolisme phosphocalcique et osseux de l'IRC et la morbidité et mortalité qui en résultent.

- **L'hypocalcémie** est précoce et favorisée par le déficit en vitamine D active secondaire à la diminution de l'activité de 1 alpha Hydroxylase rénale.
- **L'hyperphosphorémie** : une diminution de l'excrétion rénale du phosphore favorise à un stade plus tardif **l'hyperphosphorémie**.
- **L'hyperparathyroïdie secondaire ou ostéite fibreuse**

C'est la lésion la plus fréquente. L'hypocalcémie et l'hyperphosphorémie stimulent la sécrétion de la PTH pouvant s'autonomiser en l'absence de traitement.

L'acidose métabolique aggrave les lésions osseuses en libérant les phosphates osseux pour tamponner.

Cliniquement elle est latente radiologiquement, elle est caractérisée par une **ostéorésorption** à rechercher au niveau des houpes phalangiennes à la radio des mains, au 1/3 externe des clavicules à la radiographie des épaules et au niveau de la voûte crânienne à la radio du crâne de profil (aspect sel et poivre).

Biologiquement, la calcémie est normale ou abaissée le phosphore est élevé, les phosphatases alcalines et la PTH sont très augmentées. Au plan histologique, il y a une **augmentation des surfaces des volumes ostéoïdes** et présence d'une **fibrose médullaire périrabéculaire**.

- **L'ostéomalacie** : secondaire à un déficit en vitamine D active responsable d'une diminution de la formation osseuse. Cliniquement, elle est latente. Radiologiquement elle est caractérisée par **les stries de looser Milkman**. Biologiquement, la calcémie et la phosphorémie sont basses. Le taux de 1-25 -OH D3 est très bas.
- **Formes mixtes** : association ostéomalacie et hyperparathyroïdie secondaire, une analyse biologique, radiologique et éventuellement histologique s'impose avant d'entamer le traitement.
- **Les calcifications métastatiques** : conjonctives (hyperhémie conjonctivale) ; la peau (prurit féroce), les articulations (pseudogoutte) et la paroi artérielle (la médiocalcose) surviennent lorsque le produit phosphocalcique dépasse les 6 mmol²/l².
- **L'ostéopathie adynamique** : une forme **hypocinétique** particulière, désignée sous le terme d'ostéopathie adynamique est rapportée avec une fréquence croissante depuis quelques années. Elle est caractérisée par l'absence d'activité cellulaire ostéoblastique et ostéoclastique entraînant une diminution de la formation osseuse. Elle est **asymptomatique** au plan clinique. Biologiquement, elle est caractérisée par une baisse importante de la PTH. Sa pathogénie reste encore indéterminée. Néanmoins, elle reflète probablement une correction excessive de l'hyperparathyroïdie par les suppléments de calcium ou de la vit D.
- **Amylose B2 microglobuline** : c'est une pathologie de l'ancien dialysé en rapport avec des dépôts osseux de B2 microglobulines.

F. CONSÉQUENCES CUTANÉES :

La pâleur donnant un teint **palate** est fréquente au stade terminal. Elle est due à l'association de l'anémie et l'accumulation de pigments urochromes (carotène).

- **Le givre d'urée** est exceptionnel.
- **Le prurit rebelle** est fréquent et pose souvent un problème thérapeutique. Il est en rapport avec des dépôts phosphocalciques ou une intoxication médicamenteuse.

G. CONSÉQUENCES NEUROLOGIQUES :

- **Atteinte centrale** : moins fréquente
 - Troubles de la conscience et crises convulsives sont secondaires à des désordres hydroélectrolytiques dont l'hyponatrémie, le **coma dit urémique** ne devrait plus se voir, fait de phases de torpeur succédant à des phases d'agitation, ne se voit que dans l'IRCT non traitée. Il n'est pas dû à l'urée, mais à différents facteurs dont l'œdème cérébral, l'hyponatrémie et l'intoxication médicamenteuse.
 - Œdème cérébral ou accidents vasculaires cérébraux se voient surtout chez les hypertendus.
 - Accidents neuropsychiques en rapport avec une intoxication médicamenteuse sont fréquents.

6. LE DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Il est recommandé de rechercher systématiquement l'étiologie de l'insuffisance rénale, car sa découverte peut conduire à la mise en œuvre d'un traitement spécifique qui aura d'autant plus de chance d'être efficace qu'il sera institué précocement.

Il repose sur les éléments de :

- L'interrogatoire
- L'examen physique complet
- La biologie, la radiologie et éventuellement l'histologie rénale

Ce bilan étiologique nous oriente à une étiologie qui peut être :

- Une néphropathie glomérulaire
- Une néphropathie tubulo-interstitielle
- Une atteinte reno-vasculaire.

7. ÉVOLUTION

Cette évolution dépend :

- **De la néphropathie causale** : la destruction du parenchyme rénal peut se faire en quelques semaines (glomérulonéphrite rapidement progressive) ou très lentement (néphrites interstitielles chroniques).

• **Des facteurs d'aggravation :**

- Un obstacle urologique ou vasculaire rénal
- Une hypovolémie quelque soit son origine
- Une infection
- Une HTA mal équilibrée
- Un traitement néphrotoxique

• **Des Modalités thérapeutiques**

8. TRAITEMENT DE L'IRC :

Quel que soit le stade de la MRC, les objectifs des traitements sont :

- Traiter la maladie causale ;
- Ralentir la progression de la maladie rénale ;
- Prévenir le risque cardiovasculaire ;
- Prévenir les complications de la MRC.

Aux stades avancés de la maladie, en sus des objectifs précédents :

- à partir du stade 3 : prévenir et réduire les symptômes et complications, prendre les mesures de protection du capital veineux, assurer la meilleure qualité de vie possible ;
- avant le stade d'IRCT (à partir du stade 4) : informer le patient et sa famille des possibilités et choix des traitements de suppléance lorsque ceux-ci sont envisagés.

8.1 TRAITEMENT DE LA MALADIE CAUSALE :

Le traitement de l'IRC doit être avant tout préventif. Il repose sur l'identification la plus précoce possible des néphropathies et leurs traitements d'une façon efficace :

- Traitement des néphropathies glomérulaires primitives ou secondaires
- Traitement précoce des uropathies
- Traitement de l'HTA et en particulier de l'HTA maligne
- Traitement du diabète et en particulier de la néphropathie diabétique au stade III.

8.2 RÉDUCTION DU RISQUE CARDIOVASCULAIRE ET RALENTISSEMENT DE LA PROGRESSION DE LA MALADIE RÉNALE

8.2.1 TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX :

- Éviter le surpoids, l'obésité, la Sédentarité
- Expliquer le rôle bénéfique de l'activité physique (sur la fonction rénale et le risque cardiovasculaire)
- Equilibres alimentaires : Apport énergétique 30 à 40 kcal/kg/jour
- Apports en eau : ni restreint ni forcé, adapté à la soif et à la diurèse, proche 1,5 L/j.
- Sel limité à moins de 6g/24H (attention au sel de régime : K+)
- Proteines : 0,75 à 0,80 g/kg/j puis normaliser la consommation entre 0,8 et 1 g/kg/j à partir du stade 3.
- Calcium, phosphore, potassium (teneur des aliments) : Connaître les aliments riches en phosphore, en calcium et en potassium (annexe 7) et adapter suivant ses besoins (↑K+, troubles phosphocalciques)
- Régimes hypolipémiants,
- Régimes pour le diabète
- Sevrage tabagique.

8.2.2 TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX

a- Le contrôle de l'HTA et réduction de l'albuminurie

Le contrôle de la pression artérielle et la réduction de l'albuminurie sont essentiels au

traitement pour réduire le risque cardiovasculaire et ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

Le choix des traitements et des objectifs prend en compte l'existence d'une HTA et/ou d'une albuminurie, ainsi que les bénéfices attendus en fonction des éléments de contexte (âge physiologique, chronologique, comorbidités associées...). Les objectifs tensionnels (consensus international) sont :

Pas d'albuminurie

- Non diabétique < 140/90 mmHg
- Diabétique < 130/80 mmHg

Albuminurie persistante

- PA < 130/80 mmHg

Les traitements inhibiteurs du système rénine angiotensine sont recommandés comme traitement de première intention, en privilégiant les IEC qui ont un ratio coût-efficacité plus favorable que les ARA II. L'initiation se fait à faible dose, l'augmentation est progressive, par paliers successifs sous contrôle de la pression artérielle, de la fonction rénale et de la kaliémie jusqu'à la dose maximale préconisée si tolérée.

Lorsque les objectifs (réduction de l'albuminurie, normalisation de la pression artérielle) ne sont pas atteints, le traitement est modifié en associant plusieurs classes d'antihypertenseurs bithérapie, puis trithérapie. En cas d'échec, un avis spécialisé néphrologique (ou cardiologique) est recommandé.

b- Contrôle des lipides

Les mesures de prévention du risque cardiovasculaire des patients ayant une MRC sont identiques à celles de la population à risque élevé sans MRC (le risque cardiovasculaire des patients avec MRC étant élevé). Il convient donc d'appliquer les recommandations définies pour le traitement des dyslipidémies de la population à risque élevé.

En conséquence, en complément des mesures hygiéno-diététiques, la prescription de statine est justifiée en cas de dyslipidémie. L'objectif de traitement est un LDL-cholestérol < 1 g/l.

c- Prévention du risque thrombotique

Les mesures de prévention du risque cardiovasculaire des patients ayant une MRC sont identiques à celles de la population à risque élevé sans MRC (le risque cardiovasculaire des patients avec MRC étant élevé).

d- Sevrage tabagique

Les substituts nicotiques peuvent constituer une aide au sevrage tabagique.

8.3 VACCINATIONS

Grippe saisonnière :

- vaccination contre la grippe saisonnière de tous les patients.

Hépatite B :

- à partir du stade 3, après vérification du statut sérologique des sujets non vaccinés et de la séroprotection des sujets vaccinés : vaccination des sujets séronégatifs ou non protégés (Ac anti-Hbs < 10).

8.4 TRAITEMENT DES COMPLICATIONS DE L'IRC

8.4.1 CORRIGER L'ANÉMIE

Avant d'envisager un traitement par agents stimulants de l'érythropoïèse (ASE), traiter en priorité :

- Une carence en fer (avec un objectif de taux de ferritine > 100 µg/l) ;
- Une carence en folates ou en vitamine B12 ;
- Un syndrome inflammatoire.

Seuil de traitement par ASE :

- Hb < 10 g/dl.

Traitement par ASE :

- Le traitement par ASE est systématiquement associé à un traitement en fer ;
- La prescription initiale d'ASE est réservée aux médecins hospitaliers ou aux médecins exerçant dans des structures de dialyse hors centre.

Objectifs :

- Cible Hb entre 11 et 12 g/dl ;
- Fer : ferritinémie supérieure à 100 µg/l ou coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 20 % ou pourcentage de globules rouges hypochromes inférieur à 6 %.

Surveillance du traitement ASE :

- Renforcement de la surveillance de la pression artérielle pendant la phase d'instauration ;
- Élévation de l'Hb < 2 g/dl par mois ;
- Diagnostic d'une résistance aux ASE : cible Hb non atteinte ou atteinte de la cible, mais
- Nécessitant de maintenir des posologies de 300 UI/kg/semaine par voie sous-cutanée ou 450 UI/kg/semaine par voie IV ;
- Bilan des causes de résistance aux ASE.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Transfusions :

- Les transfusions doivent être évitées (risque d'allo-immunisation). Les seules indications sont les anémies symptomatiques chez les patients ayant un facteur de risque associé ;
- l'aggravation aiguë de l'anémie par perte sanguine (hémorragie, chirurgie), l'hémolyse ou la résistance à l'érythropoïétine. Une recherche d'anticorps anti-HLA doit être réalisée avant et après toute transfusion chez les patients en attente de greffe.

8.4.2 TRAITEMENT DES DÉSORDRES PHOSPHOCALCIQUES

Le contrôle des troubles du métabolisme phosphocalcique repose avant tout sur l'application de recommandations diététiques. Un traitement pharmacologique se discute si les mesures diététiques ne permettent pas d'atteindre les objectifs.

a- Traitement de la carence en vitamine D : le traitement des carences en vitamine D, fréquentes dans le cas de l'insuffisance rénale, commence à partir de 30 ng/l ou 75 nmol/l de 25 (OH) vitamine D, sous contrôle de dosage annuel. Les vitamines D3 (cholécalférol) sont utilisées de préférence à la vitamine D2 (ergocalciférol).

b- Lutte contre l'hyperphosphorémie : régime contrôlé en phosphore (par le biais d'une restriction en protéines [cf. annexe 7]), sels de calcium (carbonate de calcium), carbonate de lanthane et carbonate de sevelamer.

c- Correction de l'hypocalcémie : sels de calcium (carbonate de calcium).

d-Lutte contre l'hyperparathyroïdie : après correction de la carence en vitamine D recours en deuxième intention aux sels de calcium, aux dérivés actifs de la vitamine D (calcifédiol [25-OH-D3], alfacalcidol [1α -OH-D3] et calcitriol [1,25-(OH) $_2$ -D3], calcimimétiques (patient dialysé), chirurgie parathyroïdienne.

8.4.3 ACIDOSE MÉTABOLIQUE, TROUBLES HYDROÉLECTROLYTIQUES

a- Acidose métabolique

Diagnostic : bicarbonates plasmatiques (HCO_3^-) < 23 mmol/l.

Prise en charge :

- en l'absence de surcharge sodée : 3 à 6 g de bicarbonate de sodium par jour ;
- acidose aiguë sévère (pH < 7,20 et bicarbonate < 10 mmol/l) : hospitalisation en urgence pour perfusion IV de bicarbonate de sodium ou épuration extrarénale.

Objectif : maintien des bicarbonates plasmatiques entre 23 et 27 mmol/l.

b- Hyperkaliémie

Diagnostic : kaliémie > 5,5 mmol/l. Attention aux conditions de prélèvements (sans garrot ni contraction musculaire) et à réaliser au laboratoire plutôt qu'à domicile.

Population à risque : diabétique (hyporéninisme, hypoaldostéronisme), patients traités par IEC ou ARA II, ou diurétiques épargneurs de potassium.

Prise en charge :

- Rechercher et corriger les erreurs diététiques (éviter l'excès de pommes de terre et de chocolat, l'avocat, les fruits secs, les oléagineux, les bananes et les sels de régime) et adapter le mode de cuisson ; diminuer les doses, suspendre momentanément voire arrêter les traitements hyperkaliémisants (IEC, ARA II, diurétiques épargneurs de potassium). Si l'hyperkaliémie persiste malgré l'optimisation du régime et la prescription de chélateurs du potassium ; rechercher et corriger une acidose métabolique (l'apport de bicarbonate sous forme d'eau de Vichy ou bicarbonate de sodium peut corriger les deux troubles) ; chez la personne âgée, rechercher et corriger à domicile une déshydratation ;
- traiter par résines d'échanges d'ions : en cas d'échec ou d'insuffisance des mesures diététiques, et si élimination d'une autre étiologie que l'insuffisance rénale ; hospitaliser en urgence (avec signalement par le médecin généraliste d'une prise en charge adaptée) en cas d'hyperkaliémie supérieure à 6,0 mmol/l.

Objectifs : kaliémie < 5,5 mmol/l.

8.4.5 DÉNUTRITION

Un traitement efficace doit être instauré dès que possible, le concours d'un diététicien est recommandé.

Correction des erreurs diététiques ;

Correction des facteurs favorisants : acidose métabolique, anorexie, problèmes dentaires ou digestifs, intolérance des traitements, dépression

Si nécessaire,

- compléments nutritionnels par voie orale ou entérale ou parentérale (deuxième intention),
- suppléments vitamines (vit D, B1, B2, B6, vit C, acide folique, vit E),
- prise en charge psychosociale.

8.5 TRAITEMENTS DE L'IRCT

8.5.1 INFORMER LE PATIENT : Les différentes techniques de suppléance de l'IRC, doivent être expliquées au patient au stade d'IRC avancée en tenant compte des contraintes médicales :

a- Transplantation

La transplantation quand elle est possible est le meilleur traitement. La transplantation sans dialyse préalable est préférable (greffe préemptive).

Deux possibilités existent : greffon prélevé sur un donneur en état de mort cérébrale (problème de disponibilité) ou chez un donneur vivant (problème d'information des patients et de leur famille, ainsi que des proches).

b- Dialyse

La dialyse est habituellement indiquée lorsque le DFG est inférieur à 10 ml/min/1,73 m² ou lorsqu'apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale terminale.

Les contre-indications au traitement par épuration extra-rénale sont rares et appréciées par le néphrologue au cas par cas.

La dialyse péritonéale (DP) est ambulatoire et réalisée de manière quotidienne : en journée, dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA), ou nocturne, dialyse péritonéale automatisée (DPA).

Les séances d'hémodialyse sont réalisées en centre (centre de dialyse).

8.5.2 CHOISIR ET PRÉPARER LA TECHNIQUE DE DIALYSE

Préserver, le réseau veineux d'un membre supérieur, de préférence le non dominant, dans la perspective d'un traitement par l'hémodialyse.

Création d'une **fistule artério veineuse** si l'hémodialyse a été choisie soit la **pose d'un KT souple** de dialyse péritonéale si celle-ci a été retenue dès que la clairance de la créatinine est **inférieure à 15 ml/mn.**

8.5.3 INDIQUER LA DIALYSE À TEMPS

Clairance de la créatinine

< 10 ml/min/1,73 m².

< 20 ml/min/1,73 m².

Sujet âgé > 80 ans

Diabétique

Insuffisant cardiaque

Retour de transplantation rénale.

ANNEXE

ANNEXE 1 : LES MARQUEURS D'ATTEINTE RÉNALE :

Peuvent être :

Des anomalies morphologiques (Asymétrie de taille, contours bosselés, reins de petites tailles ou gros reins polykystiques, néphrocalcinose, calcul, hydronéphrose à l'échographie ou autres examens...),

histologiques (sur une biopsie rénale)

ou **biologiques** :

Protéinurie	> 300mg/24H ou rapport protéinurie/créatininurie >200mg/g
Hématurie	> 10/mm ³ (10 000/ml)
Leucocyturie	> 10/mm ³ (10 000/ml)
Micro albuminurie	20-200µg/min ou 30-300mg/24H ou albuminurie/créatininurie >2mg/mmol

La présence de marqueurs d'atteinte rénale persistant plus de 3 mois, quel que soit le DFG impose un diagnostic étiologique et une surveillance néphrologique.

REINS ET MEDICAMENTS

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Décrire, en s'aidant d'exemples, les néphropathies médicamenteuses aiguës et chroniques.
2. Connaître les principaux médicaments néphrotoxiques et les mécanismes de leur néphrotoxicité.
3. Savoir décrire les modifications de la pharmacocinétique des médicaments chez l'insuffisant rénal.
4. Citer les critères de choix et d'adaptation de la posologie d'un médicament lors d'insuffisance rénale.
5. Adapter grâce à l'abaque de DETTLI et la clairance de la créatinine, la posologie d'un médicament chez un malade atteint d'insuffisance rénale

Connaissances prérequis

Connaître d'une façon générale la pharmacocinétique qualitative (particulièrement l'élimination) et quantitative des médicaments.

INTRODUCTION

L'interaction entre reins et médicaments peut être envisagée de deux façons

- Le médicament peut avoir un effet toxique au niveau du rein et être responsable d'une insuffisance rénale ou l'aggraver si elle pré-existe ;
- Une insuffisance rénale établie diminue l'élimination rénale des médicaments, conduisant à des modifications pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

1. TOXICITE RENALE DES MEDICAMENTS OU NEPHROPATHIES MEDICAMENTEUSES :

1.1. NEPHROPATHIES AIGUES MEDICAMENTEUSES :

Elles représentent 20 % des insuffisances rénales aiguës. Les substances le plus souvent en cause sont les antibiotiques (aminosides surtout) et les produits de contraste iodés.

Ces néphropathies aiguës sont expliquées par 4 mécanismes pouvant être intriqués.

A. NÉPHROTOXICITÉ DIRECTE:

Dans la majorité des cas elle aboutit à une nécrose tubulaire aiguë prédominante sur le tube contourné proximal secondaire à un surdosage volontaire (autolyse), accidentel (facteur intercurrent), iatrogène (erreur thérapeutique).

Exemple : aminosides (gentalline, amiklin), céphalosporine 1G, ciclosporine

B. NÉPHROTOXICITÉ INDIRECTE :

- Trouble métabolique néphrotoxique induit par un médicament :

TROUBLE	CAUSE
lithiase oxalique	Glycocolle (Glyo G)
lithiase calcique - néphrocalcinose	Vitamine D
lithiase urique	cytotoxiques
hypokaliémie chronique	Diurétiques, laxatifs.

- Maladie sérique (voir GNA), secondaire à l'injection d'immunoglobulines animales (sérothérapie) induisant ainsi une glomérulonéphrite aiguë par dépôts glomérulaires d'immuns complexes circulants (anticorps anti-IgG animale) avec consommation du complément.

C. NÉPHROPATHIES IMMUNOALLERGIQUES :

17 % des cas aboutissent à une néphropathie tubulo-interstitielle aiguë (NTIA) par phénomène d'hypersensibilité retardée localisée à l'interstitium rénal. Il n'existe pas de relation dose/effet. Les récurrences surviennent en cas de réintroduction du même médicament.

Les médicaments les plus incriminés sont : ampicilline, amoxicilline, rifampicine, phenindione (Pindione®)...

D. INSUFFISANCES RÉNALES FONCTIONNELLES :

- 14 % des cas, ils sont secondaires à une déshydratation induite par un médicament le plus souvent diurétique (par diminution de la volémie et baisse du flux sanguin rénal).
 - sur des reins sains : réversibles à l'arrêt du médicament,
 - sur des reins pathologiques : risque majeur d'aggravation irréversible de l'insuffisance rénale
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**) risquent de majorer l'insuffisance rénale par la baisse de la synthèse rénale des prostaglandines et la baisse du débit de filtration glomérulaire.
- L'insuffisance rénale secondaire à l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (**IEC**) peut survenir chez des patients porteurs de néphropathie, surtout s'ils sont déshydratés ou traités par les diurétiques. Elle est vraisemblablement liée à la baisse brutale de la pression glomérulaire de filtration par diminution du tonus de l'artériole efférente secondaire à la baisse de l'angiotensinémie.

1.2. NÉPHROPATHIES CHRONIQUES MÉDICAMENTEUSES :

A. GLOMÉRULONÉPHRITES CHRONIQUES (GNC) :

Il s'agit le plus souvent de glomérulonéphrites extramembraneuses (GEM) :

- parfois doses dépendantes et réversibles à l'arrêt du traitement.
Causes : sels d'or, D-Penicillamine, Captopril. (recherche de protéinurie systématique en cours de ces traitements).
- parfois indépendantes de la dose : anti-inflammatoires non stéroïdiens, métaux lourds.

B. NÉPHROPATHIES INTERSTITIELLES CHRONIQUES (NTIC) :

Elles surviennent après exposition prolongée (plusieurs années). Aboutissent à une insuffisance rénale définitive.

Causes	Commentaires
Lithium	provoque d'abord un diabète insipide
Ciclosporine	s'accompagne de lésions vasculaires avec ischémie glomérulaire
Métaux lourds: cadmium, chlorure de mercure	dans le cas d'exposition professionnelle

2. MODIFICATIONS PHARMACOCINÉTIQUES DES MÉDICAMENTS CHEZ L'URÉMIQUE :

Le devenir du médicament peut être profondément modifié par l'insuffisance rénale chronique à différentes étapes de son métabolisme. Le risque principal est un défaut d'excrétion avec accumulation et un effet toxique. L'accumulation des médicaments et de leurs métabolites n'est importante que lorsque la fonction rénale est profondément altérée, c'est-à-dire lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 30 - 40 ml/mn.

2.1. ABSORPTION :

L'absorption digestive est généralement peu perturbée, car la sécrétion gastrique de l'urémique est proche de la normale.

2.2. FIXATION PROTÉIQUE ET DIFFUSION :

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques est souvent diminuée chez l'urémique. C'est le cas des molécules se comportant comme des acides faibles ou des bases faibles. Il s'ensuit une augmentation de la fraction libre, celle pharmacologiquement active, d'où un risque potentiel de toxicité. L'hypoalbuminémie du syndrome néphrotique entraîne une diminution de la fraction fixée aux protéines et une augmentation de la fraction libre plasmatique. Il y a ainsi un risque de surdosage avec des médicaments très liés aux protéines, comme les sulfamides hypoglycémifiants, les cyclines, les coumariniques, les salicylés, le furosémide et certains hypocholestérolémiants (fibrates). Chez l'urémique, la diffusion du médicament peut être modifiée surtout en cas d'œdèmes ou de déshydratation. Le volume de distribution des médicaments est proche de celui des sujets normaux lorsque l'urémique est en état stable. Des modifications peuvent cependant survenir chez l'urémique. Lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 10 ml/mn, le volume de distribution de la digoxine

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

diminue de moitié, par contre, celui de la phénytoïne est doublé. Ce dernier cas de figure explique pourquoi les concentrations plasmatiques de phénytoïne sont plus basses chez l'urémique que chez le sujet à fonction rénale normale.

2.3. BIOTRANSFORMATIONS :

Les biotransformations sont parfois modifiées par l'urémie. Les processus d'oxydation sont habituellement peu touchés et la glycoconjugaison peu modifiée. Par contre l'acétylation et l'hydrolyse sont diminuées. Ainsi l'acétylation de l'isoniazide et de l'acide para-amino-salicylique n'est que partielle. L'exemple le plus démonstratif est celui de l'insuline qui est en partie inactivée par l'hydrolyse au cours de son parcours rénal. Cette inactivation diminue en cas d'insuffisance rénale importante si bien que la demi-vie de l'insuline est allongée. Il est pour cette raison souvent nécessaire de diminuer les doses d'insuline d'un diabétique au fur et à mesure que l'insuffisance rénale s'aggrave.

Un autre exemple est celui de l'hydroxylation rénale du 25-hydroxy-vit D3 (calcidiol) en 1,25 dihydroxy-vit D3 (calcitriol) qui est indispensable pour que la vitamine D soit active.

En cas d'insuffisance rénale, le défaut d'hydroxylation rend compte de l'inefficacité partielle de la vitamine D.

2.4. ELIMINATION :

La réduction de la fonction rénale entraîne une diminution de l'excrétion urinaire d'un médicament. Le défaut d'élimination et/ou la répétition des doses entraînent l'accumulation du médicament éliminé par voie rénale. La demi-vie d'élimination est ainsi prolongée et peut être multipliée par 4 à 10 dans certains cas. Il est donc nécessaire d'adapter les posologies afin d'éviter l'accumulation médicamenteuse.

3. ADAPTATION DE LA POSOLOGIE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL :

L'adaptation posologique est nécessaire quand :

- le médicament est majoritairement éliminé sous forme inchangée active par le rein (> 50 %)
- des métabolites actifs ou toxiques sont éliminés par le rein.

L'adaptation posologique peut se faire par l'augmentation de l'intervalle entre les prises et/ou la réduction des doses. Dans les deux cas, la dose initiale est identique à celle du sujet ayant une fonction rénale normale. Ce sont les doses d'entretien qui sont soit espacées, soit réduites. Il n'y a pas de règle générale pour opter vers l'une ou l'autre méthode et le choix repose sur la connaissance de la demi-vie du médicament et sur son seuil d'efficacité.

3.1. RÉDUCTION DE LA POSOLOGIE :

Dans le cas de médicament à demi-vie courte, on choisit de réduire la posologie sans changer la fréquence d'administration. Il faut cependant que la réduction de dose permette encore d'obtenir une concentration sérique suffisante pour être active. À titre d'exemple, cette méthode est volontiers utilisée pour les pénicillines et les céphalosporines.

3.2. ESPACEMENT DE L'INTERVALLE D'ADMINISTRATION :

Pour les médicaments éliminés par le rein et ayant, chez le sujet normal, une longue demi-vie, il convient d'augmenter l'intervalle séparant les prises sans en modifier la dose. Ceci concerne à titre d'exemple, tous les aminoglycosides, toutes les cyclines, la vancomycine, la digoxine, la méthyl dopa, le chlorpropamide, le clofibrate, etc.

Lorsque l'on a recours à des médicaments potentiellement toxiques, il est nécessaire de contrôler le taux plasmatique du médicament.

3.3. RÈGLES DE PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE CHEZ L'INSUFFISANT RENAL :

- ne prescrire que des médicaments avec une indication thérapeutique précise et formelle, pendant des durées les plus courtes possible.
- choisir le médicament le moins néphrotoxique
- apprécier le degré de l'insuffisance rénale par la créatininémie ou par la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft)
- la diminution de l'élimination est proportionnelle au degré d'insuffisance rénale. Ainsi il existe des tables qui en fonction du degré de l'insuffisance rénale indiquent la dose qu'il faut alors adopter (voir abaque de Délti).
- éviter la voie intraveineuse directe, car elle entraîne des pics toxiques
- utiliser des médicaments à clairance métabolique ou à clairance rénale, mais peu toxiques :
 - pénicilline au lieu des aminosides
 - digitaline au lieu de digoxine
 - acébutolol au lieu d'aténolol

3.4. MODALITÉ D'UTILISATION DE L'ABAQUE DE DETLLI

Chacune des droites est associée à un groupe de médicaments qui sont métabolisés avec une même intensité dans l'organisme.

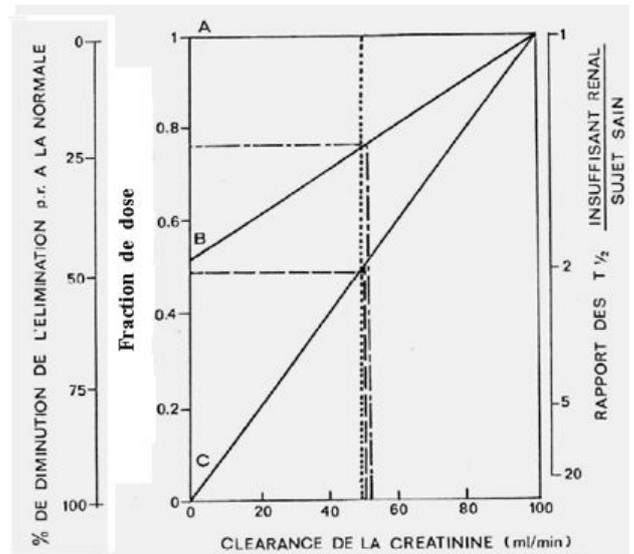
La droite A est relative à des produits qui sont exclusivement éliminés par voie métabolique. Pour ces produits l'insuffisance rénale ne devrait jouer aucun rôle sur leur cinétique d'élimination.

La droite C est relative à des produits qui sont essentiellement éliminés par le rein.

L'abaque de Dettli permet la détermination de la posologie chez l'insuffisant rénal en fonction de la clairance de la créatinine.

Les ordonnées de cet abaque représentent la fraction de dose, c'est-à-dire le rapport de la dose à utiliser chez le patient ayant une insuffisance rénale sur la dose utilisée chez un patient à fonction rénale normale. Les abscisses représentent la clairance de la créatinine en ml/mn.

Pour estimer la fraction de dose chez un insuffisant rénal, on reporte la fraction de dose 0 (insuffisance rénale terminale) en ordonnée et on trace la droite reliant ce point au sommet droit de l'abaque. Le point d'intersection entre la clairance de la créatinine mesurée et cette droite indique sur l'ordonnée de gauche la fraction de dose qui correspond à cette clairance particulière de la créatinine.



EVALUATION FORMATIVE

Question 1 : Un patient présente une défaillance cardiaque associée à une insuffisance rénale. On peut lui prescrire :

A- de la Digitaline®
D- de l'Aldactone®

B- du Sectral®
E- de l'Hypoten®

C- de la Digoxine®

Question 2 : L'atteinte rénale par allergie aux sulfamides :

A- peut s'accompagner d'une fièvre
C- s'observe après précipitation intracellulaire des sulfamides
E- est réversible à l'arrêt du traitement

B- peut se manifester initialement par une hématurie
D- ne s'observe qu'à des doses toxiques

Question 3 : La néphrotoxicité par la Gentalline :

A- est due à un mécanisme allergique
C- est synergique en association aux céphalosporines
E- est majorée en cas d'insuffisance hépatique

B- est irréversible à l'arrêt du traitement
D- est moins importante que celle de l'Amikacine

Question 4 : Dans quelles circonstances, les AINS peuvent engendrer une insuffisance rénale fonctionnelle.

Question 5 : Expliquer le mécanisme de survenue d'une insuffisance rénale fonctionnelle suite à l'utilisation des IEC.

Réponses:

Question n°1 : A/B

Question 2 : A/B/E

Question 3 : C

Question 4 : déshydratation, utilisation des diurétiques
Question 5 : par baisse brutale de la pression glomérulaire de filtration par diminution du tonus de l'artériole efférente secondaire à la baisse de l'angiotensinémie.

IMMUNOLOGIE DE LA TRANSPLANTATION RENALE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

1. Préciser les critères de sélection du couple donneur-receveur.
2. Définir rejets suraigu, aigu, chronique.
3. Détailler les modes de présentation des alloantigènes
4. Décrire les mécanismes effecteurs de la réaction de rejet
5. Connaître les traitements immunosuppresseurs utilisés en transplantation rénale

1. INTRODUCTION

Le terme **transplantation** désigne le prélèvement d'un organe sur un donneur et son implantation chez un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire.

Le terme greffe s'applique plutôt à des tissus (peau, cornée, moelle osseuse) transférés chez le receveur sans connexions vasculaires. On parle d'**autogreffe** si donneur et receveur sont le même individu.

Dans le cas d'une greffe **syngénique**, donneur et receveur sont génétiquement identiques (jumeaux monozygotes ou animaux appartenant à une même lignée consanguine). Une allogreffe désigne le cas où la greffe est faite entre deux individus génétiquement différents, mais de la même espèce et on parle de xéngreffe ou hétérogreffe lorsqu'ils appartiennent à des espèces animales différentes.

La première transplantation rénale réussie a été pratiquée en 1954 aux USA à Boston (Murray et coll.) entre deux jumeaux vrais. Depuis, de grands progrès ont été faits durant ce demi-siècle dans les techniques chirurgicales, dans la réanimation des malades, dans la compréhension des systèmes d'histocompatibilité.

Parmi les nombreuses substances antigéniques caractérisées par un polymorphisme au sein de l'espèce, la transplantation a permis l'identification d'un ensemble d'antigènes tissulaires codés par des gènes allyliques définissant des **systèmes d'histocompatibilité** : groupes sanguins ABO, complexe majeur d'histocompatibilité, antigènes mineurs d'histocompatibilité.

2. ASPECTS CLINIQUES :

2.1 DONNEUR :

Ce sera soit un sujet vivant, majeur et exprimant son consentement libre et éclairé, soit un donneur en état de mort cérébrale à condition qu'il n'ait pas exprimé de son vivant son refus de s'opposer au prélèvement de l'organe, de même que sa famille.

La réanimation du donneur joue un rôle essentiel dans le devenir ultérieur du transplant.

Le donneur fait l'objet d'un groupage pour les antigènes ABO, rhésus, antigènes d'histocompatibilité A, B, C et DR. En pratique, il est souhaitable de limiter au maximum les incompatibilités entre donneur et receveur, cette éventualité est parfois offerte lorsque l'on dispose d'une fratrie assez importante.

Tous aussi indispensables sont les examens biologiques en vue de déceler d'éventuels agents infectieux transmissibles (HVB, HCV, HIV, HTLV, CMV).

D'autres maladies (néoplasies potentiellement métastatiques.) peuvent être exclues par l'anamnèse et les renseignements cliniques ainsi que par une évaluation de l'état fonctionnel du rein à transplanter.

2.2 SÉLECTION DU RECEVEUR :

La possibilité d'attente prolongée des malades en hémodialyse fait que, contrairement à d'autres transplantations, la transplantation rénale ne souffre pas d'un caractère d'urgence.

Cette transplantation se fait toujours en conditions de **compatibilité ABO** (à cause de la présence des antigènes A et B dans pratiquement la plupart des tissus et particulièrement à la surface des endothéliums). Le système des groupes sanguins

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

constitue une barrière d'histocompatibilité infranchissable par **ses anticorps naturels préformés responsables de rejets hyper aigus**.

Deux types de tests d'histocompatibilité peuvent être réalisés en fonction du délai disponible : le cross match entre donneur et receveur est réalisable rapidement, le typage HLA du donneur est plus long.

Le cross match lymphocytaire permet la détection rapide d'anticorps cytotoxiques préexistants circulants : Les lymphocytes T du donneur sont préparés à partir du sang ou des ganglions et utilisés dans un test de **micro-lympho-cytotoxicité** en présence du sérum du receveur, de sérum de lapin source de complément et d'un colorant exclu par les cellules vivantes. La pénétration de ce colorant dans les cellules indique la présence dans le sérum du receveur d'anticorps préformés dirigés contre les molécules de CMH de classe I portés par les cellules du donneur. **Un cross match positif est une contre-indication à la transplantation rénale.**

Différentes variantes de ce test ont été proposées dans le but d'augmenter sa sensibilité, la détection des anticorps anti lymphocytes par immunofluorescence par exemple. L'avantage de cette méthode est de détecter des anticorps fixant et ne fixant pas le complément ainsi que de déceler des taux faibles d'anticorps non identifiés par le test classique, qui peuvent entraîner des rejets suraigus. La technique ELISA permet aussi d'augmenter la sensibilité de ce test.

Le typage HLA grâce à la micro-lympho-cytotoxicité complément dépendante identifie les antigènes responsables d'une incompatibilité entre les tissus du donneur et du receveur. Des techniques de biologie moléculaire sont actuellement développées avec niveau de résolution allylique.

Le pourcentage de survie des greffons à long terme augmente légèrement en fonction du nombre d'identités A, B et DR entre donneurs et receveurs, toutefois, les incompatibilités au niveau des produits de ces locus ne sont jamais une contre indication à la transplantation rénale.

Par ailleurs de nombreux patients ont pu développer des réactions immunes contre des antigènes HLA en particulier suite à des transfusions répétées ou des grossesses multiples ou des rejets de première greffe. La présence de ces anticorps constitue un risque accru de rejet de greffe sans être une contre-indication à la transplantation. Pour la recherche et le dosage des anticorps anti HLA, la microlymphocytotoxicité est la technique de référence quoique d'autres techniques comme l'ELISA soient disponibles ; les taux d'anticorps anti HLA sont exprimés en % de cytotoxicité d'un panel équilibré de cellules portant des antigènes HLA représentatifs de la population (PRA : panel reactive antigens). Afin de diminuer les risques de rejet, on tient compte des antigènes qui sont permis pour l'éventuel organe à transplanter.

2.3 CONDITIONNEMENT DU GREFFON :

Le rein est débarrassé du sang par lavage à 4 °C avec une solution tamponnée qui a une composition proche du milieu intracellulaire. Le rein peut être ainsi conservé jusqu'à 24 heures et transporté.

2.4 DEVENIR DU GREFFON CHEZ LE RECEVEUR :

Les receveurs de reins allogéniques sont soumis à un traitement immunosuppresseur maintenu tant que le transplant est fonctionnel. Les doses sont progressivement diminuées ultérieurement. Cette thérapeutique est mise en œuvre pour la prévention des rejets d'allogreffe.

A. REJET SURAIGU (DÉLAI INFÉRIEUR À 24 H)

Il se manifeste dans les minutes ou les heures qui suivent le rétablissement de la continuité vasculaire : Infarctus du transplant parfois associé à une coagulopathie de consommation. Il est lié à la présence d'anticorps préformés dirigés le plus souvent contre les antigènes HLA de classe I ou ABO du donneur. Les cibles sont essentiellement l'endothélium vasculaire (les lésions siègent au niveau des glomérules, des artéioles juxta glomérulaires et des capillaires inter tubulaires).

En pratique, ces rejets ne se rencontrent plus, car la compatibilité ABO est une condition essentielle à la transplantation ainsi que la pratique systématique du cross match avant l'intervention.

B. REJET AIGU :

Il survient dans des délais de quelques jours à quelques semaines. Il représente le tableau classique de rejets d'allogreffes survenant chez un hôte non sensibilisé (rejet primaire) et met en jeu des mécanismes immunologiques cellulaires (cf. plus loin). Ce type de rejet est quasi constant en situation allogénique il peut aussi apparaître dans des délais courts et est souvent la conséquence d'une immunisation antérieure (rejet accéléré).

Le rejet aigu se traduit par des signes généraux (fièvre, malaise), des signes fonctionnels ou biologiques : HTA, oligurie, diminution de la natriurèse, élévation de la créatinine.

Le mécanisme essentiel est une infiltration du transplant par les Lc T du receveur avec une réaction d'hypersensibilité à médiation cellulaire. La biopsie du greffon montre l'infiltration périvasculaire de cellules mononucléées. La cytologie par ponction aspiration du transplant montre des altérations typiques : lymphoblastes, LcT activés, PNE, augmentation de l'expression des molécules de classe II sur endothélium consécutive à la production de cytokines (IFNg).

Cette situation est une urgence médicale et sa réversibilité dépend de la précocité du traitement. La répétition d'épisodes de rejet aigu est délétère pour la survie du greffon et favorise le rejet chronique.

C.REJET CHRONIQUE :

La néphropathie chronique de l'allogreffe est la cause essentielle de perte tardive du greffon. C'est une détérioration lente et progressive de la fonction rénale. Le transplant est le siège de lésions histologiques à base de fibrose périvasculaire et interstitielle et de lésions vasculaires à type de sténose.

Dans cette complication, les mécanismes moléculaires sont mal connus, mais il est probable qu'il s'agit d'une réponse immunitaire chronique à bas bruit. Cette réponse est initiée par une présentation indirecte des alloantigènes et dirigée contre les structures vasculaires particulièrement endothéliales du greffon.

Les processus de réparation de ces dommages font intervenir des cytokines comme le TGF bêta et le PDGF induisant fibrose et rétrécissement progressif des vaisseaux. D'autres facteurs interviennent, liés soit au greffon lui-même comme les lésions induites par le stress oxydatif de sa reperfusion après une phase ischémique, soit à l'hôte, comme une infection à CMV, une maladie auto-immune ou métabolique, soit enfin au traitement immunosuppresseur néphrotoxique.

3. IMMUNOLOGIE DE LA RÉACTION D'ALLOGREFFE :

Une réponse immune d'allogreffe va être initiée par les leucocytes du greffon, principalement les cellules dendritiques, capables de migrer vers les ganglions avoisinants. Ces cellules dendritiques ne sont pas immatures, mais activées par les traumatismes mécaniques, thermiques et oxydatifs de la mise en place du greffon.

De manière tout à fait singulière, la réponse allogénique veut que, en dehors de toute sensibilisation préalable, le contact entre cellules mononucléées histoincompatibles suscite une forte réponse proliférative in vitro. L'intensité de cette réponse est expliquée d'une part par la densité élevée de déterminants antigéniques recrutant un grand nombre de cellules T de forte et de faible affinité. En effet, toutes les molécules du CMH de la cellule allogénique sont reconnues par les lymphocytes T y compris ceux de faible affinité. D'autre part, une deuxième explication pour l'intensité de la réponse alloimmune est le fait qu'une molécule du CMH donnée pouvant lier un grand nombre de peptides différents (environ 2000), il va se créer ainsi une multitude de déterminants antigéniques différents. La reconnaissance du CMH du soi présentant des peptides étrangers et celle du CMH non-soi occupé par des peptides du soi obéit aux mêmes règles, la seconde représentant une réaction croisée de la première. (Figure 1)

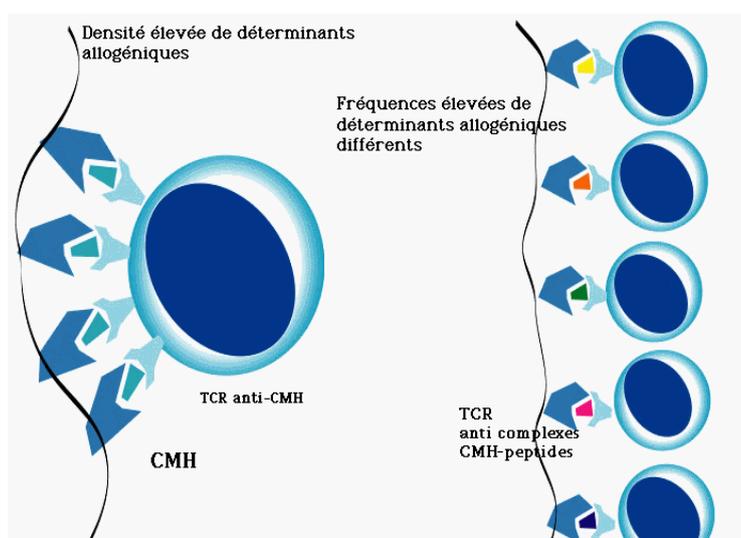


Figure 1 : Intensité de la réponse allogénique

3.1-PRESENTATION DES ALLOANTIGENES :

L'activation des Lc T alloréactifs du receveur par les antigènes de transplantation du donneur met en jeu deux mécanismes complémentaires :

La reconnaissance directe et la reconnaissance indirecte (Figure 2).

La reconnaissance directe fait intervenir des cellules présentatrices d'antigène (CPA) du donneur (cellules dendritiques, cellules endothéliales). Le TCR des Lc T CD4 et CD8 du receveur interagissent avec des complexes peptides -molécules du CMH allogénique du transplant. Cette interaction implique les régions hypervariables CDR1 et CDR2 du TCR avec les hélices α de la niche à peptides ainsi que la liaison CDR3-peptide.

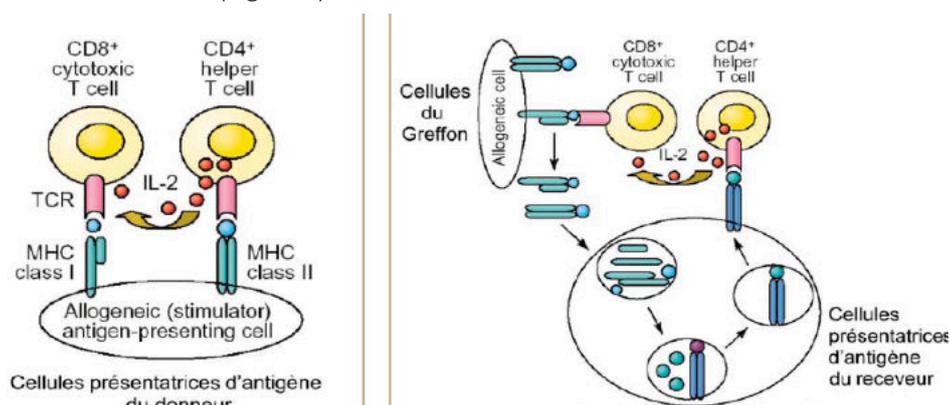


Figure 2 : les 2 types de reconnaissance immunes allogéniques : directe et indirecte.

Le répertoire des T alloréactifs recoupe largement celui des T reconnaissant un peptide du non-soi associé à une molécule CMH du soi.

La reconnaissance indirecte fait intervenir les CPA du receveur. Les peptides associés aux molécules du CMH de classe II proviennent des protéines solubles et des protéines libérées lors de la cytolysse. Les peptides associés aux molécules de classe I sont issus en général de protéines synthétisées par les cellules du greffon. Toutes les protéines polymorphiques au sein de l'espèce et les protéines d'agents infectieux localisés dans le greffon (CMV par ex.) peuvent réagir avec des TCR du receveur.

Ce mode de reconnaissance (indirect) joue un rôle important dans les rejets aigus tardifs et les rejets chroniques.

Les cellules T CD4 alloréactives stimulées par les molécules allogéniques de classe II portées par les cellules endothéliales de même que les T CD8 stimulées par les molécules de classe I produisent un ensemble de cytokines (IL2, IFN γ , TNF) qui agissent en induisant la production d'autres cytokines, mais aussi en augmentant l'expression membranaire de molécules de classe II par l'endothélium, et en ayant une forte action proinflammatoire.

3.2-MECANISMES EFFECTEURS DE LA RÉACTION DE REJET :

Les cellules T CD8 cytotoxiques détruisent les cellules du greffon en reconnaissant les molécules de classe I allogéniques et en agissant par adhérence et par activation de leur machinerie lytique (granzyme perforine). D'autres cellules tueuses non spécifiques comme les cellules NK, les monocytes, les PN, activées par des cytokines pourraient aussi participer aux mécanismes de lyse du transplant.

Les alloanticorps se fixent sur des antigènes de l'endothélium, activent le complément en provoquant des phénomènes de lyse, des phénomènes inflammatoires ainsi que des processus de coagulation.

4. THÉRAPEUTIQUE IMMUNOSUPPRESSIVE :

4.1 : LES AC ANTI LYMPHOCYTAIRES :

Les globulines polyclonales anti lymphocytaires (**thymoglobuline lymphoglobuline**) entraînent une lymphopénie T rapide et massive. Elles sont produites par immunisation du cheval ou de lapin peuvent être utilisées à titre de prophylaxie en transplantation rénale, leur efficacité dans la prévention des rejets aigus est bien établie.

L'ac monoclonal anti CD3, **OKT3** (orthoclone) exerce un effet très puissant par opsonisation des T et par modulation du TCR, les T deviennent incapables d'être stimulés. Le début du traitement est marqué par des effets secondaires importants à cause d'une activation initiale des T avec libération de cytokines. L'immunisation contre le monoclonal, murin, peut entraîner la perte de son efficacité.

4.2 INHIBITEURS DU PREMIER SIGNAL D'ENGAGEMENT DU TCR :

Ce sont des inhibiteurs de la transcription des cytokines représentés avant tout par les inhibiteurs des calcineurines.

La ciclosporine A (Néoral) et le FK506 ou Tacrolimus (prograf) agissent sélectivement et de façon réversible sur les T activés en se liant à des récepteurs intracytoplasmiques, les immunophilines, et en bloquant la transcription du gène de l'IL2 et d'autres cytokines.

4.3 INHIBITEURS DE LA COSTIMULATION OU INHIBITEURS DU DEUXIÈME SIGNAL :

Représentés soit par LES CORTICOIDES ils ont été initialement considérés comme anti inflammatoires (effet puissant sur les macrophages et les PNN, diminution de l'expression sur l'endothélium de certaines molécules membranaires (CMH II, molécules d'adhésion), mais sont aussi des immunosuppresseurs authentiques en agissant par le biais de récepteurs intracytoplasmiques en bloquant la synthèse d'IL2 et d'autres cytokines. A forte dose le solumédrol entraîne une apoptose des cellules T.

Soit par des anticorps monoclonaux anti CD40 L ou des protéines de fusion CTLA4-Ig en voie de commercialisation.

4.4 INHIBITEURS DU TROISIÈME SIGNAL D'ACTION DES CYTOKINES

Ils bloquent la transduction des signaux intracellulaires induits par la fixation de l'IL2 sur son récepteur de haute affinité

4.4.1 ANTICORPS MONOCLONAUX ANTI RÉCEPTEURS DE L'IL2 ANTICD25

Simulect : anticorps chimérisé associant des régions V de souris et des régions C d'IgG humaine.
Zanapax anticorps humanisé.

4.4.2 RAPAMYCINE (SIROLIMUS) MACROLIDE ISSU D'UN MICROORGANISME TELLURIQUE

4.5 INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES ACIDES NUCLÉIQUES

- Inhibiteurs des bases puriques

L'azathioprine (Imurel) fait partie des inhibiteurs du métabolisme des purines. Son action s'exerce principalement sur les LcT et les NK. Elle est largement utilisée en transplantation du fait de son coût faible et de son absence de néphrotoxicité.

Le mycophénolate mofetil (cell- cept) inhibe la prolifération lymphocytaire sans modifier les étapes initiales d'activation des cellules.

4.6 PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES :

Les protocoles sont divers selon les équipes, l'âge et l'état d'immunisation des receveurs.

En transplantation rénale, un traitement d'induction par anticorps lymphopéniants et corticoïdes est pratiqué pendant la première semaine. Le traitement immunosuppresseur repose sur une trithérapie associant un anticalcineurinique (Néoral, prograf), un antiprolifératif (cellcept) et un corticoïde (solupred). Cette trithérapie devient une bithérapie dans le second semestre (arrêt des stéroïdes ou des antiprolifératifs). Pour les épisodes de rejet aigu, on utilise de fortes doses de solumédrol en IV ou en cas d'échec des anticorps lymphopéniants.

DIETETIQUE DES HYPERURICEMIES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Savoir prescrire un régime pour un sujet présentant des lithiases uriques récidivantes ou une goutte.
- 2- Reconnaître les aliments « purinophores ».
- 3- Reconnaître les aliments acidifiants urinaires.
- 4- Reconnaître les aliments alcalinisants urinaires.

Connaissances prérequis

Au préalable l'étudiant doit réactiver ses connaissances concernant :

- 1- La ration alimentaire équilibrée
- 2- Les besoins nutritionnels et les apports recommandés chez l'adulte
- 3- La purino synthèse de NOVO.

1. DIÉTÉTIQUE DES HYPERURICÉMIES :

A. BASES PHYSIOPATHOLOGIES :

L'uricémie n'est pas une constante physiologique et un taux normal est difficile à préciser. En effet l'acide urique n'est pas un substrat métabolique, mais un produit de déchet, il circule dans le sang sous forme d'urate de sodium avant d'être excrété dans les urines, à la partie distale du tube rénal.

L'uricémie fluctue, chez un même individu, suivant l'importance des apports exogènes alimentaires, des apports endogènes par synthèse de Novo ou par catabolisme des nucléoprotéines, et suivant les variations de l'excrétion rénale. D'un individu à l'autre l'uricémie est également variable selon le sexe (plus basse chez la femme), selon l'âge (plus basse chez l'enfant). Selon l'état nutritionnel (plus haute chez l'obèse). De sorte que chez les sujets sains les taux observés peuvent varier de 30 à 70 mg/l, allant jusqu'à rejoindre le seuil de l'Hyperuricémie fixé à 70 mg (420 mmol/l), taux à partir duquel est atteinte la saturation des solutions et que commencent à se produire des précipitations aboutissant à la formation des cristaux.

La surcharge d'origine alimentaire est naturellement ici le facteur le plus intéressant, et en premier lieu la surcharge en purines. Son rôle dans la majoration d'une hyperuricémie est classique à tel point que les anciens cliniciens, à l'époque où les dosages n'étaient pas entrés dans la pratique courante, avaient mis au point un « test au ris de veau » qui s'était avéré très fiable dans le diagnostic des gouttes atypiques, en déclenchant une crise aiguë caractéristique. Même chez les sujets non prédisposés héréditairement, des expériences poursuivies chez des volontaires ont montré l'action majoratrice sur l'uricémie de l'ingestion de purines et inversement, un régime strictement apurinique a fait baisser l'uricémie.

Dans un contexte d'hyperuricémie pathologique, le même effet néfaste des purines alimentaires est facilement observé, et l'effet favorable d'une alimentation qualitativement surveillée est patent. Signalons par ailleurs que cette précaution diététique ne suffit pas à elle seule à ramener les taux sanguins et urinaires de l'acide urique dans les marges physiologiques.

Il faut aussi souligner que toutes les purines ingérées ne sont pas uricogènes : en particulier les Triméthyl-Xanthines du thé et du café, mais aussi d'après la plupart des nutritionnistes, toutes les purines végétales. Alors qu'un excès d'apport alimentaire en protéines animales (alimentation hypercarnée) majore l'uricémie, probablement, en fournissant en surabondance les substrats nécessaires à la purino-synthèse. D'autre part, toute surcharge alimentaire (aussi bien les régimes riches en graisses, qu'en hydrates de carbone et également l'ingestion d'alcool sous n'importe quelle forme : la prise de un litre de vin par jour augmente l'uricémie et l'uraturie de 30 à 40 %. C'est donc la suralimentation globale qui intervient dans la majorité des cas (contexte d'obésité pléthorique). Cependant le rôle de l'apport alimentaire a des limites :

- Le jeûne et les cures d'amaigrissement trop sévères provoquent une hyperuricémie importante et rapide déclenchant des crises de goutte due en grande partie au catabolisme des nucléoprotéines, dans un contexte de dénutrition= il s'agit alors d'une surcharge endogène, qui régresse rapidement sous l'effet d'une alimentation glucidique, mais qui montre une première limite de l'action des restrictions d'apports exogènes.

- La synthèse de Novo des purines apporte une 2^{ème} limitation. Elle intervient physiologiquement, dès que le taux de la purinémie s'abaisse au-dessous d'un certain seuil et l'on estime que 20 à 30 % des hyperuricémies primitives seraient dues à l'élévation de ce seuil, et par conséquent à un emballement de la purino-synthèse or les traceurs isotopiques ont montré que les substrats de base de ces réactions de synthèse sont d'une grande banalité (glycolal, aspartate, formiate, glutamate et CO₂); il est hors de question d'envisager de les limiter par des mesures diététiques. Seule une action médicamenteuse est active à ce niveau.
- Le barrage rénal enfin, par élévation du seuil d'élimination urinaire de l'acide urique (diminution de la clairance) constitue le dernier facteur qui intervient dans la physiopathologie de l'hyperuricémie et contre lequel la diététique seule n'est pas très efficace d'où la nécessité d'y associer des substances médicamenteuses. Soulignons que les cures de diurèse bien conduites ont une action très favorable sur l'urico-élimination rénale.

B. APPLICATIONS PRATIQUES :

A la lumière de ce rappel physiologique, la diétothérapie de l'hyperuricémie en général, a pour objectif essentiel de supprimer la surcharge exogène alimentaire, tout en évitant la surcharge endogène provoquée par la dénutrition et en limitant le recours à « la néopurinogénèse » endogène.

B1. RESTRICTIONS OBLIGATOIRES :

La mesure principale portera sur la suppression des aliments dits « **purinophores** » : porteurs de purines : la lecture des tables montre à cet égard de grandes différences dans les teneurs en acide urique, comme l'illustre la liste suivante des produits d'origine animale les plus concentrés classés par ordre décroissant (en mg pour 100 g) : ris de veau : 990 ; anchois : 465 ; sardines : 360 ; foie, rognons : 280 ; harengs : 200 ; cervelle : 180 ; langue, truite, carpe : 165 ; saucisse : 145 ; viande de porc : 123.

En ce qui concerne les aliments d'origine végétale, nous avons vu que leurs purines n'apparaissent pas, en général, urico-gènes. Au demeurant, à l'exception des lentilles : 162 mg, leur teneur est très inférieure à celle des produits animaux, les plus concentrés : épinards : 70 ; asperges, champignons, choux-fleurs, petits pois : 50.

Quant aux aliments « purinogènes », qui apportent des substrats favorables à la purino-synthèse, nous avons vu qu'il serait illusoire de vouloir les supprimer en raison de la facilité et de la puissance de cette synthèse endogène. Il faudra se borner à éviter une alimentation hypercarnée.

Mais d'une manière générale, il faudra éviter tout excès, même relatif, dans les apports alimentaires, aussi bien lipidiques que glucidiques et naturellement limiter le plus possible les apports d'alcool.

B2-APPORTS CONSEILLÉS :

Les apports seront naturellement personnalisés, adaptés à l'état staturo-pondéral, à l'âge, au sexe, à l'activité et aux goûts de chaque patient. C'est le rôle même du technicien en diététique de nuancer ses prescriptions en fonction de ces facteurs.

L'apport énergétique s'établira entre 30 et 40 Calories par kg de poids et par jour et sera réglé par l'évolution de la courbe pondérale. L'apport protidique sera de 1 g à 1,20 g par kg de poids, en privilégiant le lait et les laitages pour leur pouvoir alcalinisant. L'apport lipidique sera de l'ordre de 1 g par kg de poids. On conseillera pour l'assaisonnement des huiles riches en acides gras polyinsaturés (tournesol, maïs, pépins de raisins) et pour la cuisson de l'huile d'arachide en petite quantité. Les glucides apporteront le complément de la ration, en tenant compte du caractère acidifiant des céréales et du pain complet, en préférant par conséquent les pommes de terre, le pain blanc, les légumes frais et les fruits. Les sucres raffinés et les produits sucrés seront limités pour éviter la surcharge calorique et ne devraient pas dépasser 10 % de l'apport énergétique global.

B3-EXEMPLE DE RÉGIME :

Il est toujours intéressant de définir un régime quantitativement, bien qu'une prescription qualitative soit suffisante chez un sujet non obèse, pourvu que la surveillance pondérale soit assurée.

Cependant, la majorité des hyperuricémiques étant plus ou moins obèses, c'est ce type de régime que nous prendrons comme exemple, avec une ration de 1400 à 1600 Calories, à adapter pour obtenir une réduction pondérale lente, de l'ordre de un à deux kilos par mois.

Petit déjeuner : un bol de lait écrémé éventuellement édulcoré, deux biscottes, 10 g de beurre, un fruit, café ou thé à volonté, pas de sucre.

Déjeuner : 100 g de crudités (avec une cuillère à café d'huile pour l'assaisonnement), 125 g de viande ou de poisson (viande grillée ou rôtie ou cuite à l'anglaise, poisson au grill, au four ou au court-bouillon), 200 g de pommes de terre (avec une noisette de beurre), un yaourt, 30 g de pain.

Goûter : 125 g de lait non sucré (ou yaourt ou fromage blanc), café ou thé à volonté, un fruit.

Dîner : potage de légumes, une portion de légumes (avec une noisette de beurre ou une cuillère à café d'huile), une fois par semaine deux œufs (durs, pochés, ou inclus dans un entremets), 30 à 50 g de fromage (à pâte ferme ou de fromage fondu), un fruit (cru ou en compote ou sous forme de jus de fruit).

La boisson conseillée est l'eau ordinaire ou minérale, en tenant compte de l'importance chez tout uricémique du maintien d'une hydratation et d'une diurèse convenables.

Diététique de la lithiase urique :

Bases physiopathologiques

La précipitation dans les voies urinaires de cristaux d'acide urique, leur agglomération sous forme de boues, de sables et finalement de petits calculs bruns, hérissés, est sous la dépendance directe du taux de l'uricémie et de l'acidité des urines. Or ces deux facteurs, hyperuricémie et hyperacidité, sont des caractéristiques constantes des hyperuricémiques, dans un contexte d'oligurie.

Dans les urines, l'urate de sodium venu du sang se concentre à des taux pouvant aller de 300 à plus de 1100 mg par 24 heures et, en fonction du pH, se transforme en acide urique, dont la solubilité dans l'eau est de l'ordre de 1/18e par rapport à l'urate. A pH : 4,8 cette transformation est à peu près complète, et la précipitation obligatoire ; à pH : 5,8 les deux composés sont en équilibre ; à pH : 6,8 l'urate est à peu près seul présent et la précipitation évitée. Mais il faut dire qu'une telle alcalinisation relative ne peut pratiquement pas être obtenue et maintenue dans le contexte d'une thérapeutique au long cours chez un hyperuricémique.

Si bien qu'à côté du régime alcalinisant et de la cure de diurèse la nécessité d'un traitement hypo-uricémiant continu apparaît à nouveau, avec l'impératif de faire baisser l'uricémie par une action en amont du rein, ce qui condamne les substances uricosuriques qui risquent, à court terme, d'augmenter les précipitations calculeuses.

Application pratique :

Le régime alcalinisant est en réalité un régime non acidifiant. Il n'agit pas réellement sur le pH sanguin, fortement tamponné, mais il réduit l'acidité des urines. Par contre, l'ingestion d'aliments acidifiants est très péjorative dans ce domaine.

La surveillance du pH urinaire par le malade lui-même, grâce à un papier réactif, est très recommandable, car il permettra un autocontrôle des résultats obtenus.

Rappelons que le régime alcalinisant est lactovégétarien, comportant du lait et des produits laitiers (en tenant compte du fait que les fromages sont plutôt acidifiants) ; des fruits, compotes, jus de fruits ; des légumes frais ; des féculents, des céréales, en sachant que leur cuticule serait acidifiante et en évitant donc les aliments dits « « complets » riches en son.

A l'inverse, le régime acidifiant serait hypercarné, mais nous avons déjà vu qu'il était de toute façon à éviter dans la diététique de l'hyperuricémie en général.

-La cure de diurèse :

Le maintien d'une diurèse suffisante par la prise systématique de 1 litre à 1,5 litre d'eau par jour s'impose d'autant plus chez les hyperuricémiques que ces sujets n'ont pas spontanément soif. Cette oligodipsie est en partie responsable de leur oligurie et entretient un cercle vicieux favorisant la lithiase.

La cure de diurèse consiste à ingérer 600 à 1000 ml d'eau le matin à jeun, en clinostatisme (position couchée), en restant au repos. On déclenche ainsi une diurèse considérable d'abord claire, puis trouble, avec élimination, chez les lithiasiques, de boues, de sables et même de petits calculs. Les études pratiquées chez les hyperuricémiques ont montré une amélioration de la clairance rénale de l'acide urique et une élévation du pH urinaire. Avec du recul on a pu observer dans certains cas une baisse durable de l'uricémie à l'occasion de cures successives, et même la disparition de calculs.

L'utilisation à domicile des eaux minérales pour maintenir la diurèse doit naturellement être tempérée (s'agissant des eaux alcalines bicarbonatées sodiques : Vichy...). En effet, il faut toujours respecter les restrictions imposées éventuellement par un régime restreint en sodium.

Diététique de la goutte :

Bases physiopathologiques :

La goutte, caractérisée typiquement par des crises articulaires fluxionnaires aiguës, survient dans un contexte biologique d'hyperuricémie : soulignons à nouveau que l'on n'observe pas de crise de goutte lorsque l'uricémie est inférieure à 70 mg par litre.

Que la goutte frappe surtout les hommes et surtout les obèses ne nous apporte pas grand-chose, sinon que cela peut être dû à ce que l'hyperuricémie est plus fréquente chez ces sujets. De même, il faut souligner que les crises de goutte suivent les poussées d'hyperuricémie, par exemple après ingestion de ris de veau, ou à l'occasion d'un jeûne intempestif. On a pu vérifier que ces crises étaient en relation avec la précipitation intra-articulaire de cristaux d'acide urique, en relation peut-être avec l'acidité locale des tissus fibreux et cartilagineux.

Tout ceci nous indique que le premier traitement de la goutte est celui de l'hyperuricémie, aussi bien en ce qui concerne la diététique que la thérapeutique médicamenteuse. Et ce traitement est actuellement d'une telle efficacité que, pourvu qu'il soit maintenu avec constance, les crises de goutte devraient disparaître.

Malheureusement pour eux les goutteux, comme les pléthoriques en général, sont ceux que l'on appelle des « bons vivants », ne parvenant pas à s'imposer une discipline suivie, tout spécialement au niveau de la nourriture, même si les infractions sont sanctionnées par des crises douloureuses extrêmement pénibles.

Or, en plus des précautions nécessitées par la prévention des poussées d'hyperuricémie, la diététique de la goutte impose la suppression des aliments dits « phlogogènes », c'est-à-dire ceux dont on a constaté empiriquement qu'ils provoquaient des crises inflammatoires.

-Application pratique :

En période de crise aiguë, la diététique est très simple (et le malade très obéissant). Elle est à base de lait et de produits laitiers, de bouillons de légumes, de fruits, de compotes, de jus de fruits. Sans oublier l'ingestion journalière de 2 litres d'eau ordinaire et de ½ litre d'eau de Vichy (eau bicarbonatée).

En dehors des crises il est clair tout d'abord que la diététique générale de l'hyperuricémie dans un contexte légèrement hypocalorique s'impose.

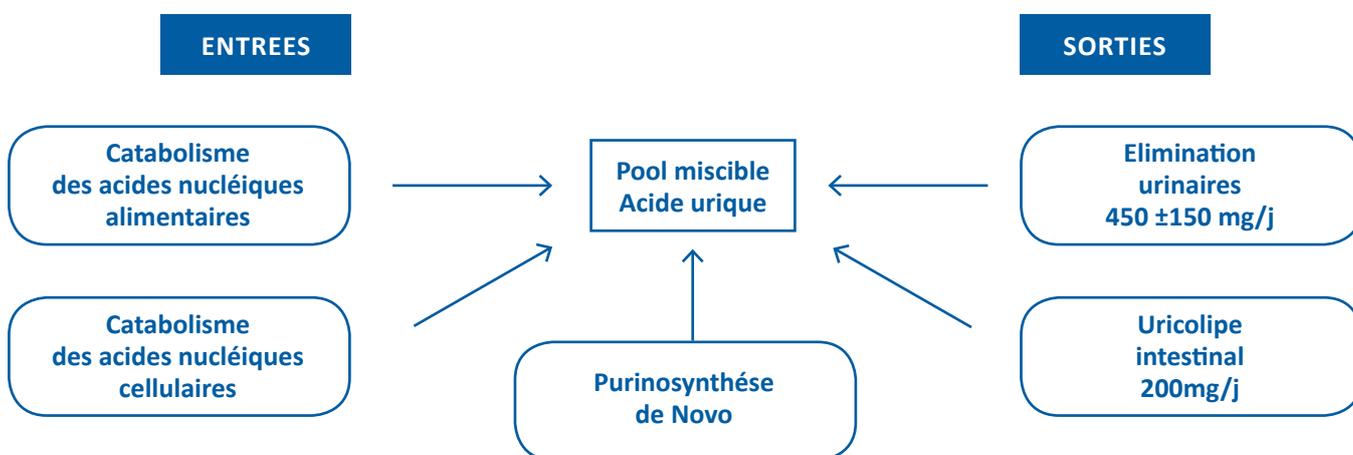
Mais la liste théorique des aliments dits « phlogogènes » est quelque peu décourageante, et risque en pratique de surajouter des interdits abusifs. En fait, le plus souvent, le malade connaît bien les plats mal tolérés et l'interrogatoire permettra de dépister et de déconseiller, en plus des « purinophores » avérés les « phlogogènes » électifs : gibier, charcuteries, foies gras, sauces, vins, etc.

C'est ici le moment de souligner que les traitements anti-inflammatoires actifs sur la crise douloureuse de goutte (colchicine, phénylbutazone, indométacine) n'influencent en rien l'hyperuricémie et ne sont donc en aucune façon des traitements de fond de la maladie goutteuse, ce que bien des maladies ont tendance à ignorer.

ANNEXES

ANNEXE 1 :

« POOL MISCIBLE » L'ACIDE URIQUE EST ÉCHANGEABLE DANS L'ORGANISME DANS LES MILIEUX SOLUBLES



ANNEXE 2 : LES BASES DU RÉGIME ALCALINISANT

Boire assez d'eau pour éliminer plus d'un litre et demi par jour avec en plus 500 ml de boissons alcalines ou encore ajouter deux grammes de bicarbonate de sodium tout en respectant les contre-indications.

Prendre des aliments alcalinisants (légumes, fruits, laitages). La surveillance du pH urinaire aux bandelettes par le patient permet de contrôler les résultats : celui-ci doit se situer entre 7,5 et 8.

- Aliments alcalinisants forts : carotte, épinard, orange, raisins secs, salades, lait et dérivés. Boissons gazeuses, autres boissons alcalines...
- Aliments alcalinisants faibles : asperge, banane, chou, haricot, poire, pomme, compote de pommes, pomme de terre, jus de légumes, de fruits frais, le thé vert, les infusions de plantes, le soja et l'orge, les amandes, les châtaignes, noix de coco, les graines germées.

NB : goût acide et aliments acidifiants ne sont pas liés. Les oranges, par exemple, les citrons, laissent des résidus alcalins.

- Aliments acidifiants forts : viandes bovines, les protéines (les acides aminés) en général. (les plus riches en phosphate).
- Aliments acidifiants faibles : beurre, chocolat, œufs, pain, saindoux, tomates, céréales et leur dérivé (pain, pâtes...), sucres et produits sucrés (confitures, miel), l'abricot et la prune, fromages fermentés, l'alcool, le café et le thé, pois chiche, lentilles, haricots rouges, tous les fruits oléagineux (cacahuètes, noix de cajou, etc.); l'asperge, l'artichaut, les choux, la rhubarbe, les oignons (les autres légumes sont donc alcalinisants).

TRAITEMENT DIETETIQUE AU COURS DE L'INSUFFISANCE RENALE CHRONIQUE

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les complications métaboliques au cours de l'insuffisance rénale chronique
- 2- Déterminer les critères de dénutrition chez l'insuffisant rénal chronique
- 3- Préciser les apports nutritionnels recommandés au cours de l'insuffisance rénale chronique

1. LES COMPLICATIONS MÉTABOLIQUES AU COURS DE L'INSUFFISANCE RÉNALE CHRONIQUE

- Plusieurs fonctions métaboliques sont altérées au cours de l'urémie en particulier la néoglucogénèse, le stockage mitochondrial du calcium, la consommation mitochondriale d'oxygène, l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline, et la dégradation de l'insuline.
- La résistance à l'insuline est une anomalie bien démontrée. Elle est due à une diminution de l'oxydation du glucose et à une diminution de la synthèse du glycogène.
- La demi-vie de l'insuline est également prolongée suite à une diminution de la dégradation rénale d'une part et à une diminution de la captation musculaire et hépatique d'autre part.
- Les anomalies du métabolisme protéique observées chez l'urémique chronique induisent un état de dénutrition défini par la déplétion de l'organisme, en protéines avec une perte de la masse musculaire et en réserves énergétiques avec une diminution de la masse grasse.
- L'apport protéique insuffisant ou déséquilibré est expliqué par l'anorexie et des troubles digestifs d'une part et d'autre part par l'altération de la synthèse protéique par les toxines urémiques.
- Le transport intracellulaire des acides aminés stimulé par l'insuline peut être altéré et entraîne un déséquilibre des pools intracellulaires et une anomalie de la synthèse protéique.
- L'acidose métabolique, constante au cours de l'insuffisance rénale constitue un des stimuli majeurs de l'hypercatabolisme. En effet, elle augmente la protéolyse musculaire et diminue la synthèse de l'albumine.
- Les désordres du métabolisme phosphocalcique sont précoces et s'observent au tout début de l'IRC. Ils sont expliqués par le déficit en calcitriol dû à la réduction néphronique et à l'hyperparathyroïdie secondaire à l'hypocalcémie. Les toxines urémiques participent également à ces anomalies. Il existe aussi, une diminution du nombre et de la sensibilité des récepteurs parathyroïdiens du calcitriol. Les toxines urémiques sont également responsables d'une inhibition de la synthèse de la 1α hydroxylase.
- L'urémie s'accompagne d'un contenu cellulaire en sodium excessif, expliqué par une diminution de l'activité de la Na-K-ATPase.
- L'anémie est presque constante au cours de l'IRC. Elle est normochrome normocytaire et arégenerative. Elle est due à une insuffisance de production de l'érythropoïétine. Cette dernière est due à la réduction néphronique et aux toxines urémiques qui se comportent comme des inhibiteurs de la production rénale de l'érythropoïétine. L'anémie est expliquée également par la diminution de la durée de vie des hématies qui est proportionnelle à l'augmentation de l'urée sanguine.

La prise en charge de ces troubles est nécessaire pour prévenir la dénutrition et les complications de l'IRC.

2. LES APPORTS PROTIDIQUES :

Il est recommandé actuellement de réduire la ration protéique à 0,6-0,8 g/kg/j en cas d'IRC, avant le stade de dialyse. Outre le ralentissement espéré de la dégradation de la fonction rénale, la restriction protéique a des effets favorables sur l'acidose, l'hyperphosphorémie, l'insulinorésistance, la dyslipémie, ainsi que l'urémie.

Au moins 60 % des protéines ingérées doivent être de haute valeur biologique.

Les apports protéiques ne doivent pas être limités dans les situations d'hypercatabolisme comme une infection, une corticothérapie, une carence insulinaire, ou après une intervention chirurgicale ou lors de la cicatrisation d'une plaie. L'observance de la restriction protéique alimentaire peut être estimée par une enquête diététique soignée. L'état nutritionnel doit être régulièrement surveillé.

3. LES APPORTS ÉNERGÉTIQUES :

L'apport calorique doit être d'au moins 35 kcal/kg/j pour maintenir la balance azotée positive afin de favoriser l'anabolisme. Cet apport calorique peut poser de réels problèmes aux patients qui sont par ailleurs en restriction protéique. Il ne peut être réalisé que sous forme de graisses et de sucres. Il faut enrichir l'alimentation en graisses polyinsaturées et conseiller ainsi les huiles végétales et l'acide éicosapentaénoïque des poissons. Il faut réduire également les sucres d'absorption rapide.

4. LES APPORTS HYDRO-SODES :

Les possibilités de régulation sodée sont conservées jusqu'à un stade très avancé d'insuffisance rénale.

La restriction sodée est obligatoire en cas d'œdème ou d'hypertension artérielle.

Concernant l'apport hydrique, les urémiques doivent boire à leur soif jusqu'à un stade avancé d'insuffisance rénale. Lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10ml/mn, il faut adapter les apports pour éviter l'hyperhydratation.

5. L'APPORT EN POTASSIUM :

L'hyperkaliémie au-dessus de 6,5 mmol/l peut provoquer un arrêt cardiaque.

La prévention diététique de l'hyperkaliémie doit être systématique au-dessous de 15 ml/mn de clairance de créatinine

L'apport ne doit pas dépasser 50 mmol/j. Il faut réduire la consommation des aliments riches en potassium. Il serait souhaitable de privilégier la cuisson à l'eau et le trempage dans l'eau. Les résines échangeuses d'ions sont rarement indiquées avant le stade terminal de l'IRC.

6. LE CONTRÔLE DE L'ACIDOSE MÉTABOLIQUE :

L'acidose métabolique a une influence néfaste sur l'état nutritionnel et osseux. Lorsque la réserve alcaline plasmatique est inférieure à 20 mEq/l, une supplémentation est nécessaire. Consommer une eau minérale alcaline (Garcin) est alors utile, s'il n'y a pas de rétention hydrosodée importante.

7. L'APPORT PHOSPHOCALCIQUE :

L'hyperphosphatémie, conséquence de l'insuffisance rénale, peut être réduite en modérant les apports de phosphore alimentaire. Les aliments riches en phosphore sont en général les aliments qui sont riches en protéines.

Il faut surtout diminuer l'apport en laitages. Toutefois, on peut entraîner ainsi une carence calcique. Les chélateurs du phosphore sont indiqués lorsque la restriction phosphorée ne suffit plus à normaliser les taux de phosphorémie. Les sels de calcium pris lors des repas riches en phosphore permettent également de combler en partie la carence calcique des insuffisants rénaux et freinent aussi l'acidose. À un stade plus avancé, l'ostéodystrophie rénale s'accompagne d'une hypocalcémie qui justifie la supplémentation orale en calcium, prise en dehors des repas (0,5 à 1,5 g/j), puis en vitamine D active en l'absence d'une hyperphosphatémie.

8. LA CORRECTION DE L'ANÉMIE :

L'anémie justifie souvent un traitement par érythropoïétine, mais les carences en fer et en acide folique doivent être reconnues et supplémentées auparavant.

9. LA PRISE EN CHARGE DE LA DYSLIPIDÉMIE :

L'hypertriglycéridémie est presque constante au cours de l'IRC avancée.

Il faut contrôler les facteurs de risque vasculaires associés tels que le tabagisme et la sédentarité. L'exercice physique favorise l'anabolisme et augmente le taux de HDL cholestérol.

La réduction des sucres d'absorption rapide et l'enrichissement de la diète lipidique en graisses polyinsaturées sont également recommandés.

Un régime pauvre en cholestérol et riche en fibres doit être ainsi prescrit

Suivant l'apport protéique, les proportions de sucre vont de 50 à 60 % des calories et celles des lipides de 30 à 40 %.

Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase peuvent être prescrits au besoin.

10. RECONNAÎTRE ET PRÉVENIR LA DÉNUTRITION :

L'insuffisance rénale chronique nécessite une prise en charge diététique pour prévenir l'apparition d'une dénutrition et la dépister afin de la corriger.

Plusieurs facteurs contribuent à cette détérioration nutritionnelle, tels que l'anorexie et les troubles digestifs favorisés par l'urémie et la polymédication. Le catabolisme protéique favorisé par l'acidose, ainsi que l'existence d'une protéinurie importante chez certains patients sont également des facteurs aggravants.

La restriction protéique peut contribuer à cette détérioration, si elle s'accompagne d'une réduction des apports caloriques ou si on ne tient pas compte d'une pathologie intercurrente.

En effet, les apports protéiques très bas sont souvent associés à une dénutrition progressive alors que le maintien de l'état nutritionnel apparaît comme une priorité au cours de l'IRC.

Du fait de la fréquence de la dénutrition et de son impact sur le pronostic, une évaluation nutritionnelle régulière doit être pratiquée afin de vérifier le caractère adéquat du régime alimentaire et de dépister une malnutrition.

La surveillance régulière (au moins annuelle) de l'état nutritionnel est donc indispensable. Elle doit être clinique, par la pesée et l'interrogatoire diététique et biologique, par le dosage de l'albuminémie (valeur d'alarme < 35 g/l), de la préalbuminémie (valeur d'alarme < 300 mg/l) et du taux de cholestérol (valeur d'alarme < 1 g/l).

En cas de dénutrition, un suivi diététique adapté permettrait d'améliorer la prise alimentaire et d'obtenir, indépendamment de l'état inflammatoire, une élévation de l'albuminémie.

Les conseils diététiques doivent être simples et répétés fréquemment pour faciliter le suivi du régime au long cours

L'apparition de signes de dénutrition doit alors faire élargir les apports, notamment en aliments glucidiques (ce qui n'altère pas la tolérance au glucose), et si nécessaire débiter la dialyse.

Une intervention nutritionnelle, compte tenu des ingesta spontanés, peut s'avérer nécessaire. Différentes modalités peuvent être proposées : conseil diététique, supplémentation par voie orale, ou alimentation entérale.

ANNEXES

ALIMENTS RICHES EN PROTÉINES

TENEUR MOYENNE EN PROTÉINES PAR PORTION

Viande	20g/100g	Quiche	17g/150g
Poisson	20g/100g	Pizza	8g/100g
Œufs	12g/100g	Croque-monsieur	21g/100g
Charcuterie	15g/100g	Crêpe au jambon	7,5g/2x50g
Yaourt	5g/125g	Croissant au jambon	10,5g/100g
Fromage blanc	8g/100g	Lasagnes	12,5g/200g
Petit suisse	6g/100g	Raviolis	9,5g/200g
Fromage sec	7g/30g	Soufflé au fromage	11,5g/100g
Flan	5g/125g	Légumes secs	14g/200g
Béchamel	3g/80g	Fruits oléagineux	18g/100g
Fromage râpé	6g/20g	Fruits secs	3g

ALIMENTS RICHES EN SEL

Apport moyen en sel par portion (gr. NaCl)

*Charcuterie	0,7g (20g bacon fumé ou 40g mortadelle) 1g (50g jambon cuit ou 50g pâté) 1,25g (30g saucisson sec) 3g (50g jambon cru)
*Coquillages, crustacés	1g (12 huitres) 2,5g (250g moules) 4g (200g bigorneaux) 6g (150g =10 crevettes)
*Conserves viande ou poisson	0,7g (3x20g sardines) 1g (100g thon au naturel)
*Aliments achetés préparés	0,8g (200g Pommes Dauphines) 1g (100g poisson pané) 1,3g (100g pizza) 1,8g (150g quiche) 2g (200g raviolis, 200g lasagnes)
*Fromage	0,5g dans 1 portion de 30g 30g Roquefort= 1,2g
*Sauce	0,4g (20g =1 cuill. à soupe Béarnaise)
*Potage du commerce	2,5 g dans 1 bol
*Biscuits	0,5g (4x5 g biscuits apéritif) 1g (4x10g biscuits secs)
*Cacahuètes grillées, salées	0,4g (1 poignée =35g)
*Olives	0,5g (5x3g olives vertes) 1,2g (5x3g olives noires)

ALIMENTS RICHES EN POTASSIUM

Teneur moyenne en mg pour 100 g

Légumes	Crus	270 mg (concombre : 150 mg, fenouil cru : 473 mg)
	Cuits	220 mg (chou vert cuit : 99 mg, blettes cuites : 473 mg)
	Secs	320 mg (lentilles cuites : 276 mg ; haricots blancs cuits : 460 mg)
Pomme de terre		530 mg (pommes Dauphines : 147 mg ; chips : 1190mg)
Fruits secs		975 mg (dattes : 677 mg, abricots secs : 1520mg)
Fruits oléagineux		700 mg (noix:480mg; pistaches:1050mg)
Avocats		520 mg
Châtaigne		500 mg
Fruits frais		220 mg (myrtilles : 68mg ; bananes : 385 mg)
Cacao		1920 mg
Chocolat		365 mg
Farine de soja		1740 mg
Ketchup		480 mg
Potage		130 mg (poireaux/ pommes de terre : 125mg ; velouté de tomates : 140mg)

ALIMENTS RICHES EN PHOSPHORE

*Légumes secs	100 mg/100 g
*Viande	200 mg/100 g (Pigeon : 400 mg)
*Poisson	250 mg/100 g
*Œufs	Entiers : 180 mg/100 g Blanc : 15 mg/100 g Jaune : 520 mg/100 g
*Charcuterie	200 mg/100 g
*Abats	320 mg/100g (foie : 400mg)
*Crustacés et coquillages	200 mg/100g
*Fromages	480 mg/ 100g (chèvre frais : 218 ; sec : 796)
*Laitage	90 mg/100 g
*Fruits secs	90 mg/100 g
*cacao	660 mg/100 g

LA PREVENTION DES MALADIES RENALES CHRONIQUES

Les objectifs éducationnels

Au terme de ce cours, l'étudiant pourra :

- 1- Connaître les groupes à risque pour un dépistage ciblé de la maladie rénale chronique
- 2- Connaître les moyens de dépistage des groupes à risque de maladie rénale chronique
- 3- Identifier les facteurs de progression des maladies rénales chroniques
- 4- Connaître les moyens de prévention de l'évolution des maladies rénales chroniques

I. INTRODUCTION :

Les maladies rénales chroniques (MRC) sont capables de détruire progressivement les structures fonctionnelles du rein, bien que le parenchyme rénal possède des capacités importantes d'adaptation et de régénération. Elles ont une conséquence commune qui est l'évolution vers l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale avec de graves conséquences pour l'ensemble de l'organisme, liées à l'intoxication urémique d'une part, et aux défaillances des fonctions endocrines rénales d'autre part.

II. LES MÉCANISMES EN JEU :

1- LA RÉDUCTION NÉPHROTIQUE :

La destruction des néphrons s'accompagne d'une adaptation des néphrons restants qui vont augmenter leur charge de travail par unité fonctionnelle. Il y a une augmentation de la filtration glomérulaire au niveau des néphrons restants, une augmentation de la pression hydrostatique dans le glomérule et une augmentation du volume des glomérules intacts. Il y a aussi des modifications tubulaires avec une augmentation de la taille des tubules pour répondre aux nouvelles contraintes fonctionnelles. Ces modifications anatomiques et fonctionnelles permettent malgré une amputation de 75 % du parenchyme rénal de maintenir une homéostasie normale du milieu intérieur.

Malheureusement, cette adaptation va conduire à l'apparition de lésions d'hyperfiltration au niveau du glomérule avec une hyalinose segmentaire et focale puis sclérose du glomérule conduisant à l'apparition des « pains à cacheter » et au niveau tubulo-interstitiel à l'apparition d'une fibrose interstitielle dont la sévérité sera prédictive du devenir fonctionnel rénal. Les modifications de l'hémodynamique intra rénale jouent un rôle important dans la genèse de ces lésions.

2- LE SYSTÈME RENINE-ANGIOTENSINE :

L'angiotensine II joue un rôle important dans l'adaptation rénale à la réduction néphronique. C'est un médiateur important de l'augmentation de la pression hydrostatique intraglomérulaire et de production de la fibrose interstitielle.

3- L'ÉVOLUTION PROPRE DE LA NÉPHROPATHIE CAUSALE :

Le délai d'évolution de la MRC vers le stade terminal est très variable, de quelques mois à plusieurs décennies, d'une néphropathie à l'autre. En effet, la néphropathie diabétique, certaines néphropathies glomérulaires et la polykystose rénale semblent avoir une vitesse de progression rapide. Alors que les néphropathies interstitielles chroniques et la néphroangiosclérose hypertensive ont une vitesse de progression lente vers le stade terminal. En revanche, le taux de diminution spontanée du débit de filtration glomérulaire (DFG) tend à être relativement constant dans le temps chez un même individu.

III. LE DÉPISTAGE DE LA MALADIE RÉNALE CHRONIQUE :

Améliorer le dépistage et la prévention de la MRC est un enjeu majeur de santé publique compte tenu de la forte prévalence de la MRC et des risques cardiovasculaires et d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Une difficulté majeure réside dans le fait que la MRC est une maladie silencieuse. Il est donc important de la dépister de façon

systématique dans les groupes à risque, en particulier les patients avec un diabète, une hypertension artérielle ou une maladie cardiovasculaire.

Le dépistage repose sur trois gestes simples :

- La mesure de la pression artérielle
- La recherche d'une protéinurie par les bandelettes urinaires
- Le dosage de la créatinine plasmatique avec évaluation du DFG par la formule de COCKROFT-GAULT ou MDRD

A ces mesures on doit associer chez le diabétique, le dosage annuel de la microalbuminurie.

En amont de l'apparition de la MRC, il est indispensable de dépister et traiter les principales maladies qui en sont pourvoyeuses, principalement le diabète, l'HTA et les maladies cardiovasculaires.

Tableau 1 : Groupes à risque pour un dépistage ciblé de la MRC

Priorité très élevée :

- Diabète
- Hypertension artérielle
- Maladie cardiovasculaire
- Cancer des reins, des voies urinaires ou hémopathies

Dépistage à considérer :

- Âge élevé
- Antécédents familiaux de maladie rénale chronique
- Obésité
- Autres facteurs de risque cardiovasculaire
- Réduction néphronique (antécédents de néphrectomie ou de petit poids de naissance)
- Médicaments néphrotoxiques
- Infections chroniques des reins ou des voies urinaires

IV. LES FACTEURS DE PROGRESSION DES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES :

1- LES FACTEURS NON MODIFIABLES :

A) L'ÂGE :

À partir de 50 ans, il y a une diminution du DFG de 1 ml/mn/an.

Le diabète et la néphropathie vasculaire induisent une augmentation constante du nombre de dialysés notamment chez les sujets âgés.

B) LES FACTEURS GÉNÉTIQUES ET HÉRÉDITAIRES :

En dehors des maladies rénales entièrement expliquées par des facteurs génétiques, comme la polykystose, l'existence de facteurs héréditaires favorisant la survenue de maladies rénales différentes dans une même famille est connue. Ainsi, des facteurs génétiques comme le polymorphisme du gène codant pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine ont été identifiés.

C) LES AUTRES FACTEURS :

La vitesse de déclin du DFG semble corrélée à certaines caractéristiques individuelles à savoir la fonction rénale résiduelle basse lors du diagnostic et le sexe masculin avec un déclin plus rapide chez les sujets afro-américains.

2- LES FACTEURS MODIFIABLES :

A) L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE :

L'hypertension artérielle est un facteur majeur de la progression de l'IRC, car elle aggrave les lésions d'hyperfiltration en augmentant la pression hydrostatique intraglomérulaire. Un contrôle strict de la pression artérielle permet de ralentir très efficacement la progression des maladies rénales et de diminuer le risque de complication cardiovasculaire.

B) LA PROTÉINURIE :

La protéinurie est un important facteur de progression vers l'insuffisance rénale chronique. Plus elle est faible, plus l'échéance de la dialyse recule.

La protéinurie, en particulier quand elle dépasse 1g/24 heures, est un élément péjoratif sur le pronostic de l'insuffisance rénale. Elle induit une atteinte tubulaire avec une réaction inflammatoire aspécifique dans l'interstitium rénal qui fait le lit de la fibrose interstitielle.

C) LES FACTEURS DE DÉTÉRIORATION AIGÜE :

Les reins chroniquement malades sont particulièrement sensibles à une diminution de la perfusion rénale dans toutes les situations d'hypovolémie ou à une agression supplémentaire générée par un toxique, une infection/inflammation ou un obstacle.

Ces différentes causes compromettent la fonction rénale résiduelle, de manière réversible ou définitive selon leur nature et la rapidité de l'intervention médicale.

Au cours de l'IRC, il est nécessaire d'adapter la posologie des médicaments pouvant être toxiques pour les reins, en fonction de la clairance de la créatinine.

Tableau 2 : Les facteurs de détérioration aiguë

Hypovolémie:

- Pertes hydriques (vomissements, diarrhée) insuffisamment compensées
- Excès diurétiques / restriction sodique
- Insuffisance cardiaque

Agents néphrotoxiques :

- Médicaments (antibiotiques, AINS...)
- Produits de contraste iodés

Pathologie surajoutée :

- Infection urinaire
- Obstacle (hypertrophie bénigne de la prostate, lithiase...)

Autre :

- HTA mal équilibrée
- Diabète mal équilibré
- Perturbation de l'hémodynamique intrarénale (BSRA, AINS)

V. LES MOYENS DE PRÉVENTION DE LA PROGRESSION DES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES :

1- LE CONTRÔLE DE LA PRESSION ARTÉRIELLE :

La pression artérielle doit être inférieure à 130/80 mm Hg chez tous les patients ayant une MRC. Une restriction sodée à 100 mmol/j (6 g/j) permet une amélioration du contrôle de la pression artérielle chez les patients ayant une MRC.

L'utilisation d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagoniste des récepteurs AT1 de l'angiotensine II (ARA2) permet de ralentir la progression des MRC. Ces médicaments doivent être utilisés en première intention. Les bloqueurs du système rénine-angiotensine (BSRA) ont pour propriété de faire baisser la pression artérielle et de diminuer le débit de protéinurie et ainsi de ralentir la progression de l'insuffisance rénale.

La mise en route d'un traitement par BSRA expose aux risques :

- D'hypotension à l'introduction du traitement ou lors de l'augmentation des doses
- D'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie

Ainsi, il est recommandé de débiter le traitement par une posologie basse, puis d'augmenter progressivement par paliers d'au moins 4 semaines, d'autant plus que le patient est âgé et la fonction rénale altérée. L'augmentation des doses se fait jusqu'à atteinte des cibles thérapeutiques. Le dosage de la créatininémie et de la kaliémie est recommandé après 7 à 15 jours du traitement initial et après chaque modification de la posologie :

- En cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 %, il faut arrêter temporairement les BSRA, qui pourront être réintroduits progressivement après avoir écarté une sténose des artères rénales.
- L'arrêt temporaire du traitement est envisagé pour une hyperkaliémie supérieure à 6 mmol/l. Lorsque la kaliémie est comprise entre 5 et 6 mmol/l sous traitement, un écart diététique doit être recherché, puis un traitement diurétique hypokaliémiant (thiazidique ou diurétique de l'anse) est conseillé.

À posologie stable, une surveillance clinique et biologique d'un traitement par BSRA est conseillée à la fin du premier mois, comprenant notamment la mesure de la pression artérielle, le dosage de la protéinurie des 24 heures, de la kaliémie et de la créatininémie.

Ce poly a été téléchargé depuis med-tmss.blogspot.com/2016/08/cours.html | Page Fb : www.facebook.com/Faculte.de.Medecine.TMSS

Le patient sous BSRA doit être éduqué en vue de l'arrêt temporaire de ces médicaments en cas de déshydratation extracellulaire aiguë (gastroentérite aiguë par exemple), afin d'éviter la survenue d'une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

2- LA RÉDUCTION DE LA PROTÉINURIE :

L'efficacité des stratégies thérapeutiques visant à diminuer la protéinurie a été prouvée par des essais randomisés. Elles comprennent le strict contrôle de la pression artérielle permettant ainsi de réduire la pression intraglomérulaire et l'utilisation d'un traitement inhibiteur du système rénine-angiotensine.

Il est donc recommandé de traiter les patients ayant une MRC avec une protéinurie > 0,5 g/24 h par un BSRA, même s'ils ne sont pas hypertendus.

Chez les patients ayant une protéinurie, les doses de BSRA doivent être adaptées non seulement en fonction du contrôle tensionnel, mais également de façon à obtenir une réduction maximale du débit de protéinurie et de la progression de la maladie rénale.

3- LA RESTRICTION PROTIDIQUE :

L'analyse des études cliniques disponibles suggère qu'une restriction protéique modérée permet de ralentir la progression de l'insuffisance rénale. On recommande un apport protéique d'environ 0,8 à 1 g/kg/j chez les patients dont le DFG est inférieur à 60 ml/mn. Cette restriction protéique doit s'accompagner d'un apport calorique suffisant (30 à 35 kcal/kg/j). Dans ce but, une prise en charge diététique initiale doit être assurée ainsi qu'un suivi diététique régulier. L'état nutritionnel doit être également surveillé régulièrement.

4- LE CONTRÔLE DES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES ASSOCIES :

Les patients insuffisants rénaux chroniques sont des patients à très haut risque cardiovasculaire. Le risque de mortalité cardiovasculaire d'un patient atteint de maladie rénale chronique est bien supérieur au risque d'insuffisance rénale terminale.

Il est primordial de prendre en charge l'ensemble des facteurs de risque cardiovasculaires chez les patients avec une MRC et notamment l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, le diabète, le tabagisme, l'inactivité physique et l'obésité.

VI. CONCLUSION :

Les maladies rénales étant le plus souvent asymptomatiques et silencieuses, leur dépistage systématique chez les groupes à risque est ainsi recommandé. Cette détection doit être la plus précoce possible afin que la prise en charge du patient débute à un niveau de fonction rénale résiduelle le plus élevé possible et ralentir ainsi l'évolution de l'IRC vers le stade terminal.

Au cours de l'IRC, il est indispensable d'entreprendre tôt :

- La recherche et la correction des facteurs de risque de progression de l'insuffisance rénale et des facteurs de risque et co-morbidités cardiovasculaires.
- La stratégie d'intervention optimale pour le patient : mesures de néphroprotection, de cardioprotection et le cas échéant traitement de la cause, accompagné de mesures d'ajustement posologique des médicaments pouvant être toxiques pour les reins malades.